

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CINTHIA FAÇANHA WENDEL

PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, ESTRUTURAIS E ESPECTROSCÓPICAS DE
DIAZOCETONAS ATRAVÉS DE CÁLCULOS QUÂNTICOS E ESTUDO *IN SILICO* DAS
LIGAÇÕES REALIZADAS PELA MOLÉCULA DE AMURENSININA NO SÍTIO DE
LIGAÇÃO DO RECEPTOR ESPECÍFICO DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

PALOTINA

2020

CINTHIA FAÇANHA WENDEL

PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, ESTRUTURAIS E ESPECTROSCÓPICAS DE
DIAZOCETONAS ATRAVÉS DE CÁLCULOS QUÂNTICOS E ESTUDO *IN SILICO* DAS
LIGAÇÕES REALIZADAS PELA MOLÉCULA DE AMURENSININA NO SÍTIO DE
LIGAÇÃO DO RECEPTOR ESPECÍFICO DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

Dissertação apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal do Paraná, Setor Palotina, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Bioquímica e Biologia Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Isac G. Rosset
Coorientadora: Prof. Dra Kádima Nayara Teixeira

PALOTINA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

W469 Wendel, Cinthia Façanha
Propriedades eletrônicas, estruturais e espectroscópicas de diazocetonas através de cálculos quânticos e estudo *in silico* das ligações realizadas pela molécula de amurensinina no sítio de ligação do receptor específico de N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) / Cinthia Façanha Wendel – Palotina, 2020. 224f.

Orientador: Isac G. Rosset
Coorientadora: Kádima Nayara Teixeira
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular.

1. Diazocetonas. 2. Química computacional. 3. Mecânica Quântica. 4. Amurensinina. I. Rosset, Isac G. II. Teixeira, Kádima Nayara. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDU 54



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR PALOTINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM
BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR - 33287015001P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MULTICÊNTRICO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CINTHIA FAÇANHA WENDEL** intitulada: **PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, ESTRUTURAIS E ESPECTROSCÓPICAS DE DIAZOCETONAS ATRAVÉS DE CÁLCULOS QUÂNTICOS E ESTUDO IN SILICO DAS LIGAÇÕES REALIZADAS PELA MOLÉCULA DE AMURENSININA NO SÍTIO DE LIGAÇÃO DO RECEPTOR ESPECÍFICO DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

PALOTINA, 29 de Maio de 2020.

Assinatura Eletrônica

29/05/2020 17:15:53.0

ADRIANA FIORINI ROSADO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

29/05/2020 20:38:30.0

ROBERTA PAULERT

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

31/05/2020 09:09:07.0

ADRIANA FERLA DE OLIVEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esta dissertação ao meu orientador Prof^o Dr Isac G. Rosset e à minha coorientadora Prof^a Dra Kádima Nayara Teixeira, por terem me apresentado ao mundo da química quântica computacional e da modelagem molecular respectivamente; por terem me orientado, me ensinado, por terem tido paciência e me proporcionado várias oportunidades de aprendizado nesta área.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Isac G. Rosset e à professora Dra. Kádima N. Teixeira, pelos mesmos motivos que os dedico esta dissertação.

Ao meu marido Leandro M. Urbano, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando.

À minha família Nelson, Helena, João e Carol, que apesar de estarem longe, sempre me apoiaram a prosseguir com os estudos.

À professora de inglês e amiga Claudia Welikson, pelo suporte na revisão do resumo em inglês e incentivo e cobrança para eu realizar e terminar o mestrado em tempo hábil.

Às colegas de pós-graduação Cássia, Flávia, Fernanda, Gabriela, que foram parceiras de congressos, de disciplinas, de tereré aos finais de semana e de muitas risadas.

À Universidade Federal do Paraná, que incentiva os servidores a se qualificarem.

Meu muito obrigada!

RESUMO

As diazocetonas são intermediários avançados que podem potencializar a síntese de produtos naturais bioativos, inclusive aqueles de interesse farmacológico. Alguns compostos bioativos de fontes naturais, como a morfina, têm atividades biológicas específicas, altamente desejáveis no campo farmacêutico. Neste trabalho foram estudadas as propriedades eletrônicas, estruturais e espectroscópicas de diazocetonas. Foram empregadas duas diazocetonas modelos para determinar o conjunto de base mais adequado para realizar os cálculos de otimização destas moléculas e analisar o isômero mais estável. Em seguida, os isômeros *cis* de diferentes diazocetonas foram otimizados utilizando o método DFT/B3LYP/6-311G+(d,p) e suas estruturas e propriedades foram analisadas, como valores de comprimento de ligação, ângulos de ligação, energia, momento dipolo, HOMO e LUMO e superfície de potencial eletrônico. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram calculados utilizando a teoria DFT com diferentes métodos e conjuntos de base. Os dados obtidos foram analisados e comparados com dados experimentais já publicados. Utilizando cálculos quânticos, observou-se que o isômero *cis* apresentou uma menor energia que o isômero *trans* para as diazocetonas modelo; o método DFT/B3LYP/6-311G+(d,p)/vácuo apresentou valores satisfatórios para a otimização das moléculas; e os métodos DFT/PBE0 6-311+G(2d,p)/vácuo e DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ/clorofórmio apresentaram os melhores valores de RMN ^1H e ^{13}C respectivamente. A amurensinina é uma isopavina, a qual depende do intermediário diazocetona para a sua completa síntese em uma de suas principais rotas sintéticas. Ela pode apresentar uma atividade biológica importante no tratamento de doenças de desordem neurológica, como a síndrome de Down e o Alzheimer, pois ela é considerada um antagonista do complexo receptor específico N-metil-D-Aspartato (NMDA) associado ao canal iônico. Neste trabalho também foram estudadas as possíveis interações existentes entre a amurensinina e a região do domínio ATD do receptor NMDA por meio da docagem molecular, tais interações foram comparadas com aquelas existentes entre o antagonista ifenprodil e os sítios de ligação do mesmo receptor. Os resíduos de aminoácidos do receptor envolvidos nas interações com a amurensinina não protonada e protonada estão localizados na região do domínio ATD e os dados e informações obtidos acerca dessas interações químicas indicam que esse ligante apresenta afinidade com o receptor, sustentada principalmente por ligações de hidrogênio e interações entre os átomos de carbono dos anéis aromáticos do ligante e vários resíduos de aminoácidos de caráter apolar. Por meio deste estudo foi constatado que a amurensinina interage com o receptor NMDA em seu domínio estrutural ATD. Possivelmente a amurensinina possui uma ação antagonista no receptor por se ligar em uma região semelhante à do ifenprodil; acredita-se a ocorrência de interação em regiões similares do receptor seja devido à semelhança estrutural entre os dois ligantes.

Palavras-chave: Diazocetonas. Química Computacional. Mecânica Quântica. Amurensinina. Docagem molecular.

ABSTRACT

Diazoketone is an intermediate product which may potentially synthesize of bio-active natural products because it is a very reactive molecule which acts as useful building blocks in the syntheses of bioactive compounds. Some bio-active compounds from natural sources, such as morphine, have specific biological activities which are highly desirable in the pharmaceutical field. The Electronic, structural and spectroscopic properties of diazoketones were studied. First, two models of diazoketone were selected in order to determine the most appropriate basis set to calculate their optimization and the type of isomer which is more stable. Second, the *cis* isomers of different diazoketones were optimized through the DFT/B3LYP/6-311G+(d,p) theory, and then these structures and their properties, such as values of bond length, bond angles, energy, dipole moment, HOMO, LUMO and electric potential surfaces were analyzed. The NMR ^1H and ^{13}C spectra were performed using the DFT theory with different methods and basis sets. The data obtained was analyzed and compared to experimental studies already published. Using quantum chemical calculations, it was observed that the *cis* isomer presented less energy than the *trans* isomer for the diazoketone models. The DFT/B3LYP/6-311G+(d, p)/vacuum method presented satisfactory values for molecule optimization; and the DFT/PBE0 6-311+G(2d,p)/vacuum and the DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ/chloroform presented satisfactory values of ^1H RMN and ^{13}C , respectively. Amurensinine is an isopavine which depends on Diazoketone as an advanced intermediate product to be completely synthesized. It may be an important biological treatment for neurological disorder diseases, such as Down's syndrome and Alzheimer's. This is due to Amurensinine being considered an inhibitor of the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR). The possible interactions between Amurensinine and the amino-terminal domain (ATD) of the NMDAR were studied through molecular docking and they were compared to those interactions which exist between the NMDAR and the NMDAR antagonist Ifenprodil. The amino acid residues of the receptor, which interact with the protonated and non-protonated Amurensinine, are located in the ATD region. The data obtained on the chemical interactions between the Amurensinine and the NMDA receptor imply that this ligand has sustained affinity with the receptor. This is mainly because of the hydrogen ligands and the interactions between the carbon atoms of the aromatic rings from the ligand and other apolar amino acid residues. This study verifies that Amurensinine interacts with the ATD region and therefore it may perform as an inhibitor of the NMDAR. This is due to the fact that Amurensinine interacts in a similar region as the antagonist Ifenprodil probably due their structural similarity.

Keywords: Diazoketones. Natural products. Computational Quantum Chemistry. Amurensinine. Molecular docking.

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1- DESCRIÇÃO DAS BASES UTILIZADAS PARA A OBTENÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DAS DIAZOCETONAS.....	52
---	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- MAX PLANCK E O LIVRO QUE ABORDA A TEORIA QUÂNTICA	27
FIGURA 2- DIAGRAMAS DE NÍVEIS	29
FIGURA 3- INFLUÊNCIA DO CAMPO MAGNÉTICO NA ORIENTAÇÃO DOS PRÓTONS.	32
FIGURA 4- O ESPECTRÔMETRO DE RMN.....	33
FIGURA 5- ESTRUTURA GERAL DAS DIAZOCETONAS.	38
FIGURA 6- PRODUTOS NATURAIS BIOATIVOS DE IMPORTÂNCIA FARMACÊUTICA, CUJA SÍNTESE ENVOLVE A PARTICIPAÇÃO DA DIAZOCETONA.....	39
FIGURA 7- INTERCONVERSÃO DA CONFIGURAÇÃO CIS E TRANS NAS DIAZOCETONAS.....	40
FIGURA 8- EXEMPLO DA REAÇÃO DE REARRANJO DE WOLFF	41
FIGURA 9- REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE 4-AMINO-4-DEOXI-N ¹⁰ - METILPTEROIL-(6-DIAZO+OXO)-L-NORLEUCINA ATRAVÉS DA SUBSTITUIÇÃO DE UM GRUPO CARBOXÍLICO POR UMA DIAZOCETONA.....	42
FIGURA 10- REAÇÃO DE DEGRADAÇÃO CONFORME GALLAGHER-HOLLANDER (MUNDY, 2005).....	43
FIGURA 11- MOLÉCULAS DE DIAZOCETONAS ESTUDADAS, COM SEUS RESPECTIVOS NOMES IUPAC E OS NOMES DADOS.....	46
FIGURA 12- MOLÉCULAS DE DIAZOCETONAS MODELO CONSIDERADAS NO ESTUDO.....	48
FIGURA 13- DIAZOCETONAS UTILIZADAS COMO REPRESENTANTES DAS DIAZOCETONAS NAS ANÁLISES INICIAIS, EM FORMATO TRIDIMENSIONAL E BIDIMENSIONAL	53
FIGURA 14- DIAZOCETONAS DIVERSAS UTILIZADAS PARA EFETUAR OS CÁLCULOS QUÂNTICOS, EM FORMATO TRIDIMENSIONAL E BIDIMENSIONAL.....	63
FIGURA 15-SUPERFÍCIE DO POTENCIAL ELETRÔNICO DAS DIAZOCETONAS EM DIFERENTES SOLVENTES.....	78
FIGURA 16- REPRESENTAÇÃO DOS ORBITAIS HOMO E LUMO NAS DIAZOCETONAS.....	83

FIGURA 17- ESTRUTURA GENÉRICA DO RECEPTOR NMDA (PDB 4PE5).....	173
FIGURA 18- REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA DE UMA CADEIA DO RECEPTOR NMDA GLUN1/GLUN2.....	175
FIGURA 19- FÁRMACOS UTILIZADOS EM TRATAMENTOS NEUROLÓGICOS.	179
FIGURA 20- ESTRUTURA GERAL DAS ISOPAVINAS.	184
FIGURA 21- EXEMPLOS DE ISOPAVINAS DERIVADAS DE PRODUTOS NATURAIS.	185
FIGURA 22- ESQUEMA DE RETROSSÍNTESE PARA A OBTENÇÃO DA AMURENSININA.....	187
FIGURA 23- SÍNTESE DA AMURENSININA.	187
FIGURA 24- ESTRUTURAS QUÍMICAS ESTUDADAS.....	193
FIGURA 25- ESTADO DE PROTONAÇÃO DO LIGANTE AMURENSININA.	197
FIGURA 26- ESTRUTURA DA MOLÉCULA DE AMURENSININA	198
FIGURA 27- SOBREPOSIÇÃO ENTRE A CADEIA B DO RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B APÓS REALIZADA A DOCAGEM MOLECULAR E A CADEIA B ORIGINAL (PDB 4PE5).	199
FIGURA 28- SOBREPOSIÇÃO ENTRE A CADEIA B ORIGINAL (PDB 4PE5) DO RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B E A CADEIA B COM ACRÉSCIMO DE HIDROGÊNIO PARA A DOCAGEM MOLECULAR.	200
FIGURA 29- IDENTIFICAÇÃO NUMÉRICA DOS ÁTOMOS DA NUMERAÇÃO AMURENSININA. OS ANÉIS FORAM IDENTIFICADOS COMO A E B.	201
FIGURA 30- IDENTIFICAÇÃO NUMÉRICA DOS ÁTOMOS DO IFENPRODIL. OS ANÉIS FORAM IDENTIFICADOS COMO A, B e C.	202
FIGURA 31- CADEIA B DO RECEPTOR NMDA COM OS LIGANTES IFENPRODIL E AMURENSININA NÃO PROTONADA.	203
FIGURA 32- LIGANTE AMURENSININA NÃO PROTONADA LIGADA À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.	204
FIGURA 33- LIGANTE IFENPRODIL RETIRADO DO PDB LIGADA À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.	205
FIGURA 34- LIGANTE AMURENSININA PROTONADA LIGADA À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.	209

FIGURA 35- LIGANTE IFENPRODIL LIGADO À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.....	211
---	-----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1- ANÁLISE ENERGÉTICA DAS DIAZOCETONAS ALIFÁTICAS <i>CIS</i> E <i>TRANS</i>	54
GRÁFICO 2- ANÁLISE ENERGÉTICA DAS DIAZOCETONAS AROMÁTICAS <i>CIS</i> E <i>TRANS</i>	55
GRÁFICO 3- DIFERENÇA ENTRE OS VALORES DE ENERGIA DAS DIAZOCETONAS ALIFÁTICAS <i>CIS</i> E <i>TRANS</i> (<i>CIS</i> – <i>TRANS</i>).....	56
GRÁFICO 4- DIFERENÇA ENTRE OS VALORES DE ENERGIA DAS DIAZOCETONAS AROMÁTICAS <i>CIS</i> E <i>TRANS</i> (<i>CIS</i> – <i>TRANS</i>).	56
GRÁFICO 5- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA ENTRE OS COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO EXPERIMENTAIS E TEÓRICOS DA DIAZOCETONA AROMÁTICA <i>CIS</i>	57
GRÁFICO 6- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA DE ÂNGULOS DE LIGAÇÃO TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS DA DIAZOCETONA AROMÁTICA <i>CIS</i>	58
GRÁFICO 7- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA ENTRE OS RESULTADOS DE RMN ¹ H CALCULADOS PARA A DIAZOCETONA ALIFÁTICA E AROMÁTICA <i>CIS</i> DE SEUS RESPECTIVOS VALORES DE RMN ¹ H OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.	60
GRÁFICO 8- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA ENTRE OS RESULTADOS DE RMN ¹³ C CALCULADOS PARA A DIAZOCETONA ALIFÁTICA E AROMÁTICA <i>CIS</i> DE SEUS RESPECTIVOS VALORES DE RMN ¹³ C OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.	60
GRÁFICO 9- CUSTO COMPUTACIONAL PARA REALIZAR OS CÁLCULOS QUÂNTICOS DA DIAZOCETONA MODELO ALIFÁTICA <i>CIS</i> E AROMÁTICA <i>CIS</i> EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE.	62
GRÁFICO 10- COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS O=C2, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.....	66
GRÁFICO 11- COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS N1=N2, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.....	68
GRÁFICO 12- COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS N1=C1, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.....	70

GRÁFICO 13- ÂNGULO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS N1-C1-C2, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.....	72
GRÁFICO 14- ÂNGULO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS C1-C2-C3, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.....	74
GRÁFICO 15- MOMENTO DIPOLO DAS DIAZOCETONAS, CALCULADO NO VÁCUO OU NO CLOROFÓRMIO.....	76
GRÁFICO 16- DIFERENÇA ENTRE OS ORBITAIS HOMO E LUMO DAS DIAZOCETONAS NO VÁCUO E NO CLOROFÓRMIO.	83

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- CONDIÇÕES EMPREGADAS PARA AVALIAÇÃO DAS DIAZOCETONAS.	49
TABELA 2- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹ H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.	93
TABELA 3- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹ H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.	96
TABELA 4- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹³ C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.	100
TABELA 5- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹³ C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.	103
TABELA 6- ESTADO DE PROTONAÇÃO DA AMURENSININA DE ACORDO COM A VARIAÇÃO DE pH, À TEMPERATURA DE 298 K.....	198
TABELA 7- DADOS REFERENTES À AFINIDADE DO LIGANTE AMURENSININA COM O RECEPTOR, CALCULADOS PELO PROGRAMA AUTODOCK VINA.....	201
TABELA 8- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES PRESENTES ENTRE A AMURENSININA NÃO PROTONADA DOCADA NA REGIÃO DO DOMÍNIO ATD NO RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B.....	206

TABELA 9- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES ENTRE O IFENDRODIL E O RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B DEPOSITADO NO PDB (4PE5).	207
TABELA 10- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES PRESENTES ENTRE A AMURENSININA PROTONADA E DOCADA NO DOMÍNIO ATD NO RECEPTOR GLUN1A/GLUN2B.....	208
TABELA 11- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES ENTRE O IFENDRODIL E O RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B	210

LISTA DE SIGLAS

Å	- Angstrom
AMBER	- Assisted Model Building with Energy Refinement
AMPA	- Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropionico
ATD	- Domínio amino terminal
B3LYP	- Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr
C	- Carbono
Ca ²⁺	- Íons cálcio
cc-pVDZ	- Função de base double-zeta de Dunning
CDCl ₃	- Deuterated chloroform
cm	- Centímetros
CPCM	- Conductor-like polarizable continuum model
CTD	- Domínio intracelular carboxi-terminal.
D	- Debye
d (RMN)	- Duplete
DFT	- Density Functional Theory
DCKA	- Ácido 5,7-diclorocinurênico
DOS	- Disk operating system
3D-QSAR	- Tridimensional quantitative structure-activity relationship
ELA	- Esclerose lateral amiotrófica
F	- Fluor
GB	- Gigabyte
GHz	- Gigahertz
GIAO	- Gauge independent atomic orbital
GIPAW	- Gauge Including Projector Augmented-Wave
GluN1	- Subunidade 1 do receptor N-metil D-aspartato
GluN1A	- Subunidade 1A do receptor N-metil D-aspartato
GluN2	- Subunidade 2 do receptor N-metil D-aspartato
GluN2A	- Subunidade 2A do receptor N-metil D-aspartato
GluN2B	- Subunidade 2B do receptor N-metil D-aspartato
GluN3	- Subunidade 3 do receptor N-metil D-aspartato
GOLD	- Genetic Optimisation for Ligand Docking

H	- Hidrogênio
hERG	- The human Ether-à-go-go-Related Gene
HF	- Hartree-Fock
Hz	- Hertz
HOMO	- Highest occupied molecular orbital
\bar{I}	- Momento angular de spin do núcleo
IC ₅₀	- The half maximal inhibitory concentration
ICM	- Information classification and management
IEF	- Integral equation formalism
IEFPCM	- Integral equation formalism polarizable continuum model
<i>J</i>	- Constante de acoplamento
Kcal	- Quilocaloria
LBD	- Domínio de ligação ao ligante
LUMO	- Lowest unoccupied molecular orbital
m (RMN)	- Multipleteo
MAE	- Mean absolute error
MHz	- Megahertz
Mg ²⁺	- Íon Magnésio
MK-801	- Dizocilpina
MOAD	- Mother of all databases
N	- Nitrogênio
NMDA	- N-metil-D-Aspartato
NMDAR	- N-metil-D-Aspartato receptor
O	- Oxigênio
P	- Fósforo
PBE0	- Mistura da troca de energia Perdew–Burke-Ernzerhof (PBE) com Hartree–Fock na proporção 3:1.
PCM	- Polarizable Continuum Model
PCP	- Fenciclidina
PDB	- Protein Data Bank
Pdbqt	- Protein Data Bank, Partial Charge (Q), & Atom Type (T)
PLP	- Piecewise Linear Potential
pH	- Potencial hidrogeniônico

<i>qubit</i>	- Quantum bit
RAM	- Random access memory
RMSD	- Root-mean-square deviation
RMSE	- Root Mean Square error
RMN	- Ressonância Magnética Nuclear
s (RMN)	- singleto
Si	- Silício
SNC	- Sistema nervoso central
<i>sp</i>	- Hibridização do orbital s e 1 orbital p.
<i>sp²</i>	- Hibridização do orbital s e 2 orbitais p.
<i>sp³</i>	- Hibridização do orbital s e 3 orbitais p.
Subnível s	- Sharp
Subnível p	- Principal
Subnível d	- Difusa
Subnível f	- Fundamental
T	- Tempo de relaxação
t (RMN)	- Tripleto
TM	- Trademark symbol
TMS	- Tetrametilsilano
TMD	- Domínio transmembrana
ue	- Unidades eletrostáticas
+	- Inclusas funções difusas para os átomos do sistema, não incluindo para os átomos de hidrogênio
++	- Inclusas funções difusas para os átomos do sistema, inclusive para os átomos de hidrogênio
6-311++G (d,p)	- 3 funções de base, uma com 3 gaussianas primitivas e as duas outras com uma gaussiana primitiva. funções difusas (++) e de polarização dos subníveis (d,p)
π	- Pi
σ	- Sigma
δ	- Deslocamento químico

LISTA DE ABREVIATURAS DOS AMINOÁCIDOS

A	- Ala	- Alanina
R	- Arg	- Arginina
N	- Asn	- Asparagina
D	- Asp	- Aspartato ou Ácido aspártico
C	- Cys, Cis	- Cisteina
F	- Phe ou Fen	- Fenilalanina
G	- Gly, Gli	- Glicina
Q	- Gln	- Glutamina
E	- Glu	- Glutamato ou Ácido glutâmico
H	- His	- Histidina
I	- Ile	- Isoleucina
L	- Leu	- Leucina
K	- Lys, Lis	- Lisina
M	- Met	- Metionina
P	- Pro	- Prolina
S	- Ser	- Serina
Y	- Tyr, Tir	- Tirosina
T	- Thr, Ter	- Treonina
W	- Trp, Tri	- Triptofano
V	- Val	- Valina

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	23
1. INTRODUÇÃO	24
1.1 OBJETIVOS.....	25
1.1.1 Objetivo Geral	25
1.1.2 Objetivos Específicos	25
1.2 JUSTIFICATIVA.....	25
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	27
2.1 QUÍMICA QUÂNTICA COMPUTACIONAL.....	27
2.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	31
2.2.1 Cálculos teóricos de RMN	34
2.3 MÉTODOS DE SOLVATAÇÃO	36
2.4 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS.....	37
2.5 DIAZOCETONAS	38
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	45
3.1 MATERIAL	45
3.1.1 Hardware	45
3.1.2 Software/programa	45
3.1.3 Diazocetonas	46
3.2 MÉTODOS.....	47
3.2.1 Cálculos de otimização estrutural e análise da estabilidade dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	48
3.2.2 Simulação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C das diazocetonas	50
4 RESULTADOS.....	53
4.1 DIAZOCETONAS AROMÁTICA E ALIFÁTICA	53
4.2 ANÁLISE ENERGÉTICA.....	54
4.3 COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO	57
4.4 ÂNGULO DE LIGAÇÃO.....	58
4.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	59
4.6 CUSTO COMPUTACIONAL (CPU).....	61
4.7 ANÁLISE DE DIAZOCETONAS DIVERSAS	62
4.8 COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO	65
4.9 ÂNGULO DE LIGAÇÃO.....	71

4.10	PROPRIEDADES ELETRÔNICAS	75
4.11	SUPERFÍCIE DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO	77
4.12	HOMO e LUMO	82
4.13	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	91
4.13.1	RMN ¹ H.....	91
4.13.2	RMN ¹³ C.....	99
5	CONCLUSÃO	106
	REFERÊNCIAS	107
	APÊNDICE 1.....	114
	APÊNDICE 2.....	128
	APÊNDICE 3.....	142
	 CAPÍTULO II.....	 162
1	INTRODUÇÃO	169
1.1	OBJETIVOS.....	170
1.1.1	Objetivo geral	170
1.1.2	Objetivos específicos.....	170
1.2	JUSTIFICATIVA.....	170
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	172
2.1	RECEPTOR ESPECÍFICO N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) ASSOCIADO AO CANAL IÔNICO	172
2.2	EXCITOTOXICIDADE.....	177
2.3	AGONISTAS, ANTAGONISTAS E MODULADORES DO RECEPTOR NMDA	178
2.4	ISOPAVINAS	184
2.5	AMURENSININA	185
2.6	DOCAGEM MOLECULAR.....	187
2.7	PREPARO DO RECEPTOR.....	189
2.8	PREPARO DO LIGANTE.....	189
2.9	PROGRAMAS	189
2.9.1	AutoDock Tools	189
2.9.2	AutoDock Vina.....	190
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	192
3.1	MATERIAL	192

3.1.1	Hardware	192
3.1.2	Softwares/ programas/ banco de dados	192
3.2	MÉTODOS.....	194
3.2.1	Preparo do receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5) para docagem	194
3.2.2	Preparo dos ligantes para a docagem molecular	194
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	196
4.1	PREDIÇÃO DO ESTADO DE PROTONAÇÃO MAIS ADEQUADO PARA O LIGANTE.....	196
4.2	VISUALIZAÇÃO E ANÁLISE DO PREPARO DO RECEPTOR E DA DOCAGEM MOLECULAR ENTRE O RECEPTOR NMDA E OS LIGANTES.....	198
4.2.1	Receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5).....	198
4.3	VALIDAÇÃO DO MÉTODO	210
5	CONCLUSÃO	212
	REFERÊNCIAS	213

Capítulo 1

PROPIEDADES ELETRÔNICAS, ESTRUTURAIS E ESPECTROSCÓPICAS DE DIAZOCETONAS ATRAVÉS DE CÁLCULOS QUÂNTICOS

1. INTRODUÇÃO

A caracterização e o conhecimento das propriedades eletrônicas, termodinâmicas e espectroscópicas de uma molécula permitem que se tenha uma melhor compreensão sobre seu comportamento em determinado ambiente químico. A partir da coleção destes dados, é possível planejar e direcionar com uma maior eficiência o desempenho de uma molécula em determinada síntese e/ou aplicação pretendida (TRSIC, 2009).

Atualmente existem softwares com métodos teóricos embutidos que permitem o estudo computacional de propriedades de moléculas, líquidos, sólidos, etc. A partir deles é possível submeter a molécula à inúmeros ambientes químicos diferentes, calcular propriedades e prever seu comportamento em diversas situações. O estudo teórico da molécula é interessante para o meio científico, visto que ele pode obter informações químicas de uma determinada estrutura em um espaço de tempo mais curto e com um custo muito mais baixo em relação aos recursos requeridos pela pesquisa experimental, porém deve-se aliar estudos experimentais e teóricos para melhor entendimento das características de átomos e moléculas (TRSIC, 2009; PIELA, 2017).

O método semi-empírico DFT (Density Functional Theory) é um método preferido por muitos pesquisadores por ser capaz de prever diversas propriedades de moléculas orgânicas com precisão (JAIN, 2009), como sua isomeria (WILLOUGHBY, 2014), propriedades eletrônicas, estruturais e espectroscópicas (ALCACER, 2007). Ele apresenta valores mais próximos aos reais devido à sua capacidade de recalcular valores de densidade eletrônica de acordo com a alteração dos orbitais e da energia da molécula (ALCACER, 2007), diferente dos métodos chamados *ab initio* (do princípio). Uma das utilidades desse método é a predição de espectros de RMN ^{13}C e ^1H teóricos, os quais são calculados principalmente pela correlação entre a subestrutura e o subspectro (GRAY, 1986), o que faz ser possível a elucidação estrutural de moléculas em um curto espaço de tempo. Outra vantagem do uso da química computacional é a possibilidade de uso de um método de solvatação, a qual pode ser implícita ou explícita, permitindo por exemplo, que se realize os cálculos quânticos das propriedades da molécula, considerando que haja solvatação ao redor da molécula ou no sistema inteiro, podendo levar a interferência do momento dipolo do solvente em toda a molécula. É possível também realizar simulações em meio ao vácuo, um solvente ideal, o qual não interage com a molécula, ou mesmo escolher outros solventes e analisar a interferência que estes solventes trazem à estrutura das moléculas (CANUTO, 2008).

As diazocetonas são classificadas como sendo importantes intermediários em sínteses de alguns produtos naturais bioativos de importância farmacêutica, como por exemplo a morfina, a tetrodotoxina, a amurensinina, a azitromicina (PETTIT, 1986), a ambruticina (RAHMAN, 2013), como também os grupos de lignano-lactonas (YAMAGUCHI, 2012) e de cladiellina (CLARK, 2013) e as classes de cefalosporina e carbapenemos (YE, 1994). Entretanto, existem poucos estudos que abordam as propriedades destas moléculas na literatura. Em vista da importância das diazocetonas, foram realizados estudos teóricos através de métodos baseados em mecânica quântica, que objetivam estudar as propriedades eletrônicas, estruturais e espectroscópicas. Com a disposição destas informações, será possível planejar melhores sínteses e aplicações que envolvam as diazocetonas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Estudo de propriedades eletrônicas, estruturais, e espectroscópicas de diazocetonas através de cálculos quânticos.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Estudar os aspectos energéticos dos isômeros *cis* e *trans* de diversas diazocetonas;
- b) Determinar qual o melhor método teórico para estudos estruturais das diazocetonas;
- c) Cálculos de momento dipolo, potencial eletrostático, HOMO e LUMO;
- d) Realizar cálculos das constantes de blindagem magnética de átomos de ^1H e ^{13}C para auxiliar nos estudos de RMN;
- e) Estudar a influência da solvatação nos cálculos de RMN.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os softwares podem proporcionar um estudo eficiente, de baixo custo e relativamente rápido quando comparados aos métodos tradicionais experimentais, além de analisar diversos fatores e estudar diferentes moléculas ou possibilidades, os quais demandariam bastante tempo e muito custo se realizados na prática. Ao definir os melhores parâmetros (base, tipo de solvente e configurações do software) para o estudo das diazocetonas, se propicia um melhor

direcionamento a serem realizadas em futuros estudos envolvendo esta classe de moléculas, para que se obtenham resultados mais próximos daqueles obtidos experimentalmente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

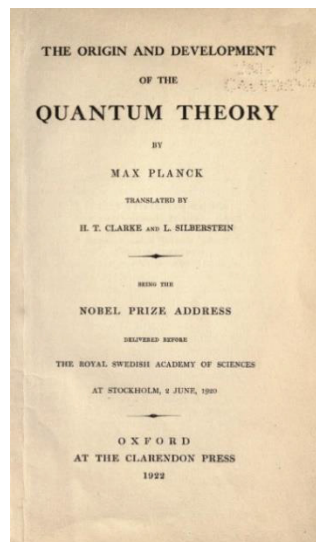
2.1 QUÍMICA QUÂNTICA COMPUTACIONAL

A química quântica computacional possui ferramentas capazes de prever a estrutura e a dinâmica interna de um átomo e de uma molécula através de métodos computacionais, tem seu fundamento na teoria da mecânica quântica e é baseada na natureza quântica do *qubit* (quantum bit) e na possibilidade de superposição de estados (SUTER, 2008; GOLZE, 2012, GLASER, 2001). A mecânica quântica teve seu início em 1900, e é fundamentada na teoria criada por Max Planck, de que a luz é emitida e absorvida no formato de quanta (frações discretas de luz), e que, tanto a luz quanto as partículas materiais se propagam em formato de ondas, e se comportam como partículas quando interagem entre si. Max Planck também desenvolveu teorias e fórmulas para a energia média das ondas eletromagnéticas, a quantização da energia e criou o conceito de quantum de radiação, ciências básicas para a química quântica (TRSIC, 2009) (FIGURA 1).

FIGURA 1- MAX PLANCK E O LIVRO QUE ABORDA A TEORIA QUÂNTICA



Fonte: Magnet Academy (2020)



Fonte: Internet Archive (2020)

Através da química quântica computacional é possível calcular a energia eletrônica, os orbitais atômicos e/ou moleculares das moléculas e átomos (TRSIC, 2009). Ela é responsável pela formação da base de sistemas de modelagem química e o estado desses sistemas é descrito pela solução da equação de Schrödinger (EQUAÇÃO 1). Schrödinger desenvolveu a equação

de onda de mecânica ondulatória, a qual se resume em uma função de coordenadas, a função de onda. A partir desta função é possível calcular todas as propriedades eletrônicas da molécula (SILVA, 2012) e é considerada a base dos cálculos das energias de átomos e moléculas e a “amplitude de uma onda de probabilidade” (ALCACER, 2007).

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi = H \Psi \quad (1)$$

Onde:





- i: unidade imaginária;
- \hbar : constante de Planck dividida por 2π ;
- ∂ : derivada parcial;
- t : tempo;
- H: operador hamiltoniano (energia total do sistema);
- Ψ : funções das coordenadas de espaço (ALCACER, 2007).

Com essa nova ciência, pode-se explicar como um quantum de luz, proveniente de um laser, pode propagar-se até o encontro de uma placa fotográfica e ser absorvido por um átomo de prata, o qual recebe a energia desse quantum e recua. A mecânica quântica, por apresentar inúmeros princípios divergentes com o senso comum, é considerada uma teoria abstrata, formulada em cima de um conjunto de postulados, os quais defendem que existe um espaço linear com elementos caracterizados como funções de onda (segundo a função de onda de Schrödinger), vetores de estado (segundo Notação de Dirac) ou estados, que remetem aos “elementos do espaço dos estados” (ALCACER, 2007). Ela já foi muito questionada e já se considerou, por muitas vezes, os elétrons e átomos como partículas e a luz proveniente dos átomos como onda. Mas com a evolução e comprovação das descobertas, como por exemplo a divisão de uma onda em duas de mesmo tamanho e a sobreposição dessas duas ondas e consequente geração de interferências positivas e negativas entre ambas, e a preservação da quantidade de elétrons nelas, foram comprovadas as propriedades ondulatórias dos elétrons e o caráter corpuscular dos fótons e foi aceito pelos pesquisadores que, a nível nuclear, não é possível existir distinção entre a onda e a partícula (ALCACER, 2007).

Segundo L. Alcácer (2007), esta ciência tem por objetivo a descrição compreensiva das propriedades dos átomos e das moléculas, bem como do modo como interagem entre si e se transformam, usando as leis da teoria quântica. Essas leis, como também a Química Quântica Computacional em si, possuem como fundamento a mecânica quântica, ciência que estuda as características e os fenômenos que acontecem com as partículas atômicas e subatômicas. Tais ciências, em meio virtual, permitem calcular propriedades de átomos e moléculas com uma maior velocidade e qualidade (TRSIC, 2009).

O princípio do cálculo para determinação da estrutura molecular se baseia principalmente no conceito de orbitais, em que elétrons independentes se movimentam aleatoriamente em um campo do núcleo que é considerado “fixo”, descrito pela aproximação de Born-Oppenheimer e também em um campo médio, onde ocorre a interação com outros elétrons. Essa estrutura eletrônica é conhecida como um conjunto de orbitais ocupados e outro conjunto com orbitais desocupados. A energia presente nestes orbitais é dividida em diagramas de níveis e cada diagrama de nível pode comportar até dois elétrons, os quais mantêm a maior distância possível e se movimentam em rotações intrínsecas opostas do núcleo (FIGURA 2) (ALCACER, 2007).

FIGURA 2- DIAGRAMAS DE NÍVEIS

<u>Camada</u>	<u>Nível e subnível</u>	<u>Subnível</u>	
K	1s		
L	2s 2p	s	
M	3s 3p 3d	p	
N	4s 4p 4d 4f	d	
O	5s 5p 5d 5f	f	
P	6s 6p 6d		
Q	7s 7p		

FONTE: O autor

Em 1926, Max Born apresentou à sociedade científica uma interpretação probabilística da mecânica quântica, e a partir dela surgiu a teoria da densidade de probabilidade que se discute sobre a probabilidade de encontrar uma partícula em meio a um determinado volume pré-determinado (ALCACER, 2007). Para entender o fundamento desta teoria, é conhecido o exemplo dado da “partícula em uma caixa”, em que existe uma caixa de tamanho conhecido, uma partícula e não existem forças atuando sobre esta partícula. Sob essas condições, foi formulada uma equação para determinar a energia daquela partícula, a qual dependerá do tamanho da caixa, da massa da partícula e das constantes de Marck Plank.

A química quântica computacional já é conhecida a muitos anos e tem evoluído com o desenvolvimento de novos softwares e pesquisas. Em 1929, os cálculos de propriedades de sistemas quânticos eram realizados com base somente nas leis fundamentais da física quântica, ou seja, nas fórmulas teóricas, sem levar em consideração resultados obtidos experimentalmente. Os cálculos seguiam o método *ab initio* (do princípio), método baseado em

cálculos teóricos, chamado de Hartree-Fock (HF) (ALCACER, 2007). No caso do método HF, para átomos de número atômico menor que trinta, é definida uma função de onda polieletrônica através da resolução da equação de Schrödinger, a qual leva em consideração a energia cinética dos elétrons, a atração entre os elétrons e o núcleo, as interações entre os vários elétrons e a repulsão dos núcleos entre duas ou mais moléculas. Para moléculas maiores, a mesma fórmula é aplicada no método Hartree-Fock, porém se faz uma correção relativística (ALCACER, 2007).

Em meados de 1950, já consideravam os cálculos teóricos utópicos e começou-se a identificar os pontos fracos e dificuldades inerentes aos cálculos, como aqueles encontrados em cálculos para determinação da estrutura eletrônica das moléculas. Um dos problemas observados neste método é que ele considera que os elétrons são independentes um dos outros e estão sujeitos a um campo médio, existente em virtude das interações entre eles, contudo essa média gerada apresentada não é condizente com aquilo que se observa na realidade e por isso, dependendo do tipo de molécula ou sistema estudado, os valores dos resultados podem ser imprecisos (ALCACER, 2007). Hoje se sabe que as principais dificuldades que o método de Hartree-Fock apresenta envolve problemas com a correlação eletrônica (as interações entre os elétrons são calculadas como valores médios e não instantâneos, conforme se verifica na realidade), o uso da base que é sempre incompleta (apenas uma base infinita geraria soluções exatas), os efeitos relativísticos e os desvios à aproximação de Born-Oppenheimer. A partir da tentativa de resolução destes problemas, e de se entender que existe uma correlação quântica entre os elétrons, foram desenvolvidos métodos mais avançados, como a Teoria Funcional da Densidade (DFT), formalizada por Kohn, Sham e Hohenberg em 1964, a qual analisa sistemas atômicos e moleculares de forma semi-empírica (ALCACER, 2007).

A DFT é um método preferido por muitos pesquisadores por ser capaz de prever diversas propriedades de moléculas orgânicas (JAIN, 2009), analisar com maior precisão a isômeria (WILLOUGHBY, 2014), prever o momento dipolar, a ordem de ligação, a distribuição de cargas e a forma dos orbitais atômicos e moleculares (ALCACER, 2007). Este fato é explicado porque a DFT se utiliza da densidade eletrônica como variável fundamental e a caracteriza como funcional único da energia total de um sistema, segundo Hohenberg (1964 apud ALCACER, 2007), além de que, a densidade eletrônica apresenta três coordenadas no espaço para um sistema com n elétrons, diferente do método de Hartree-Fock, o qual leva em conta a função de onda como variável fundamental, a qual apresenta quatro coordenadas no espaço (ALCACER, 2007). Para resolver o problema de n elétrons, a DFT recorre às equações de Kohn-Sham, as quais consistem em um conjunto de equações mono eletrônicas auto

coerentes (KOHN, 1965 apud ALCACER, 2007) as quais, a partir dos valores de densidade eletrônica, calculam-se os orbitais e as energias, com esses dados obtidos, se obtém uma nova densidade e a partir dela, se calcula novos orbitais e energias, até a obtenção da convergência já pré-estabelecida com base nas diferenças das energias totais ou na diferença das densidades para duas interações sucessivas. Dessa forma, os resultados apresentam uma maior precisão em relação aos dados reais, e dentre eles o dado de maior importância é a energia total. A partir dela, pode-se calcular outras inúmeras propriedades da molécula, como por exemplo as energias de ionização (ALCACER, 2007), como também, é possível calcular os mapas de densidade eletrônica e a energia eletrônica, elementos cruciais para determinar as características das moléculas. Além destas características, o método DFT está acessível em vários softwares, apresenta boa performance em computadores pessoais e já foi motivo para um de seus autores, Walter Kohn, receber o prêmio Nobel em 1998 (ALCACER, 2007).

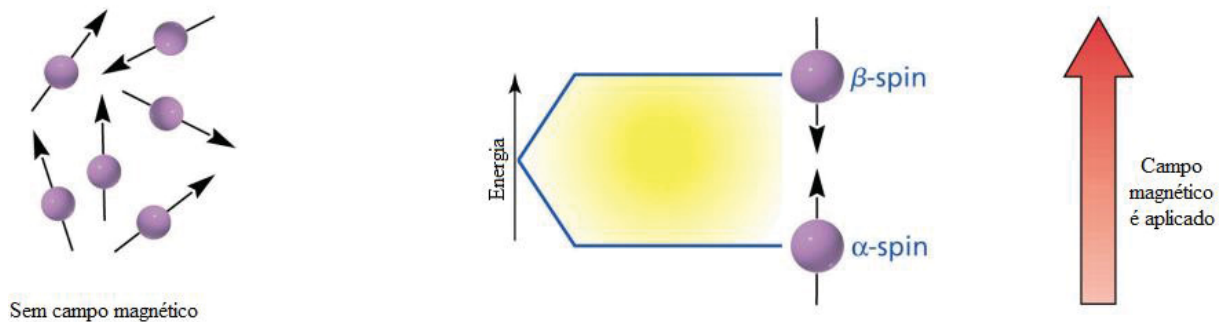
Uma das vantagens de se utilizar a química quântica computacional é poder visualizar uma molécula em várias escalas, as quais permite-se ter uma descrição sintética e global da molécula, o que inclui ter conhecimento de suas possíveis diferentes formas, distribuição de cargas e interações intermoleculares e intramoleculares (PIELA, 2017), além de investigar a superfície de energia potencial do espaço conformacional, determinar geometrias e valores energéticos das conformações existentes e prever valores confiáveis de deslocamentos químicos de RMN (WILLOUGHBY, 2014), como também prever propriedades, reatividades e conformação de biomoléculas, previsão de espectros de RMN e de Infravermelho (ALCACER, 2007). Além disso, a química quântica computacional permite que se compare uma molécula com outras, se faça simulações em diferentes ambientes químicos, em diferentes condições reacionais e solvatação (PIELA, 2017).

2.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A Espectroscopia de RMN é um método utilizado para identificar a estrutura de compostos orgânicos, organometálicos e inorgânicos. Este método registra a frequência de picos de absorção e suas intensidades quando a molécula é exposta à um campo magnético, sob condições apropriadas. A molécula absorve radiação eletromagnética em uma frequência específica na região de radiofrequência, de acordo com a sua estrutura molecular. Essa absorção e subsequente emissão de radiação é emitida pelo núcleo do átomo, o qual, por sua vez, está em constante movimento em torno do eixo nuclear, gerando um dipolo magnético ao longo do eixo (SILVERSTEIN, 2013).

O átomo de hidrogênio possui massa e número atômico ímpar e número de *spin* $\bar{I} = \frac{1}{2}$, o que indica que sua distribuição de carga é esférica, uniforme, e que seu núcleo pode assumir duas diferentes posições quando submetido à um campo magnético (FIGURA 3). Quando o pulso de energia de radiofrequência de 100 MHz é emitida no campo magnético, o núcleo do átomo de hidrogênio é excitado, absorve esta energia e atinge um estado de energia mais alto. Após a emissão do pulso, os núcleos tendem a voltar ao seu estado original e com isso irradiam a energia excedente. Através da soma desta energia irradiada durante o tempo de emissão, é possível calcular o decaimento livre da indução o qual gera um espectro de RMN, que é função da frequência (SILVERSTEIN, 2013) (FIGURA 4).

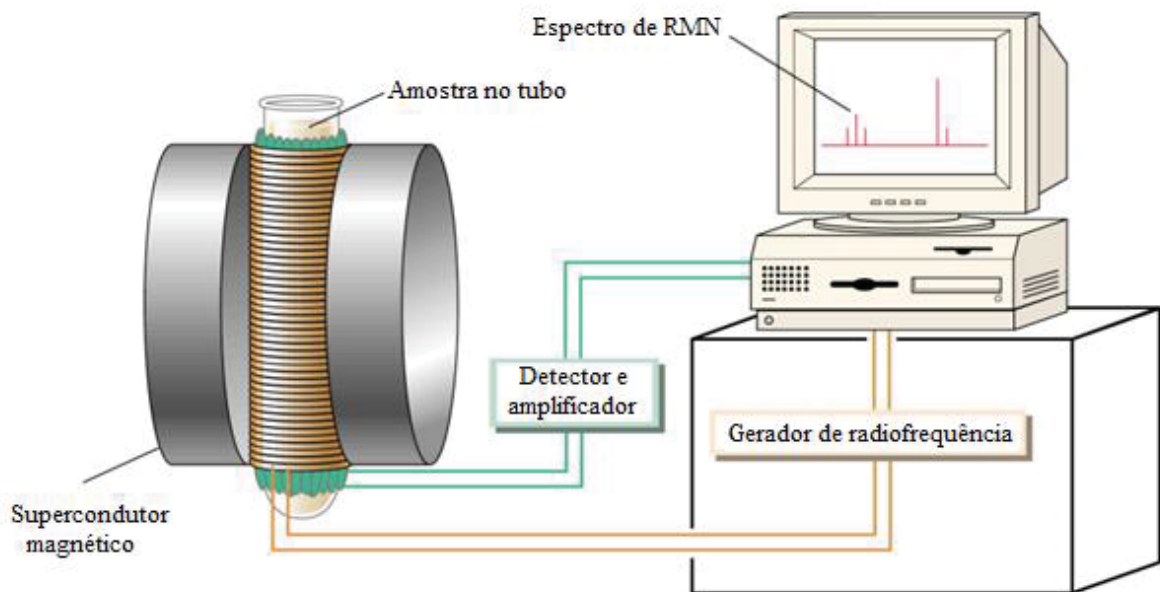
FIGURA 3- INFLUÊNCIA DO CAMPO MAGNÉTICO NA ORIENTAÇÃO DOS PRÓTONS.



FONTE: Adaptado de BABULAL (2019)

LEGENDA: Setas: são os momentos magnéticos dos prótons. Eles ficam orientados aleatoriamente na ausência de um campo magnético. Quando se aplica um campo magnético externo, os prótons se alinham, uns contra o campo (estado de spin β) e outros a favor do campo (estado de spin α) (SOLOMONS 2000)

FIGURA 4- O ESPECTRÔMETRO DE RMN



FONTE: Adaptado de BRUICE (2004)

LEGENDA: O supercondutor magnético consiste em um ímã, responsável pela geração de um campo magnético preciso. O gerador de radiofrequência emite ondas com uma frequência precisa. O detector e amplificador mede a energia absorvida pela amostra e amplifica. Esses dados serão gerados no computador através de um espectro.

O espectro gerado de cada hidrogênio vai depender de alguns fatores, como a blindagem produzida pelas nuvens eletrônicas que o cercam e o ambiente químico. Isso faz com que existam diferenças entre a posição de absorção do hidrogênio, quando comparado à absorção de um hidrogênio padrão, gerando, conseqüentemente, diferentes deslocamentos químicos, os quais são registrados no espectro e a partir daí identificados os grupamentos presentes na molécula (SILVERSTEIN, 2013).

O átomo de carbono 13 também possui massa atômica ímpar e número de $spin \bar{I} = \frac{1}{2}$, porém seu número atômico é par. Apesar de o carbono 13 representar apenas 1,1% dos tipos de átomos de carbonos totais da molécula, ele é o único isótopo de carbono capaz de ser excitado e gerar espectros de RMN. É necessária uma quantidade de amostra e tempo de irradiação maior para gerar um espectro de RMN. ^{13}C , é possível identificar diferentes tipos de sinais, os quais caracterizam os diferentes tipos de ligações realizadas pelos carbonos e seu ambiente químico e localização (SILVERSTEIN, 2013).

O espectro de RMN fornece dados importantes sobre a molécula analisada, como por exemplo o ambiente químico, os deslocamentos químicos, as constantes de acoplamento, a intensidade relativa do sinal integrado. Os espectros de RMN são dependentes das

conformações adotadas pelas moléculas, sendo que, quando a molécula tiver alto grau de liberdade, mais conformações ela irá assumir (BALLY, 2011).

2.2.1 Cálculos teóricos de RMN

Com o avanço de novas técnicas espectroscópicas e da tecnologia da química computacional, foram desenvolvidos programas capazes de calcular espectros de RMN, facilitando a elucidação estrutural de moléculas em um curto espaço de tempo. Um dos primeiros sistemas criados para identificar estruturas virtuais foi o Dendral (LINDSAY, 1980), o qual obtinha o Pred-Check, programa para predição de espectros de RMN ^{13}C . O algoritmo deste programa analisava a molécula em estudo e os deslocamento pré-determinados pelo pesquisador e os comparava com deslocamentos químicos de estruturas similares, presentes em um banco de dados (GRAY, 1981).

Para a obtenção de espectros de RMN, são realizados cálculos computacionais, em que as constantes de blindagem magnética de RMN podem ser calculados através da variação de energia do campo magnético, do momento magnético nuclear, como o deslocamento químico, baseados nas teorias da mecânica clássica e/ou quântica, que têm resultados de alta precisão (ALKORTA, 2010). Para a realização da leitura do espectro de RMN, o programa essencialmente detecta o número de ondas ou a intensidade das linhas espectrais, características da molécula em estudo e se utiliza como artefato para a realização dos cálculos a análise de cada orbital através da função de onda de um único átomo ou molécula, contendo um único elétron. O programa computacional também analisa o aspecto rotacional vibracional de moléculas diatômicas (TEICHERT, 2007), e através desses cálculos e com o uso de um método semi-empírico consistente, é possível obter resultados semelhantes com aqueles obtidos experimentalmente e determinar quais são os solventes mais apropriados para analisar uma molécula experimentalmente (LEWARS, 2011).

Para o cálculo de RMN teórico, é possível utilizar núcleos atômicos com $spin\ \frac{1}{2}$, como o ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si e ^{31}P (VANDERSYPEN, 2001; JONES, 2011), todavia, para que o cálculo teórico aconteça, é preciso que ocorra a manipulação seletiva dos *qubits*, ou seja, se excite um $spin$ nuclear (*qubit*) e ao mesmo tempo se garanta que os outros $spins$ não sejam afetados pela excitação (LLOYD, 1993; JONES, 2011). Lino (2018), através do estudo “Informação Quântica e Parâmetros de Ressonância Magnética Nuclear”, deduziu que os $spins$ nucleares apresentam boa desenvoltura com bits quânticos. Ademais, os deslocamentos químicos (δ) devem ser apropriadamente dispersos entre os pares *qubits*; a constante de

acoplamento (J) deve apresentar um valor satisfatório entre os pares de *spins*; e os núcleos devem apresentar tempo de relaxação (T) demorado (TEI, 2003). O tempo de relaxação é entendido como o intervalo e tempo necessário para que o sistema retorne ao estado de equilíbrio (VRIJEN, 2000).

Os cálculos teóricos de RMN contribuem para a confirmação dos parâmetros experimentais de RMN obtidos experimentalmente, como também fornece informações como orientação dos tensores e avaliação da viabilidade experimental (FACELLI, 2004). Inúmeros trabalhos se utilizam de parâmetros do RMN teórico e experimental para complementar seus estudos, como é o caso do Facelli (2004), o qual comparou os resultados obtidos do RMN teórico com o prático e assim pôde analisar com maior precisão a qualidade de espectros gerados utilizando a teoria Hartree-Fock e a DFT, concluindo que a DFT apresentou melhores resultados. Esses cálculos se baseiam na teoria da perturbação, criada por Ramsey, o qual considera o campo magnético externo como sendo uma perturbação (KAUPPY, 2004).

Existem dois tipos de metodologias principais utilizados para calcular os espectros de RMN teóricos: 1) O Gauge Independent Atomic Orbital (GIAO) é utilizado para estudos teóricos em solução e define um potencial vetorial do campo magnético externo para cada átomo (FACELLI, 2004; GRYFF-KELLER, 2011) e; 2) O Gauge Including Projector Augmented-Wave (GIPAW), o qual analisa a simetria de translação de cristais. Este cálculo se utiliza de pseudopotenciais e ondas planas, o que geram resultados bem próximos daqueles obtidos experimentalmente com sólidos cristalinos (WEBBER, 2010).

Para realizar os cálculos teóricos de RMN, primeiramente é necessário otimizar a geometria da molécula, de modo que se obtenha parâmetros correspondentes à superfície de energia potencial mínima com determinado nível de teoria e conjunto de base. Em seguida se calcula a constante de blindagem do espectro de RMN com o mesmo ou diferente nível de teoria e conjunto de base, dependendo do que for mais apropriado para o composto químico (CHESHIRE, 2019). Pesquisadores como Tantillo, Bally & Rablen e Benassi realizam estudos para determinar os melhores fatores de escala para diversos compostos químicos e as disponibilizam via repositórios (CHESHIRE, 2019). Sugestões de conjuntos de base podem ser encontrados no repositório de deslocamento químico para fatores de escala de RMN computados, disponível no website <http://cheshirenmr.info/Instructions.htm>. Tantillo recomenda que, para realizar os cálculos teóricos de RMN ^1H no software Gaussian, os métodos mPW1PW91 e PBE0 e o conjunto de base 6-311+G(2d,p) trazem resultados mais precisos de modo geral, e recomendam que se utilize um modelo implícito de solvente líquido, visto que

de modo geral a acurácia é melhor quando comparado ao vácuo e a diferença de custo computacional é irrisória (CHESHIRE, 2019).

2.3 MÉTODOS DE SOLVATAÇÃO

Com o uso da química computacional é possível simular a presença de solventes empregando diversos métodos de solvatação. A solvatação é um aspecto importante para entender a interação e comportamento da molécula com o meio (CANUTO, 2008). Existem duas formas de solvatação: a solvatação explícita, também chamada de microssolvatação, é aquela onde o solvente se situa em volta da molécula e é considerada um componente adicional. O grau de interação com a molécula é variável, podendo ser mínimo. Já a solvatação implícita, também chamada de solvatação contínua é aquela em que o solvente está por toda a parte, ela é considerada contínua, comparada à um mar em que a molécula pode “nadar” e o programa considera a influência do momento dipolo na molécula estudada. Na química computacional o pesquisador pode optar por fazer os cálculos da molécula sem a utilização de um solvente. Pesquisas demonstram que, para certas moléculas, considerar a solvatação no ambiente químico é fundamental para entender principalmente o seu comportamento (CANUTO, 2008), enquanto para outras o solvente não representa um interferente (LEWARS, 2011).

O método de solvatação PCM se refere ao “Modelo Polarizado Contínuo” de Tomasi (FORESMAN, 1996), o qual Tomasi define como: “[...] a cavidade como a união de uma série de esferas atômicas interligadas” (FORESMAN, 1996, p.237, tradução nossa). As esferas sobrepostas, uma para cada átomo, representam a cavidade molecular e o tamanho do raio é dependente da natureza do átomo. O método das cargas aparentes de superfície é utilizado para obter o potencial eletrostático gerado pelas propriedades dielétricas e as cargas do soluto são distribuídas de forma contínua (PLIEGO, 2006). Na interação entre soluto e solvente, a distribuição de cargas $\rho(r)$ do soluto polariza o solvente contínuo da parede da cavidade, o qual altera o $\rho(r)$, ocorrendo um ciclo contínuo, por isso este processo é chamado de campo de reação auto consistente (LEWARS, 2011). O efeito da polarização do solvente contínuo é calculado pela integração numérica (FORESMAN, 1996).

A abordagem PCM padrão utiliza um formalismo da equação integral (IEF), método IEFPCM (método de contínuo polarizável de formalismo de equação integral), que se refere ao potencial eletrostático em sua reformulação. Uma variante deste método é o CPCM se refere ao modelo contínuo polarizado pelo condutor, em que as cargas aparentes são distribuídas na superfície da cavidade de uma forma que o potencial eletrostático total cancela a superfície

(CANUTO, 2008). O CPCM se trata de uma implementação do modelo de triagem do tipo condutor, COSMO, o qual simplifica o cálculo através do uso de um meio condutor e introduz uma constante dielétrica do solvente como fator de correção (LEWARS, 2011).

2.4 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

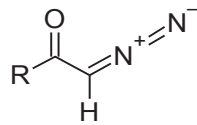
A teoria do orbital molecular, formulada por Mulliken e Hund (1932) serviu para prever os comportamentos característicos das moléculas e a partir dela, Fukui (1952) percebeu a importância dos orbitais HOMO e LUMO, os quais poderiam determinar a reatividade de moléculas através da diferença de energia do HOMO de um doador de elétron e do LUMO de um aceptor de elétron (KLOPMAN, 1968) e a subtração de um orbital pelo outro está relacionado à estabilidade da molécula (PERSON, 1989). Quanto maior a diferença entre os orbitais HOMO e LUMO, maior será a estabilidade da molécula e menor será sua reatividade em uma reação química (ZHOU, 1990). Estes orbitais são conhecidos como orbitais de fronteira, decorrente de que o HOMO se refere ao orbital molecular ocupado de mais alta energia, enquanto o LUMO ao orbital molecular desocupado de mais baixa energia. A subtração do orbital HOMO pelo orbital LUMO representa a menor energia de excitação eletrônica viável na molécula e o tamanho de onda que a molécula tem capacidade de absorver (CHEMISTRY 301, 2019).

O potencial eletrostático pode ser definido como: “cargas derivadas do potencial eletrostático atribuem cargas pontuais para encaixar o potencial eletrostático calculado em vários pontos na superfície de Van-der-Waals. Esse tipo de análise é normalmente utilizado para criar cargas de entrada para cálculo mecânico molecular.” (FORESMAN, 1996, p.196, tradução nossa), e o momento dipolo (μ) pode ser definido como: “... é o primeiro derivado de energia em relação ao campo elétrico aplicado. É a medida da assimetria em uma distribuição de carga molecular e é dado como um vetor em três dimensões” (FORESMAN, 1996, p.20, tradução nossa). Nas palavras de Solomons, 2001: “...É uma propriedade física que pode ser medida experimentalmente. É o produto da magnitude da carga em unidades eletrostáticas (ue) e a distância que as separa em centímetros (cm)”, ou seja: momento dipolo = carga (em ue) x distância (em cm) (SOLOMONS, 2001). Lewards (2011) constatou que a correlação eletrônica, que se refere à interação entre elétrons em um sistema quântico, tende a apresentar um momento dipolo menor quando utiliza o método DFT, o que torna os resultados mais próximos daqueles obtidos experimentalmente.

2.5 DIAZOCETONAS

As diazocetonas são caracterizadas como sendo um importante intermediário avançado para a síntese de vários produtos naturais bioativos de importância farmacêutica. Ela é constituída por um grupo diazo ($R_2C=N_2$) e uma função cetona ($R_2C=O$) (FIGURA 5).

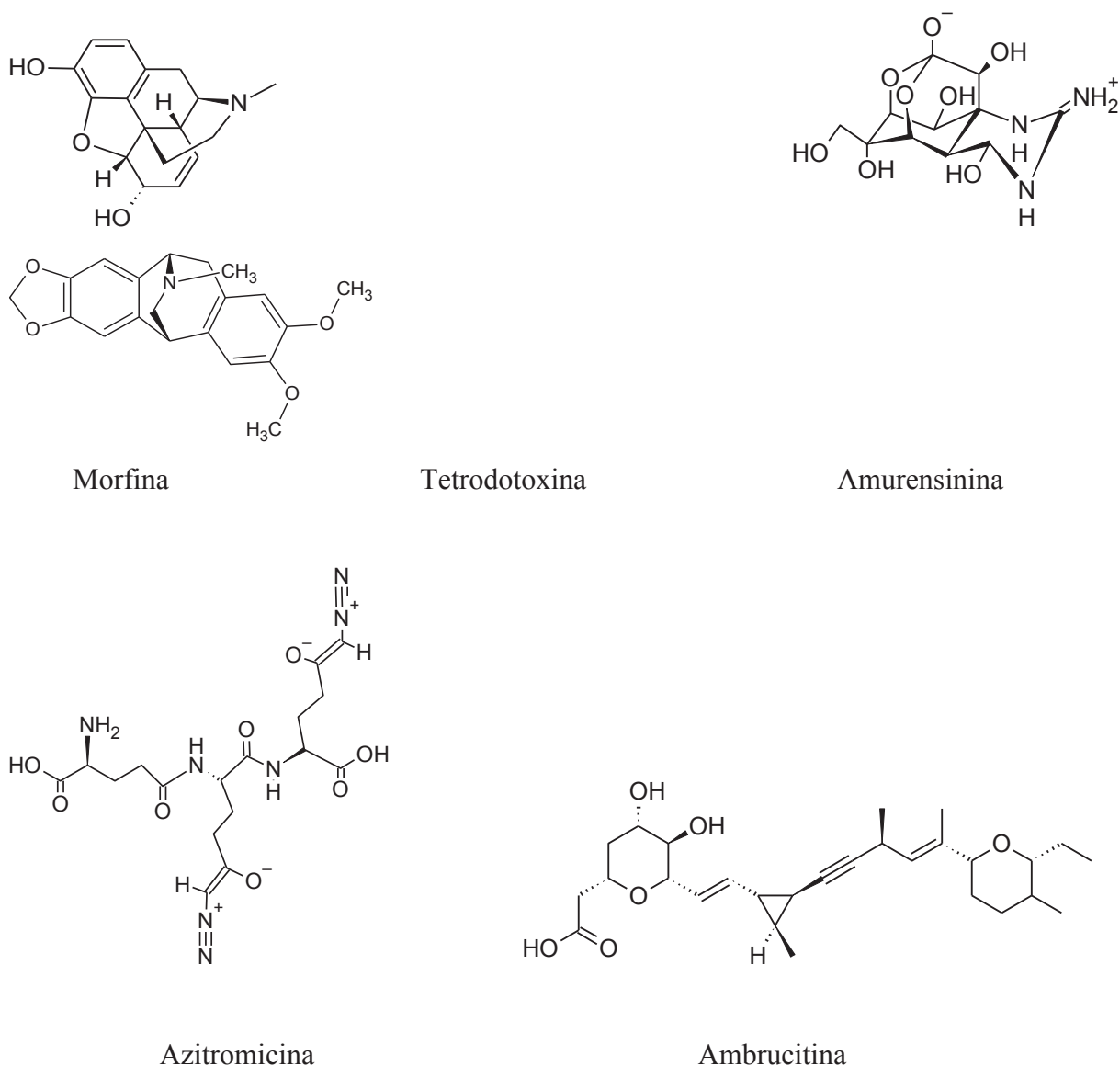
FIGURA 5- ESTRUTURA GERAL DAS DIAZOCETONAS.



Fonte: O autor (2018).

Dentre os produtos naturais sintetizados empregando as diazocetonas, tem-se como exemplo a morfina, a tetrodotoxina, a amurensinina, a azitromicina (PETTIT, 1986), a ambruticina (RAHMAN, 2013) (FIGURA 6), como também os grupos de lignano-lactonas (YAMAGUCHI, 2012) e de cladiellina (CLARK, 2013) e as classes de cefalosporina e carbapenenos (YE, 1994).

FIGURA 6- PRODUTOS NATURAIS BIOATIVOS DE IMPORTÂNCIA FARMACÊUTICA, CUJA SÍNTESE ENVOLVE A PARTICIPAÇÃO DA DIAZOCETONA.



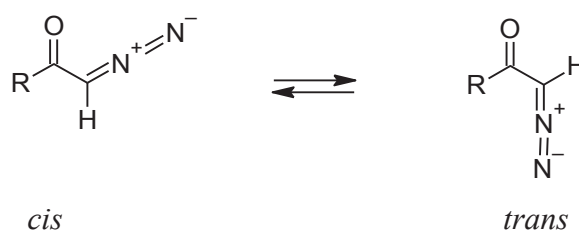
Fonte: O autor (2018).

Em 1955, havia uma dúvida sobre a isomerização do fragmento de diazocarbonyl (KAPLAN, 1955 apud ALIEV, 1986). Anos depois, através de cálculos quânticos (CSIZMADIA, 1969 apud ALIEV, 1986), foi constatada uma equivalência de energia entre os isômeros *cis* e *trans* da molécula ω -diazocetofenona, e a energia de transição entre um isômero e outro foi calculada em 14 kcal/mol, valor aproximado ao obtido para a α -diazocetofenona. Na época, foi possível observar que a molécula ω -diazocetofenona apresentaria geometria não planar e os ângulos entre o grupo diazocarbonyl e o anel fenil eram de 31° para o isômero *cis* e 63° para o isômero *trans*, contrariando os dados obtidos por Csizmadia via cálculos quânticos

(LIEBER, 1951; JUGELT, 1970 apud ALIEV, 1986). Em 1986, Aliev estudou a estrutura e conformação da molécula ω -diazacetofenona, e chegou a conclusão de que a estrutura desta molécula é planar e apresenta isomeria predominantemente na forma *cis*, sendo que o grupo diazo C-N-N foi considerado linear (176.9°) e o valor do comprimento de ligação entre C-O (da cetona) e do N-N (do grupo diazo) foi de 1,230 Å e 1,107 Å respectivamente. Por este estudo foi demonstrado que o comprimento de ligação entre os nitrogênios é muito próximo ao valor de comprimento de ligação entre nitrogênios ligados com tripla ligação e de compostos aromáticos diazônios, e por serem curtos, foram considerados como conjugações π nos fragmentos diazocarbonis. Em adição, as medidas observadas nos comprimentos de ligação entre o C e o N do grupo diazo e o C ligado ao oxigênio mostraram fortes evidências de que estas ligações entre os átomos se tratava de ligações duplas (ALIEV, 1986). É pressuposto que o carbono presente na ligação C=N₂ apresente hibridização sp^2 e os nitrogênios apresentem hibridização sp . Sendo que o último nitrogênio pode fazer ligações de natureza σ ou π de e natureza bicêntrica, os orbitais estão formados e localizados sobre os 2 átomos de nitrogênio que, por sua vez, contribuem, cada um com um elétron para que se tenha esta conformação (PIAZZA, 1968).

As conformações *cis* e *trans* das diazocetonas são de fundamental importância para entender a reatividade dessa classe de moléculas, sendo que a diferença de conformação está entre os grupos R₂C=O e C=N₂ (LINDEMANN, 1930 apud PIAZZA, 1968) (FIGURA 7).

FIGURA 7- INTERCONVERSÃO DA CONFIGURAÇÃO CIS E TRANS NAS DIAZOCETONAS.

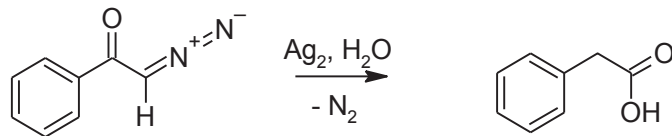


Fonte: O autor (2018).

As diazocetonas estão envolvidas, normalmente no processo de mecanismos de rearranjos na síntese de produtos (YAMAGUCHI, 2012). Um exemplo de síntese que as diazocetonas participam é através da reação de homologação de Arndt-Eistert, que se utiliza do rearranjo de Wolff. Através deste rearranjo, ocorre a eliminação de dois átomos de nitrogênio de uma molécula de α -diazocetona e a formação de um carbeno. A reação pode ser induzida por temperatura, fotoquímica, catálise com íons de metal, (SMITH 2011; YE, 1994), micro-

ondas (LINDER, 2001). O carbeno formado é constituído de um carbono neutro e dois elétrons livres em sua camada de valência. Ele pode ser um singlete ou um tripleto e apresenta alta reatividade devido aos elétrons livres (KRISHNAN, 2015) e podem reagir com diversos compostos, como proteínas, enzimas e aminoácidos, alterando sua estrutura (FIGURA 8).

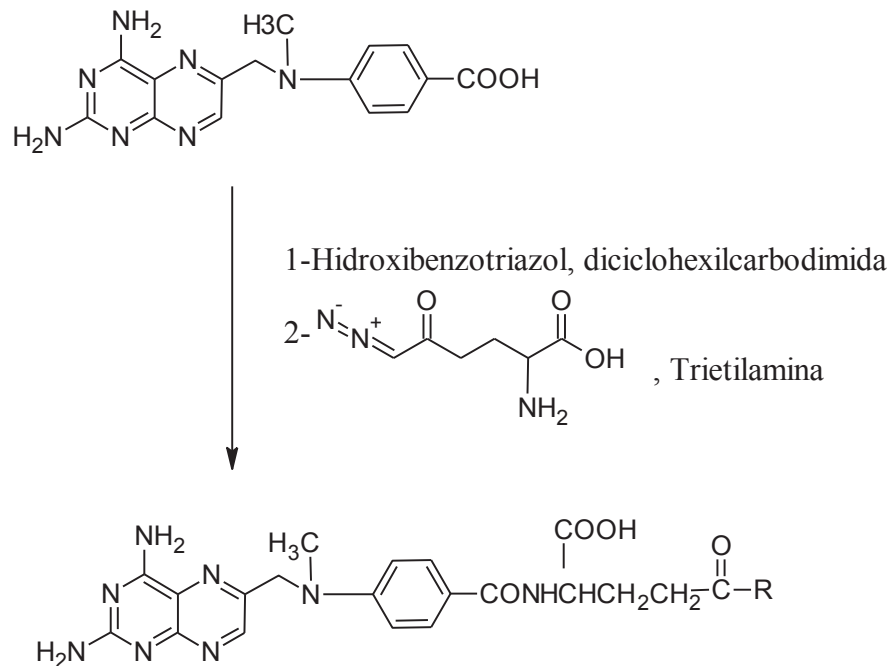
FIGURA 8- EXEMPLO DA REAÇÃO DE REARRANJO DE WOLFF



Fonte: O autor (2018).

Proteínas modificadas podem desempenhar atividades importantes, sendo que a alteração de sua estrutura, processo chamado de modificações pós translacionais, podem aumentar ou diminuir sua solubilidade, afinidade, atividade e estabilidade (WALSH, 2005) e também alterar sua função (KRALL, 2016). Um exemplo é a inclusão de um carboidrato na estrutura de uma proteína, o qual pode modular interações ligante-receptor, ou a adição reversível de grupamentos de treoninas, serinas, fosfatos, os quais permitem ativar ou inativar as enzimas (WALSH, 2005; KRALL, 2016). Em 1982, Gangjee analisou uma amostra de ácido glutâmico modificada pela substituição de um grupo carboxílico por uma diazocetona, o qual obteve o produto 4-amino-4-deoxi-N¹⁰-metilpteroil-(6-diazo+oxo)-L-norleucina (FIGURA 9). Essa nova substância apresentou atividade antitumoral, inibindo consideravelmente o crescimento de células características da leucemia e apresentando atividade anti-folato, podendo ser comparada ao metrotexato. Outros pesquisadores, como Chalker (2009) indicam o aminoácido cisteína, presente na estrutura das proteínas, como o mais indicado para ser modificado devido a sua forte nucleofilicidade da cadeia lateral sulfidríla.

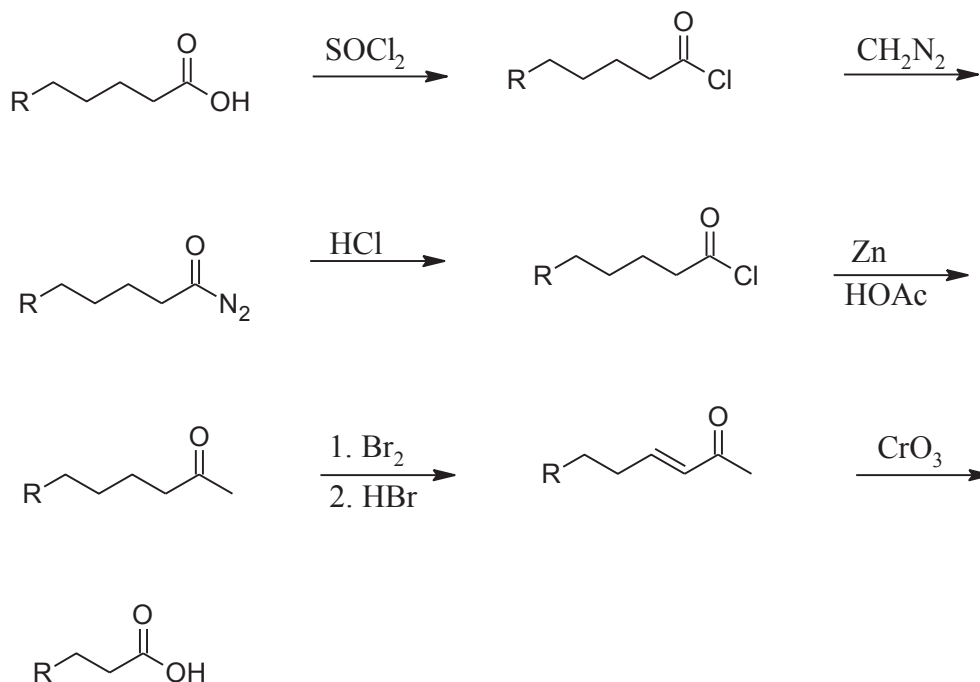
FIGURA 9- REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE 4-AMINO-4-DEOXI-N¹⁰-METILPTEROIL-(6-DIAZO+OXO)-L-NORLEUCINA ATRAVÉS DA SUBSTITUIÇÃO DE UM GRUPO CARBOXÍLICO POR UMA DIAZOCETONA.



Fonte: O autor (2020)

Outra reação em que a diazocetona participa é pela sequência de clivagem oxidativa chamada “Degradação Gallagher-Hollander”, a qual se resume em retirar dois carbonos da molécula original. A diazocetona é originada a partir do ácido original (via Rearranjo de Wolff) e logo em seguida é hidrolisada, originando uma metil cetona. Ocorre a bromação e subsequente eliminação desta metil cetona, gerando uma cetona conjugada. Para finalizar a sequência, é realizada uma clivagem oxidativa com trióxido de cromo e se tem o ácido original, com o decréscimo de dois átomos de carbono (SMITH 2011) (FIGURA 10).

FIGURA 10- REAÇÃO DE DEGRADAÇÃO CONFORME GALLAGHER-HOLLANDER (MUNDY, 2005).



Fonte: O autor (2018).

Conforme a revisão da literatura realizada por LINDEMANN, 1930 (apud PIAZZA, 1968), é esperado que a estrutura básica de uma diazocetona esteja em constante ressonância entre suas conformações canônicas e que todos os átomos envolvidos nesta distribuição de carga sejam coplanares, apresentando configurações *cis* e *trans*. Em 1965 foi observada a molécula de diazocetona com uma estrutura rígida e planar (SCHUSTER, 1965 apud PIAZZA, 1968). Nas experiências práticas de PIAZZA, em 1968, envolvendo diazocetonas com grupos alquil halogenados, foi observada uma preferência predominante da molécula pela conformação *cis*, adicionada de um impedimento estérico e eletrônico, os quais dificultam o grupo alquil halogenado R de rotacionar em torno da ligação existente entre este grupo e o grupo CO.

O impedimento estérico, conforme experimentos de PIAZZA (1968) se torna presente entre o grupo alquil e o grupo diazo quando a molécula está na conformação *trans*. Por este motivo a forma *cis* se torna predominante. Piazza também observou que seria possível ocorrer uma livre rotação do grupo alquil halogenado R ao redor da ligação C-C, contudo, devido à forte atração eletrostática entre o dipolo C-O e C-H, é preciso que o H esteja na molécula, voltado para o oxigênio, a fim de manter sua conformação mais estável. Esta estabilidade seria mais difícil de se atingir na conformação *trans* da molécula devido à existência de uma repulsão eletrostática e de um impedimento estérico entre as ligações dipolo C-H e C-N (PIAZZA, 1968).

A química quântica computacional é utilizada em estudos teóricos e tem apresentado resultados bastante satisfatórios quando comparados aos experimentos. Dentre as pesquisas que estudam a estrutura e/ou o comportamento teórico de moléculas nitrogenadas, pode-se citar os artigos científicos escritos sobre aril azidas (JOSHI, 2015), azidas (MAROULIS, 2005; CHEN 2009), metil azidas (GHOSH, 2017), tetrazois (ABU-EITTAH, 2014) e diazocetonas (ARORA, 2017; MUCHALL, 1999; CARRIE, 2018).

Além das diazocetonas representarem um importante grupo de intermediários em diferentes sínteses de produtos bioativos, elas também representam um produto medicinal interessante para a ciência, visto a diazocetona, se considerada como um ligante, apresenta potencial para ter suas estruturas alteradas de acordo com fatores externos ou mesmo com o receptor, conforme interesse da pesquisa.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

3.1.1 Hardware

Para a realização dos cálculos quânticos, foi utilizado um computador (apelidado de Schrödinger) com processador Intel[®] Core[™] i7-4770, 8 núcleos, 3,40 GHz, 8 GB RAM, com sistema operacional Linux Ubuntu 16 LTS.

3.1.2 Software/programa

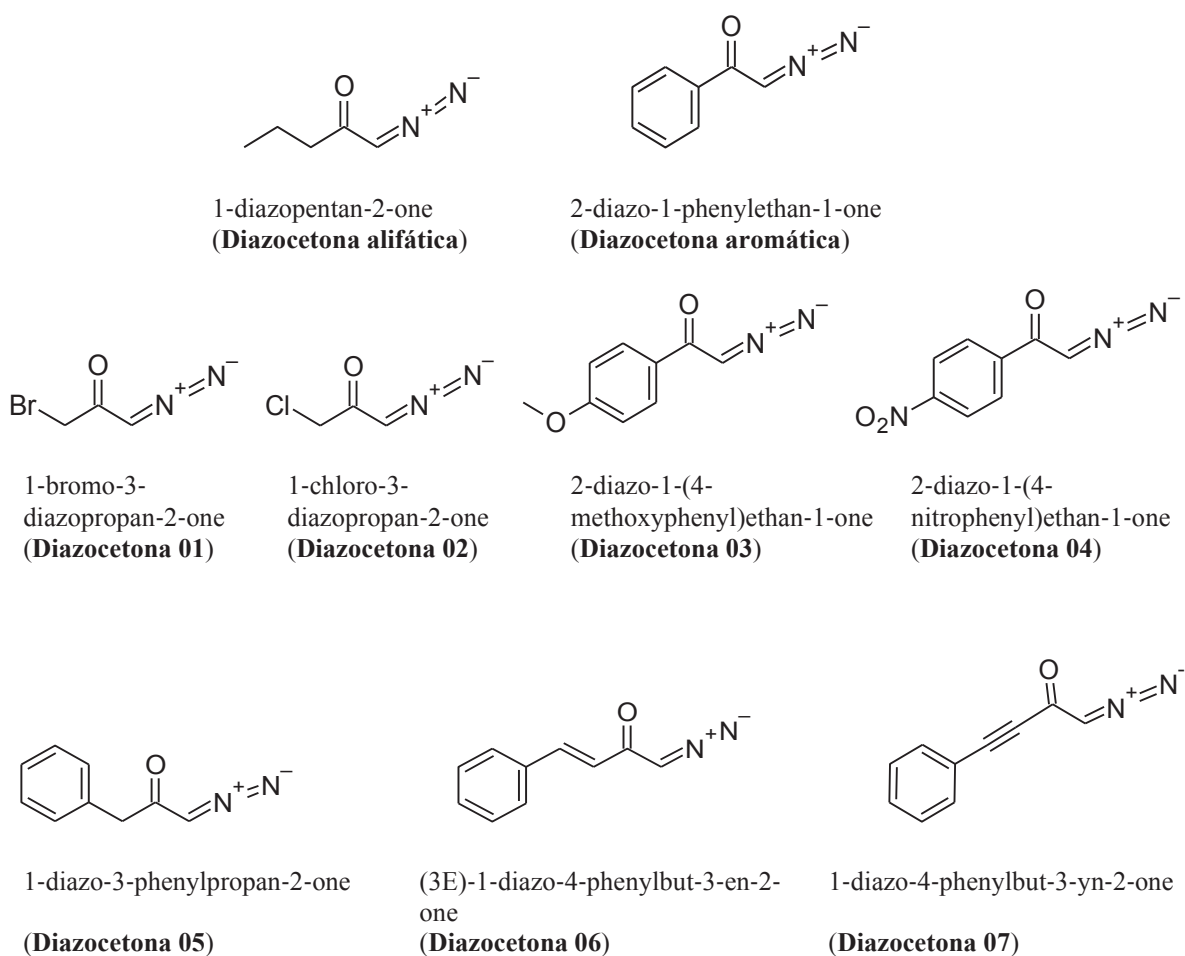
Os softwares utilizados foram: ACD/Schemsketch[™] (Freeware 2017.2.1) (ACD/CHEMSKETCH, 2017), GaussView[™], versão 5 (DENNINGTON,2009), Gaussian 03W[™] e Gaussian 09W[™] (FRISCH et al.,2013) e CYLview v 1.0.561 BETA (LEGAULT, 2009).

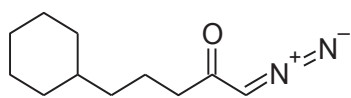
Para realizar estes cálculos utilizando a DFT, existem alguns programas, entre eles o programa ACD/Chemsketch[™] o qual permite desenhar moléculas; o programa GaussView[™], o qual cria o input (arquivo de entrada) e visualização de output (arquivo de saída, com os dados processados); e os programas Gaussian 03W[™] e Gaussian 09W[™], os quais efetuam cálculos de otimização, frequência, ressonância magnética, entre outros cálculos (TRSIC, 2009). O programa CYLview v 1.0.561 BETA é utilizado para gerar estruturas tridimensionais dos outputs. Através do programa GaussView[™] pode-se analisar a geometria (comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedros) da molécula alvo, analisar sua frequência, que assegura que a geometria otimizada não se trata de uma estrutura de transição, e obter o espectro de IV, RMN, entre outras propriedades. Neste programa é possível configurar as condições do ambiente para serem levados em consideração, como: o tipo do método, o funcional híbrido, as funções de base, funções difusas, polarização dos orbitais e solvatação (GAUSSIAN, 2018). O programa Gaussian[™] executa os cálculos de otimização e outras propriedades das moléculas. Com a constante melhoria e aperfeiçoamento dos softwares especializados em química quântica computacional, é possível prever alterações químicas e constantes de acoplamento (BALLY, 2011), além de prever espectros de RMN de ¹H e ¹³C de alta qualidade. Os métodos e conjuntos de base utilizados neste trabalho serão descritos no decorrer do texto.

3.1.3 Diazocetonas

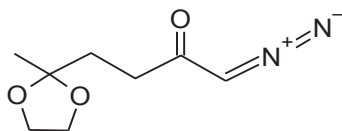
As moléculas estudadas inicialmente foram as diazocetonas alifática e aromática, consideradas como representantes/modelos das diazocetonas. Após analisada e determinada a conformação isomérica *cis* ou *trans* mais estável, foram estudadas outras 20 diazocetonas, as quais foram selecionadas em razão da diversidade dos substituintes, para que se possa analisar o comportamento dessas moléculas com a presença de diferentes substituintes (alifáticos, aromáticos, com grupos retiradores e/ou doadores de elétrons) (FIGURA 11). Os dados experimentais destas moléculas selecionadas estão presentes na literatura, o que tornou possível fazer o comparativo entre os resultados que foram obtidos na teoria com aqueles obtidos experimentalmente e já publicados.

FIGURA 11- MOLÉCULAS DE DIAZOCETONAS ESTUDADAS, COM SEUS RESPECTIVOS NOMES IUPAC E OS NOMES DADOS.

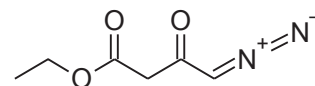




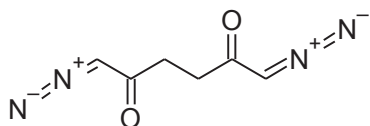
5-cyclohexyl-1-(lambda4-diazenylidene)pentan-2-one
(Diazocetona 08)



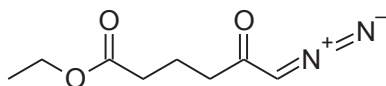
1-diazo-4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)butan-2-one
(Diazocetona 09)



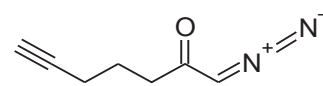
ethyl 4-diazo-3-oxobutanoate
(Diazocetona 10)



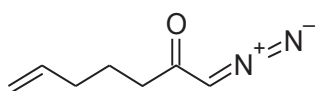
1,6-diazohexane-2,5-dione
(Diazocetona 11)



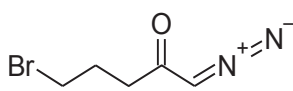
ethyl 6-diazo-5-oxohexanoate
(Diazocetona 12)



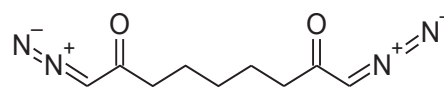
1-diazohept-6-yn-2-one
(Diazocetona 13)



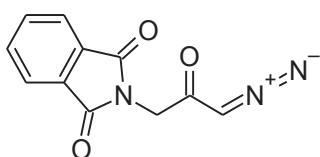
1-diazohept-6-en-2-one
(Diazocetona 14)



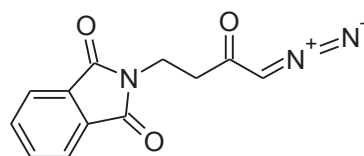
5-bromo-1-diazopentan-2-one
(Diazocetona 15)



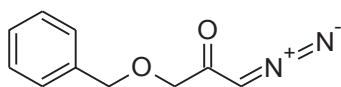
1,9-diazononane-2,8-dione
(Diazocetona 16)



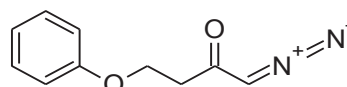
2-(3-diazo-2-oxopropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione
(Diazocetona 17)



2-(4-diazo-3-oxobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole-1,3-dione
(Diazocetona 18)



1-(benzyloxy)-3-diazopropan-2-one
(Diazocetona 19)



1-diazo-4-phenoxybutan-2-one
(Diazocetona 20)

Fonte: O autor (2018)

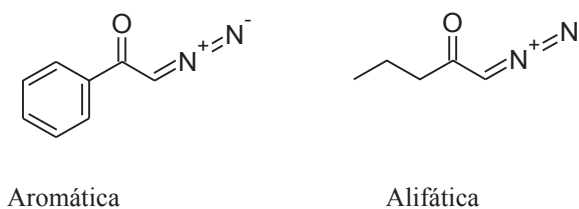
3.2 MÉTODOS

A metodologia foi dividida em 3 etapas: 1) Cálculos de otimização estrutural; 2) análise da estabilidade dos isômeros *cis* e *trans*; e 3) Simulação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C das diazocetonas.

3.2.1 Cálculos de otimização estrutural e análise da estabilidade dos isômeros *cis* e *trans*.

Para realizar os cálculos de otimização estrutural e análise da estabilidade dos isômeros *cis* e *trans*, foram empregadas duas diazocetonas modelo (alifática e aromática) (FIGURA 12) as quais foram avaliadas pela teoria DFT, método B3LYP e diferentes conjuntos de base (TABELA 1). Nessa etapa, foi observada a relação da adição de funções difusas e orbitais nos conjuntos de base, a fim de encontrar qual a melhor condição que gere o menor mínimo global. Os conjuntos de base foram escolhidos levando em conta as recomendações de Tantillo, (CHESHIRE, 2019), o qual indica utilizar um solvente implícito à molécula e as bases B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-311+G(2d,p), B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-311+G(2d,p), concomitantemente com a utilização de uma fase gasosa (vácuo) para o cálculo de otimização e frequência da molécula, a fim de gerar resultados consistentes a um custo computacional baixo, em caso de uso dos softwares Gaussian 03WTM e Gaussian 09WTM. A memória para a execução dos cálculos foi limitada a 1GB por processador (TABELA 1).

FIGURA 12- MOLÉCULAS DE DIAZOCETONAS MODELO CONSIDERADAS NO ESTUDO.



Fonte: O autor (2018)

TABELA 1- CONDIÇÕES EMPREGADAS PARA AVALIAÇÃO DAS DIAZOCETONAS.

Tipo de cálculo	Método	Conjunto de base	Solvatação
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G+	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G++	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G(d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G+(d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G++(d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G(2d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G+(2d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-31G++(2d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G+	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G++	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G(d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G+(d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G++(d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G(2d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G+(2d,p)	-
Opt+Freq	DFT- B3LYP	6-311G++(2d,p)	-

Legenda: Opt+Freq: otimização + frequência.

Fonte: O autor (2018)

Para avaliar a estabilidade dos isômeros *cis* e *trans*, foram analisadas as energias totais das moléculas modelo (diazocetona aromática e alifática). Para determinar o melhor conjunto de base a ser utilizado, ou seja, aquele conjunto de funções que melhor representa matematicamente os orbitais de uma molécula, foram comparados os dados teóricos com os dados experimentais (realizados utilizando o método de cristalografia de raio-x) e presentes em artigo já publicado em literatura (ALIEV, 1986) da diazocetona aromática *cis* e calculados os valores e MAE e RMSE dos seguintes estudos: comprimento de ligação entre os átomos principais do grupo diazocetona, os quais são: O-C2, N1-N2 e N1-C1, os valores dos ângulos entre os átomos: N1-C1-C2 e C1-C2-C3 e espectros de RMN ^{13}C e ^1H . O mesmo procedimento foi realizado com os dados calculados de RMN ^{13}C e ^1H das diazocetonas alifáticas *cis*. Além destes estudos, foram calculados e analisados: o momento dipolo, os valores dos orbitais

HOMO e LUMO, propriedades eletrônicas e o custo computacional. Após a análise dos resultados e, considerando a isomeria mais estável e o conjunto de base que apresentou melhores resultados com relação aos valores de MAE e RMSE de suas propriedades eletrônicas e o custo computacional consumido em cada cálculo, foram realizados os cálculos de simulação das 22 diazocetonas,

O MAE calcula o erro médio absoluto entre os dados obtidos teoricamente e experimentalmente da molécula. O MAE é calculado utilizando a EQUAÇÃO 2.

$$\text{MAE} = |\Delta\delta_{\text{ave}}| = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\delta_i^{\text{comp}} - \delta_i^{\text{exp}}| \quad (2)$$

Onde:

N= número de deslocamentos químicos únicos utilizados na comparação;
 δ^{comp} e δ^{exp} = deslocamento químico calculado e experimental de cada núcleo de interesse (em ppm),
 respectivamente;
 $\Delta\delta_{\text{ave}}$ = média da diferença dos deslocamentos químicos. (WILLOUGHBY, 2014).

O RMSE calcula o erro quadrático médio, ou seja, a distância que cada ponto está da linha de tendência obtida na regressão linear. O RMSE é calculado utilizando a EQUAÇÃO 3:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}})^2}{n}} \quad (3)$$

Onde:

n = número total de deslocamentos químicos;
 δ_{exp} e δ_{calc} = deslocamento químico experimental e calculado de cada núcleo de interesse (em ppm),
 respectivamente (LINDGREN, 2013).

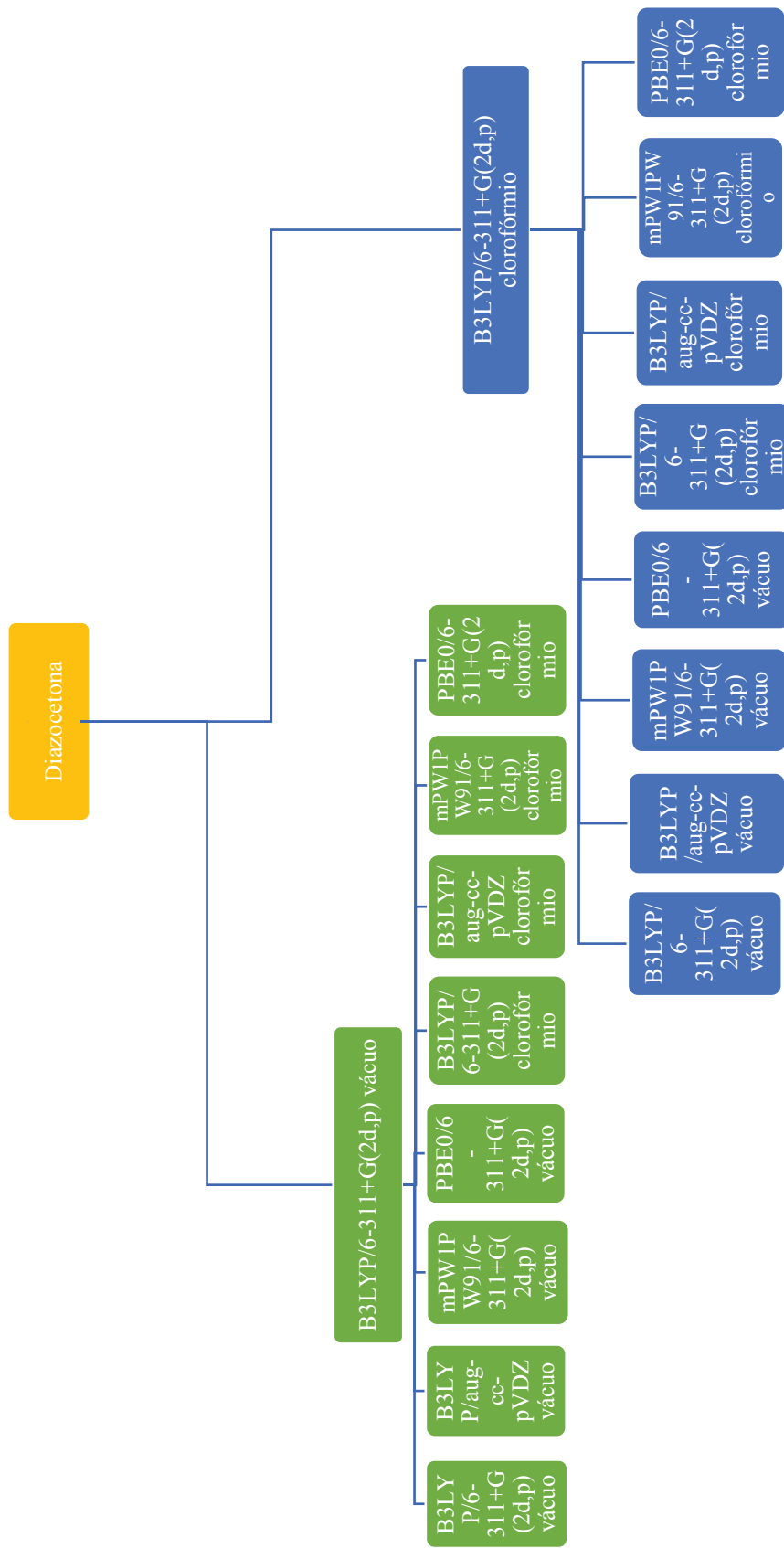
3.2.2 Simulação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C das diazocetonas

Foram realizados os cálculos dos tensores de blindagem magnética de todas as diazocetonas propostas. Nessa etapa, foram utilizadas as diazocetonas otimizadas na etapa anterior com o conjunto de base 6-311G+(2d,p), o qual foi considerado o melhor método teórico. Os métodos e bases utilizados para cálculo de RMN foram: B3LYP 6-311+G(2d,p), B3LYP aug-cc-pvdz, mPW1PW91 6-311+G(2d,p) e PBE0 6-311+G(2d,p) (ESQUEMA 1). Com base em estudos recentes, os quais mostraram que para realizar os cálculos dos tensores de blindagem magnética, os níveis de teoria mais adequados e que resultam em boa acurácia e valores baixos de RMSE para cálculo de RMN ^1H e ^{13}C são: mPW1PW91/6-311+G(2d,p);

PBE0/6-311+G(2d,p) (TANTILLO, 2013); WP04/cc-pvdz; WP04/aug-cc-pvdz; WP04/6-31++G(d,p) (BALLY, 2011; JAIN 2009).

Os métodos de solvatação utilizados foram o IEFPCM (clorofórmio) e o *Gas Phase* (vácuo) e, para a obtenção dos valores verdadeiros dos espectros de RMN, também foi calculada a constante de blindagem magnética de tetrametilsilano (TMS) nas mesmas configurações que cada diazocetona foi calculada pelo software Gaussian 09WTM e o valor obtido da blindagem magnética de cada diazocetona foi subtraída pelo valor obtido da blindagem magnética do TMS. Isso foi necessário pois o TMS é referência para ser definido como o ponto zero de deslocamento químico na escala de RMN (HARRIS, 2001). Em seguida, os resultados calculados foram comparados com os resultados obtidos experimentalmente e foram calculados os valores de MAE e RMSE.

ESQUEMA 1- DESCRIÇÃO DAS BASES UTILIZADAS PARA A OBTENÇÃO DOS ESPECTROS DE RMN DAS DIAZOCETONAS.



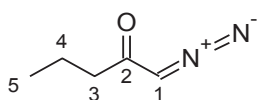
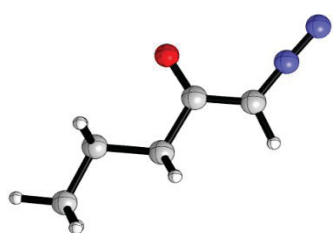
Fonte: O autor (2019)

4 RESULTADOS

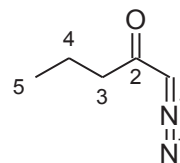
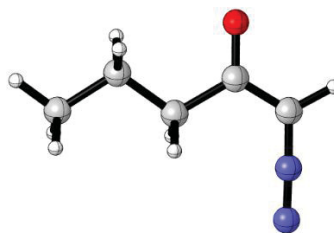
4.1 DIAZOCETONAS AROMÁTICA E ALIFÁTICA

Em primeiro momento foram analisadas as diazocetonas modelos alifática e aromática, na forma *cis* e *trans*. Essas moléculas foram escolhidas por se tratarem de diazocetonas com uma estrutura simples, a qual a 1-diazopentan-2-ona é constituída por um grupo diazocetona e uma cadeia alifática e a 2-diazo-1-feniletanona é constituída de um grupo diazocetona e um anel aromático (FIGURA 13). Desta forma é possível analisar aspectos energéticos da molécula e suas diferenças em relação ao grupo ligado (alifático ou aromático) e a sua isomeria espacial (*cis* ou *trans*).

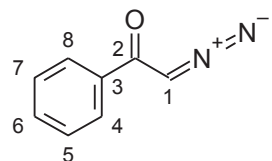
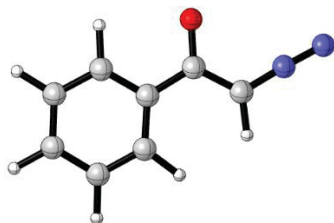
FIGURA 13- DIAZOCETONAS UTILIZADAS COMO REPRESENTANTES DAS DIAZOCETONAS NAS ANÁLISES INICIAIS, EM FORMATO TRIDIMENSIONAL E BIDIMENSIONAL.



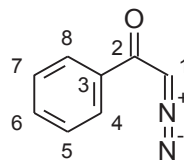
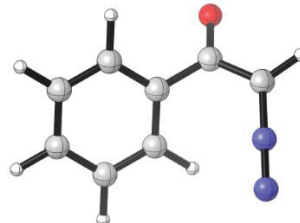
Diazocetona alifática *cis*



Diazocetona alifática *trans*



Diazocetona aromática *cis*



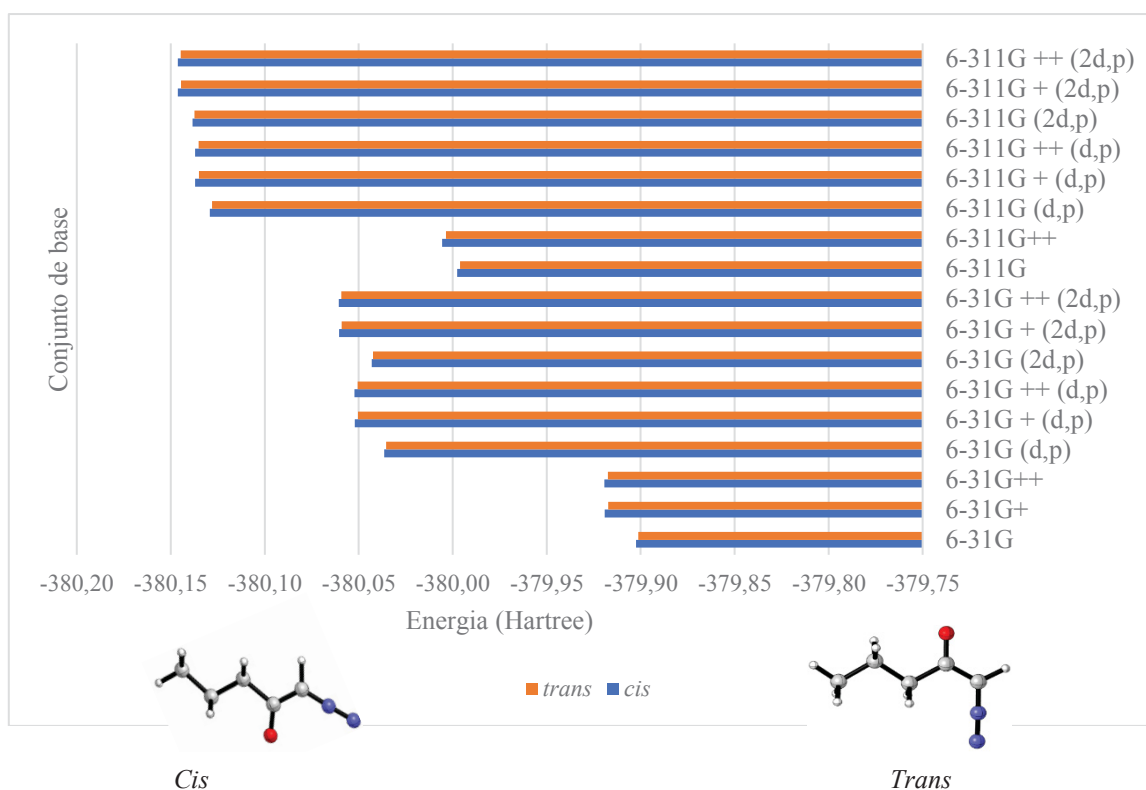
Diazocetona aromática *trans*

Fonte: O autor (2019)

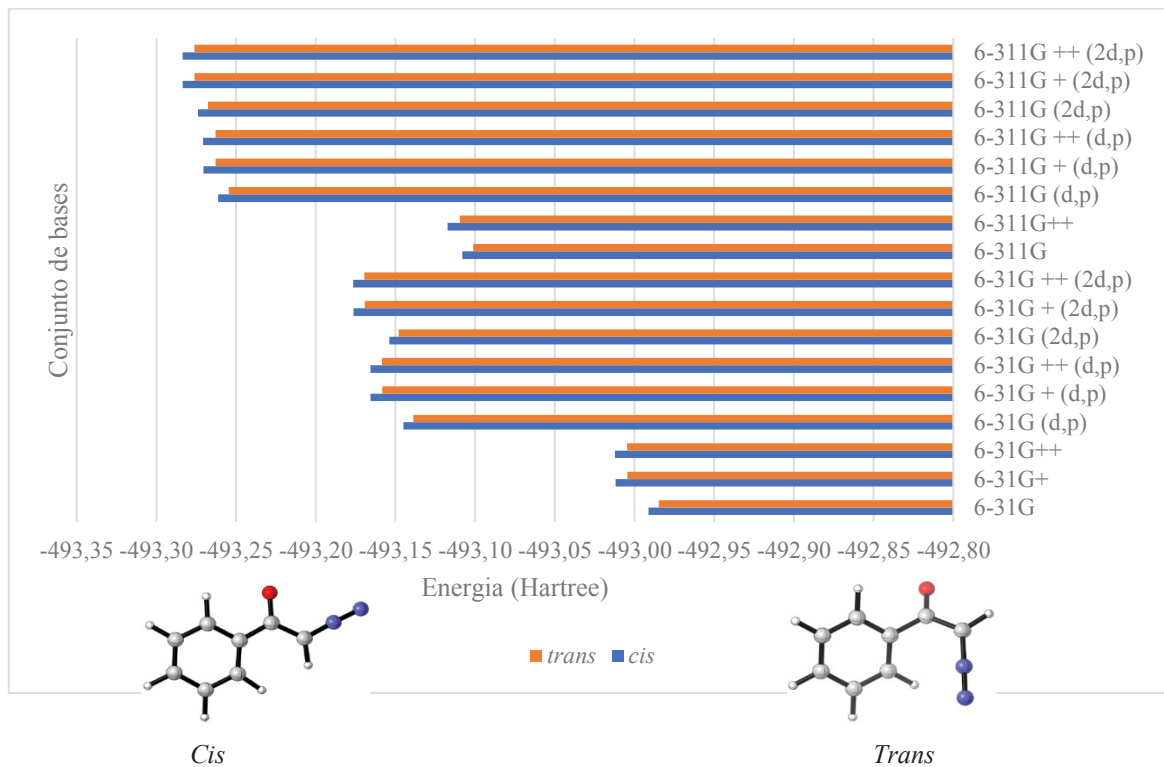
4.2 ANÁLISE ENERGÉTICA

Nesta etapa foi calculada a energia total da molécula em seu estado fundamental em cada conjunto de base. Visto que a molécula está otimizada e em seu estado fundamental, quanto menor for a energia calculada, isso significa que o software prevê com maior precisão a real estabilidade da molécula em seu estado fundamental. Nos GRÁFICOS 1 e 2 é observado que as diazocetonas cujos os cálculos realizados utilizando os conjuntos de base 6-311G(d,p), 6-311G+(d,p), 6-311G++(d,p), 6-311G(2d,p), 6-311G+(2d,p), 6-311G++(2d,p) apresentam uma menor energia quando comparadas às outras. Isto é um indício de que estes conjuntos de base podem ser mais adequados que os demais para estudar as diazocetonas tanto alifáticas quanto aromáticas. Além disso, é observado que os valores calculados nas diazocetonas *cis* e *trans* apresentam resultados parecidos em relação à quantidade de energia calculada de acordo com a utilização do cada conjunto de base, todavia elas apresentam diferenças energéticas entre si.

GRÁFICO 1- ANÁLISE ENERGÉTICA DAS DIAZOCETONAS ALIFÁTICAS *CIS* E *TRANS*.



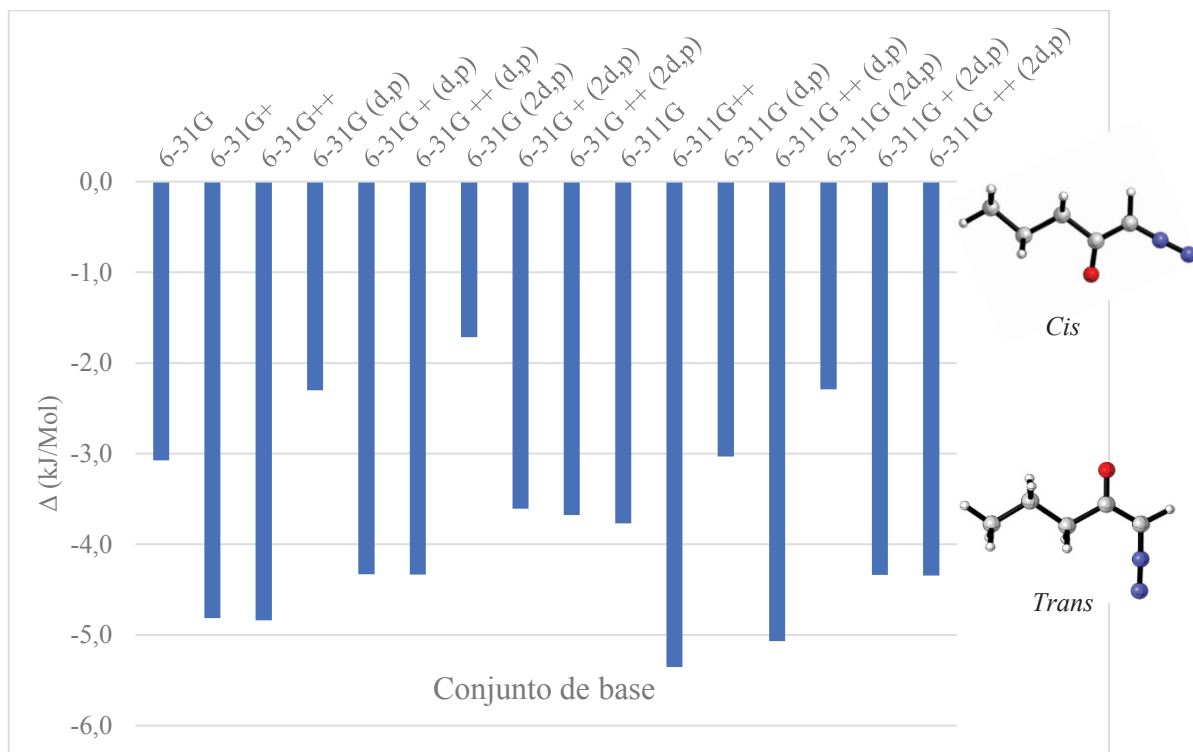
Fonte: O autor (2019)

GRÁFICO 2- ANÁLISE ENERGÉTICA DAS DIAZOCETONAS AROMÁTICAS *CIS* E *TRANS*.

Fonte: O autor (2019)

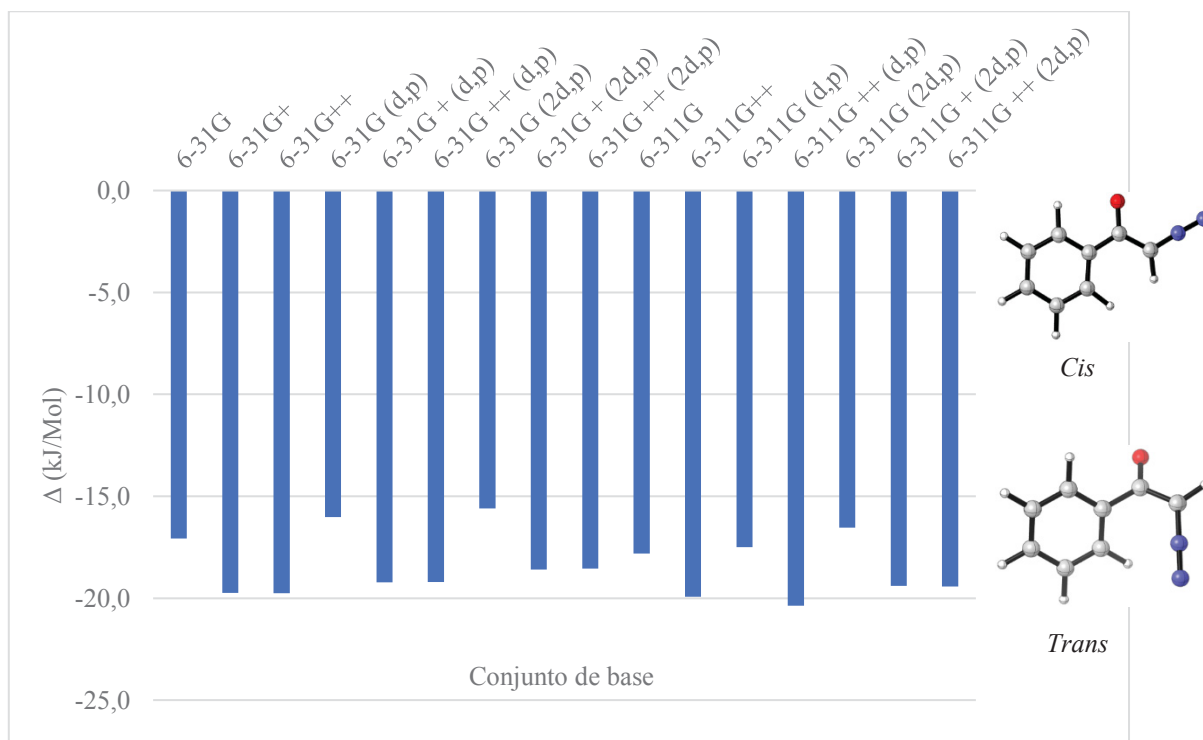
Nos GRÁFICOS 3 e 4 são representados os valores da diferença de energia entre as diazocetonas *cis* e *trans*. Ambos gráficos representam valores de energia mais negativos para a diazocetona *cis*, indicando que a diazocetona *cis* é mais estável que a diazocetonas *trans* para ambas diazocetonas: alifática e aromática. Este resultado é curioso, pois contraria a regra geral observada na maioria das mais diversas moléculas: de que moléculas *trans* são mais estáveis que moléculas *cis* (KAPLAN, 2003, p.2477), mas por outro lado confirma o experimento prático realizado por Fred Kaplan e Gilbert K. Melo (1966), que conclui que as diazocetonas alifáticas *cis* são mais estáveis que aquelas cujo isômero é *trans*. Este resultado pode ser explicado pelos argumentos de Piazza (1968), que explica que a isomeria *trans* é menos estável devido ao impedimento estérico que ocorre entre o grupo alquil e o grupo diazo quando a molécula está nesta conformação. Por este motivo a forma *cis* se torna predominante com grupos halogenados. Piazza também observou que seria possível ocorrer uma livre rotação do grupo alquil halogenado R ao redor da ligação C-C, contudo, devido à forte atração eletrostática entre o dipolo C-O e C-H, é preciso que o H esteja na molécula, voltado para o oxigênio, a fim de manter sua conformação mais estável. Esta estabilidade seria mais difícil de se atingir na conformação *trans* da molécula devido à existência de uma repulsão eletrostática e de um impedimento estérico entre as ligações dipolo C-H e C-N (PIAZZA, 1968).

GRÁFICO 3- DIFERENÇA ENTRE OS VALORES DE ENERGIA DAS DIAZOCETONAS ALIFÁTICAS CIS E TRANS (CIS – TRANS).



Fonte: O autor (2019)

GRÁFICO 4- DIFERENÇA ENTRE OS VALORES DE ENERGIA DAS DIAZOCETONAS AROMÁTICAS CIS E TRANS (CIS – TRANS).



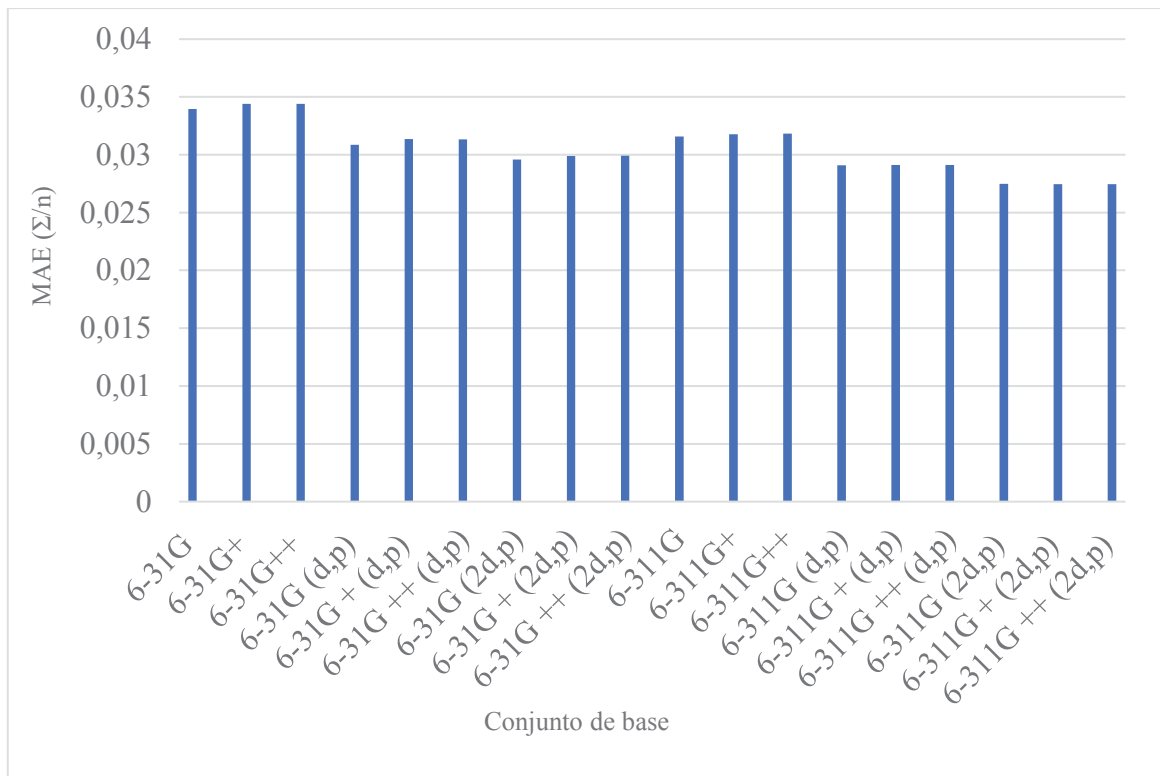
Fonte: O autor (2019)

4.3 COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO

Se entende o significado de comprimento de ligação como sendo “...a distância entre os centros de dois átomos ligados por uma ligação covalente” (PETRUCCI, 2011, p.433, tradução nossa). O mesmo significado se aplica para as ligações iônicas (BUCHANAN, 1997). Os comprimentos de ligação entre os átomos presentes na diazocetonas aromática *cis* e *trans* foram calculados e comparados com os comprimentos de ligação obtidos experimentalmente na diazocetona aromática *cis*, por Aliev (1986, p. 1867).

No GRÁFICO 5 é observado que a menor diferença entre os comprimentos experimentais e teóricos de uma ligação foram obtidos com a utilização dos conjuntos de base 6-31G(2d,p), 6-311G(d,p), 6-311G+(d,p), 6-311G++(d,p), 6-311G(2d,p), 6-311G+(2d,p), 6-311G++(2d,p). O que pode indicar que, utilizando esses conjuntos de base, os cálculos envolvendo o comprimento de ligação entre átomos da diazocetonas apresentarão um resultado mais preciso e próximo aos dados obtidos experimentalmente.

GRÁFICO 5- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA ENTRE OS COMPRIMENTOS DE LIGAÇÃO EXPERIMENTAIS E TEÓRICOS DA DIAZOCETONA AROMÁTICA *CIS*.



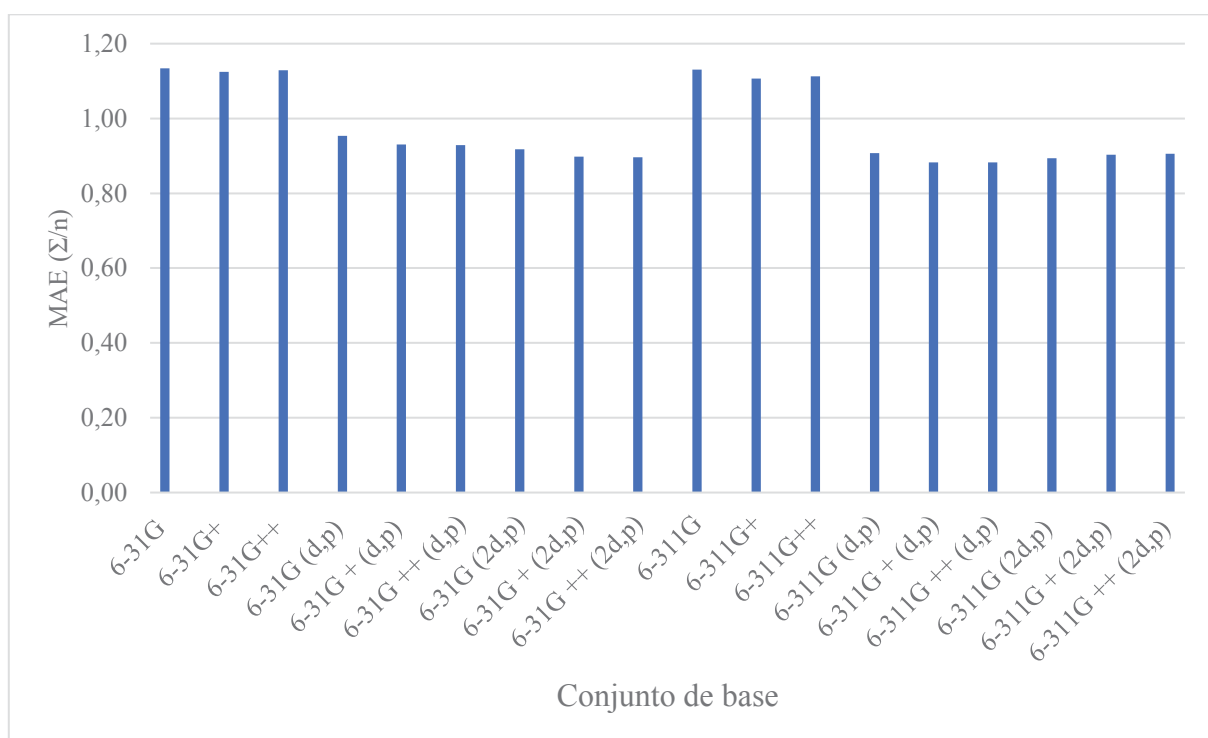
Fonte: O autor (2019)

4.4 ÂNGULO DE LIGAÇÃO

O ângulo de ligação é definido como “... os ângulos entre linhas adjacentes as quais representam ligações” (PETRUCCI, 2011, p.423, tradução nossa). Ele geralmente é associado à teoria de repulsão de pares de elétrons de camada de valência (PETRUCCI, 2011, p.422, tradução nossa).

No GRÁFICO 6 é observado que a menor diferença entre os ângulos de ligação experimentais e teóricos da diazocetonas *cis* foram obtidos com a utilização dos conjuntos de base: 6-31G(d,p), 6-31G+(d,p), 6-31G++(d,p), 6-31G(2d,p), 6-31G+(2d,p), 6-31G++(2d,p), 6-311G(d,p), 6-311G+(d,p), 6-311G++(d,p), 6-311G(2d,p), 6-311G+(2d,p), 6-311G++(2d,p), o que indica que esses níveis de teoria apresentam um resultados mais preciso e próximo dos dados obtidos experimentalmente.

GRÁFICO 6- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA DE ÂNGULOS DE LIGAÇÃO TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS DA DIAZOCETONA AROMÁTICA *CIS*.



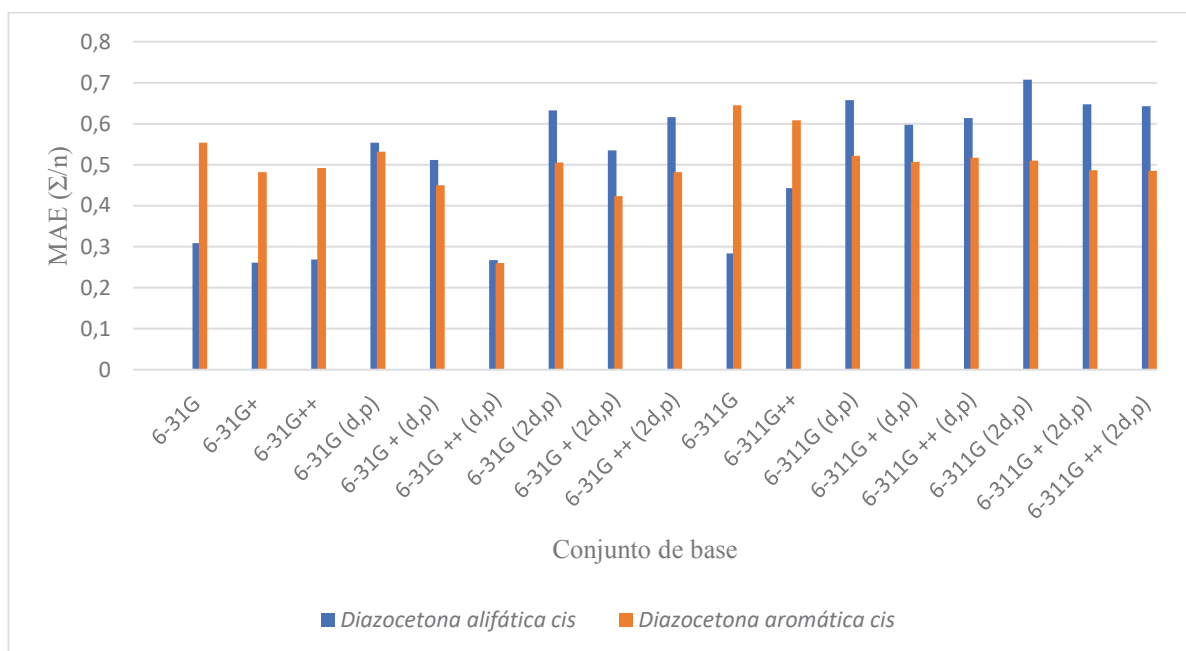
Fonte: O autor (2019)

4.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A Espectroscopia de RMN é um método utilizado para a elucidação da estrutura de moléculas. Este método registra a frequência de picos de absorção e suas intensidades quando a molécula é exposta à um campo magnético, sob condições apropriadas (SILVERSTEIN, 2013). Os RMNs das diazocetonas alifática e aromática *cis* foram calculados e comparados com os RMNs obtidos experimentalmente.

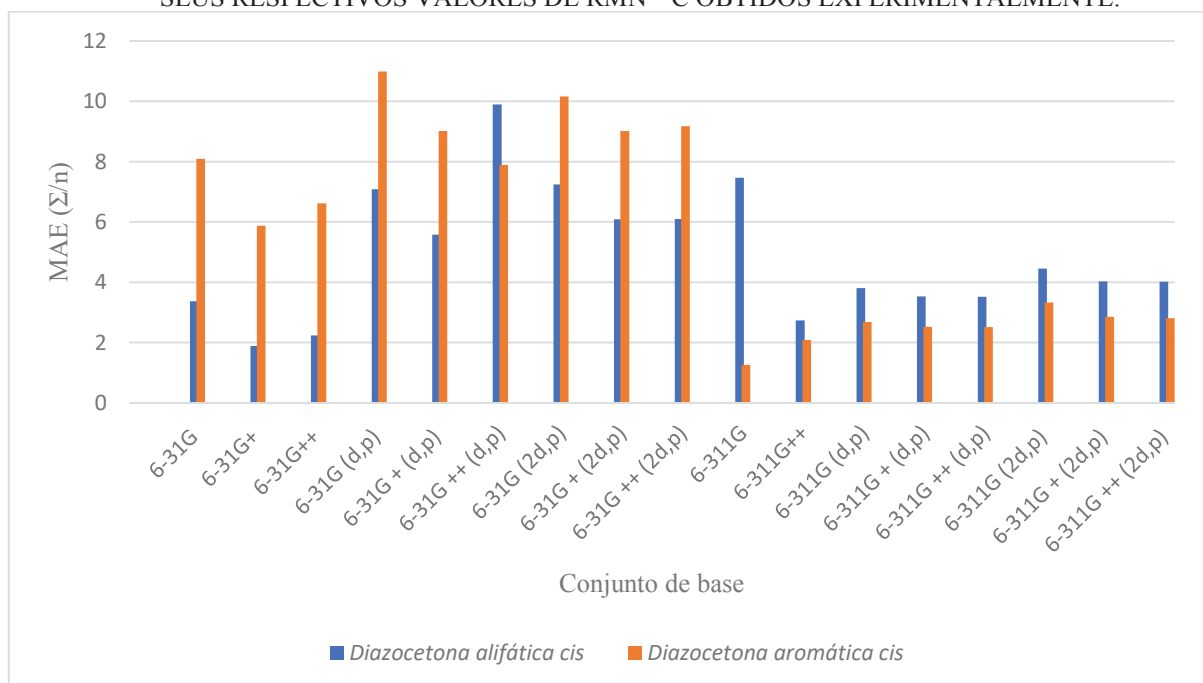
No GRÁFICO 7 é observado que a menor diferença entre os valores de RMN ^1H obtidos experimentalmente daqueles calculados para a diazocetona alifática e aromática com isomeria *cis* foram obtidos com a utilização dos conjuntos de base 6-31G, 6-31G+, 6-31G++, 6-31G++(d,p), 6-311G e com o conjuntos de base 6-31G++(d,p) respectivamente. Já no GRÁFICO 8 é observado que a menor diferença entre os valores de RMN ^{13}C obtidos experimentalmente daqueles calculados para a diazocetona alifática e aromática com isomeria *cis* foram obtidos com a utilização dos conjuntos de base 6-31G, 6-31G+, 6-31G++, 6-311G++, 6-311G(d,p), 6-311G+(d,p), 6-311G++(d,p), 6-311G+(2d,p), 6-311G++(2d,p) e com os conjuntos de base 6-311G, 6-311G++, 6-311G(d,p), 6-311G+(d,p), 6-311G++(d,p), 6-311G+(2d,p), 6-311G++(2d,p) respectivamente. O que pode indicar que, utilizando esses conjuntos de base, os cálculos envolvendo a geração de RMN e consequente identificação da estrutura das diazocetonas apresentarão um resultado mais preciso e próximo aos dados obtidos experimentalmente por Aliev (1986).

GRÁFICO 7- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA ENTRE OS RESULTADOS DE RMN ¹H CALCULADOS PARA A DIAZOCETONA ALIFÁTICA E AROMÁTICA CIS DE SEUS RESPECTIVOS VALORES DE RMN ¹H OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.



Fonte: O autor (2019)

GRÁFICO 8- VALORES DE MAE REPRESENTANDO A DIFERENÇA ENTRE OS RESULTADOS DE RMN ¹³C CALCULADOS PARA A DIAZOCETONA ALIFÁTICA E AROMÁTICA CIS DE SEUS RESPECTIVOS VALORES DE RMN ¹³C OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

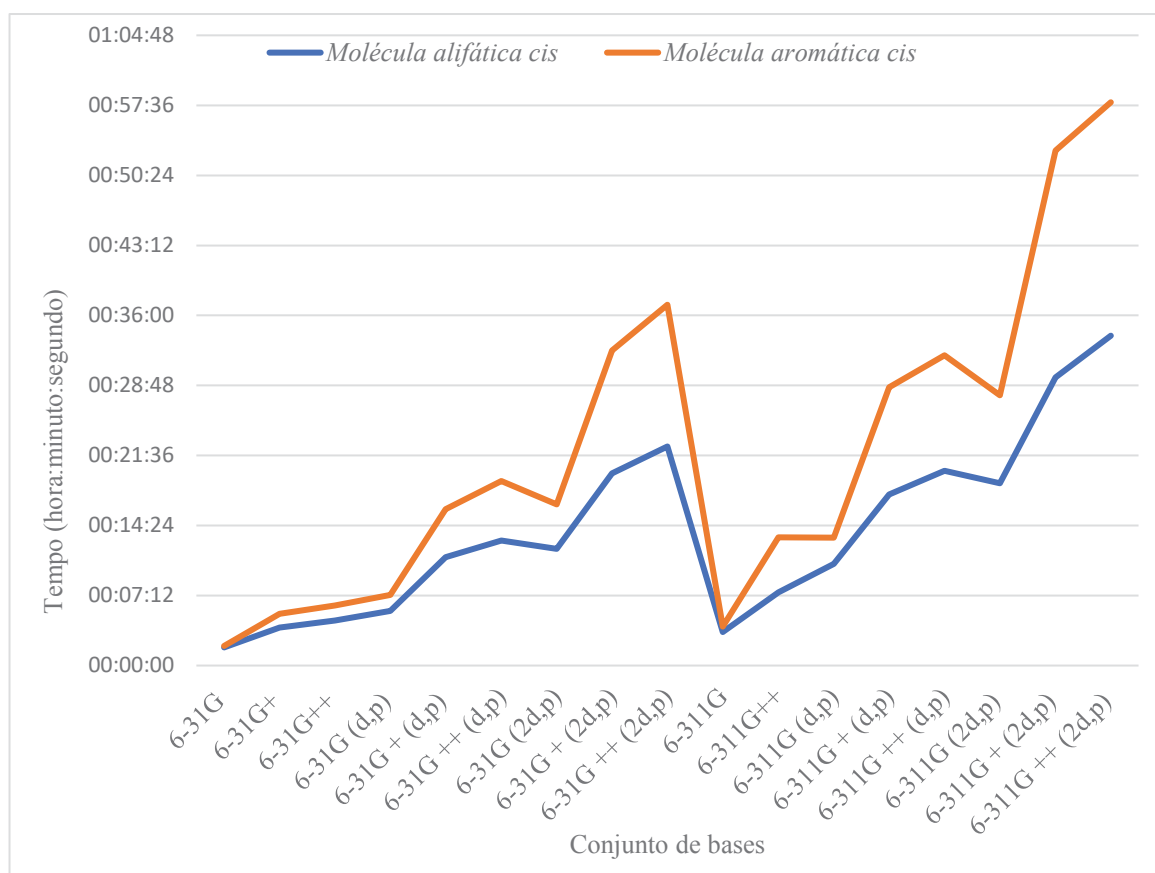


Fonte: O autor (2019)

4.6 CUSTO COMPUTACIONAL (CPU)

Os cálculos quânticos no software Gaussian 03WTM demandam certo tempo para serem realizados e estão diretamente relacionados ao tamanho da molécula (número de átomos e elétrons) e níveis de teoria utilizados. Segundo recomendações de Tantillo, (CHESHIRE, 2019), deve-se levar em conta o custo computacional, ou seja, o tempo demandado pelo computador para realizar os cálculos quânticos das diazocetonas alifáticas. No caso de uso do software Gaussian 03WTM e Gaussian 09WTM, para gerar resultados consistentes a um custo computacional baixo, é indicado utilizar um solvente implícito para RMN à molécula e o conjunto de base B3LYP/6-311+G(d,p) concomitantemente com a utilização de uma fase gasosa (vácuo), para o cálculo de otimização e frequência da molécula. No GRÁFICO 9 é representado o tempo de processamento utilizado para realizar os cálculos das diazocetonas alifática e aromática com isomeria *cis* nos diferentes conjuntos de base. Foram utilizados 3 núcleos de processamento e 1Gb de memória por processador foi disponível para a execução de cada cálculo. Foi observado que o custo computacional foi maior para realizar os cálculos quânticos da diazocetona *trans* visto que ela apresenta um valor de energia maior quando comparado à diazocetona *cis*, e que esta demanda computacional aumenta em ambas as diazocetonas de acordo com a quantidade de funções difusas adicionadas ao conjunto de base. Apesar de as funções difusas terem importância no cálculo de ânions (MORGON, 2007), é necessário avaliar a sua contribuição para a qualidade dos resultados e colocar em contra partida o aumento de custo computacional para a pesquisa.

GRÁFICO 9- CUSTO COMPUTACIONAL PARA REALIZAR OS CÁLCULOS QUÂNTICOS DA DIAZOCETONA MODELO ALIFÁTICA CIS E AROMÁTICA CIS EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE.



Fonte: O autor (2019)

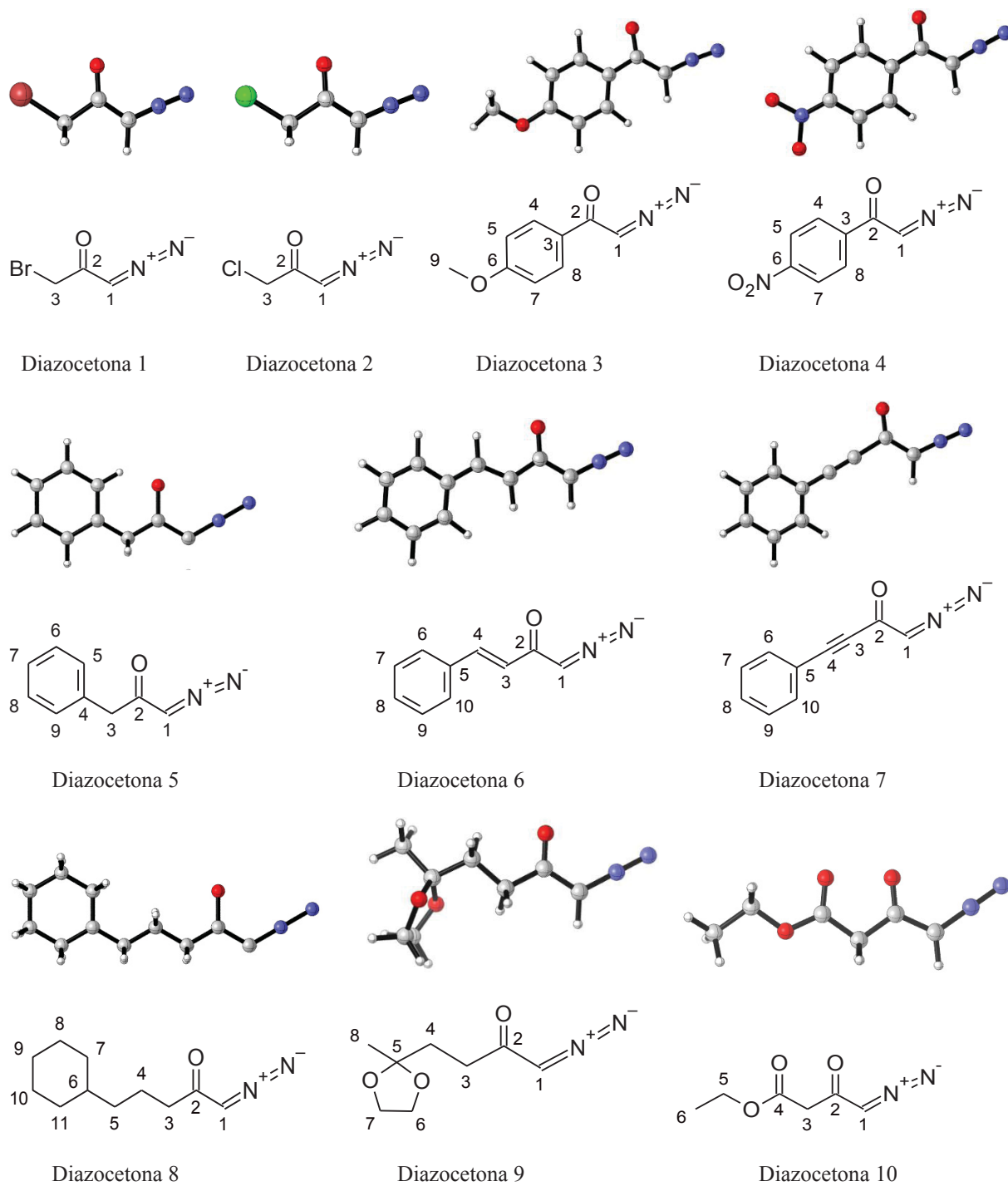
4.7 ANÁLISE DE DIAZOCETONAS DIVERSAS

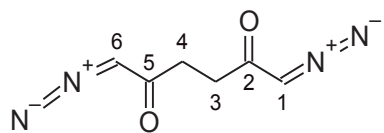
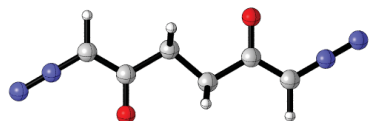
A partir da análise energética das diazocetonas modelo *cis* e *trans*, foi verificado que o isômero *cis* das diazocetonas, tanto alifática quanto aromática, apresenta uma menor energia (dado observado utilizando todos os conjuntos de base), o que acarreta em uma maior estabilidade em relação às diazocetonas *trans*. Uma vez que a conformação *cis* das diazocetonas estudadas anteriormente é mais estável, as outras diazocetonas foram estudadas apenas na conformação *cis*.

Ao analisar os resultados obtidos com os cálculos quânticos de otimização e frequência realizados para determinar: a energia total da molécula, o comprimento e ângulo de ligação e o RMN ^{13}C e ^1H nas diazocetonas alifática e aromática modelo e levar em consideração o tempo demandado pelo software, conclui-se que o conjunto de base 6-311G+(d,p) apresentou os melhores resultados para realizar os cálculos e um período de tempo de cálculo viável. A partir desta conclusão, a base 6-311G+(d,p) foi utilizada para calcular

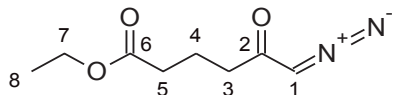
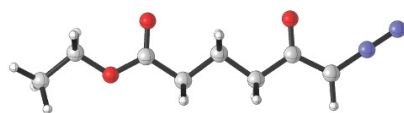
propriedades eletrônicas, os momentos dipolo, HOMO e LUMO e as distâncias e ângulos entre os átomos das outras 20 diazocetonas com grupos variados, os quais apresentam seus dados de RMN já publicados (FIGURA 14).

FIGURA 14- DIAZOCETONAS DIVERSAS UTILIZADAS PARA EFETUAR OS CÁLCULOS QUÂNTICOS, EM FORMATO TRIDIMENSIONAL E BIDIMENSIONAL.

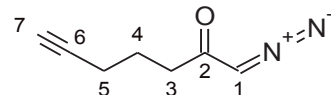
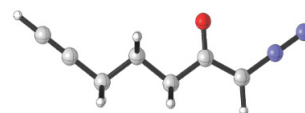




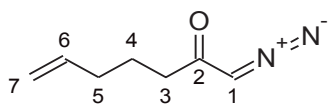
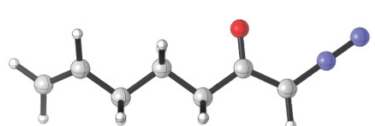
Diazocetona 11



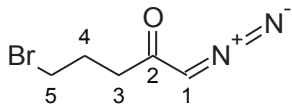
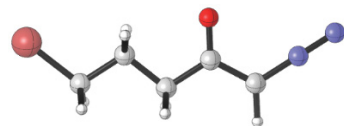
Diazocetona 12



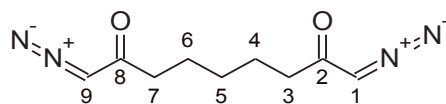
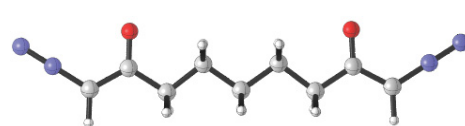
Diazocetona 13



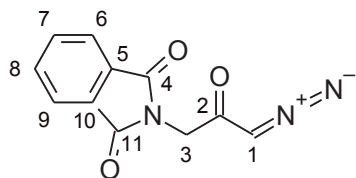
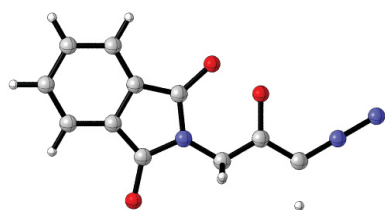
Diazocetona 14



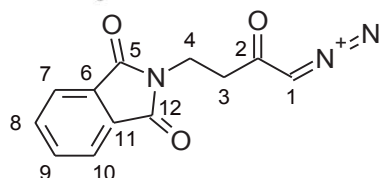
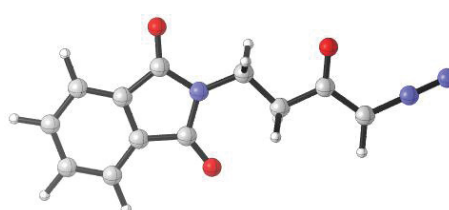
Diazocetona 15



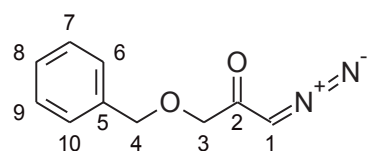
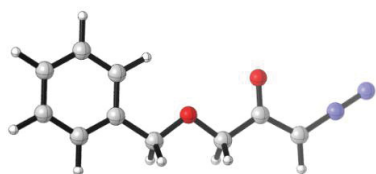
Diazocetona 16



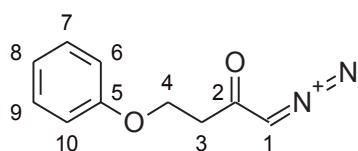
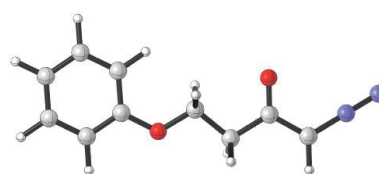
Diazocetona 17



Diazocetona 18



Diazocetona 19



Diazocetona 20

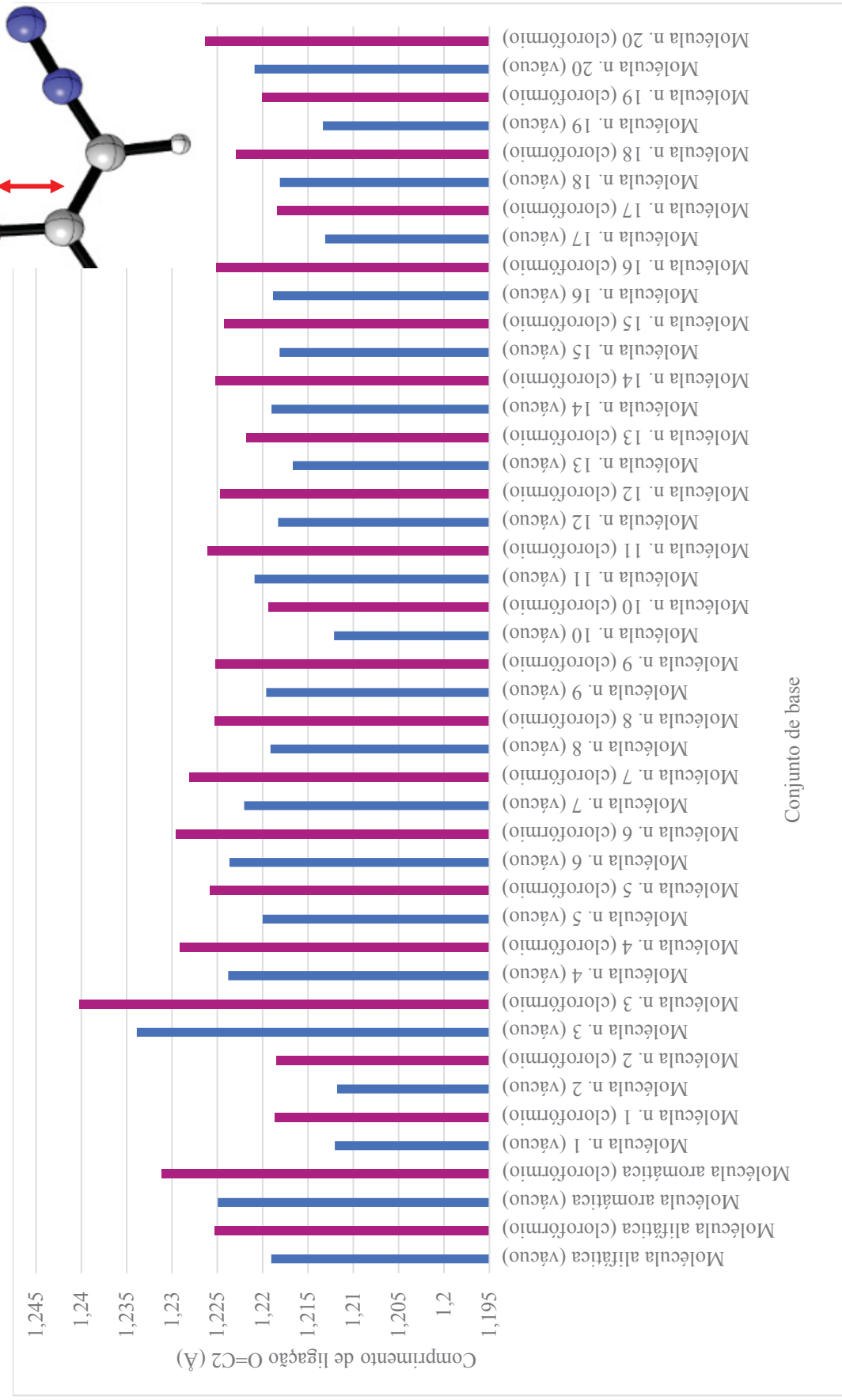
Fonte: O autor (2019)

4.8 COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO

As 22 diazocetonas foram analisadas pelo programa Gaussian 03WTM, utilizando como base a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base B3LYP 6-311G+(d,p). Foram utilizados 3 núcleos de processamento e 1Gb de memória foi disponível para a execução de cada cálculo. Os cálculos foram realizados considerando em um momento o solvente clorofórmio e em outro eles foram calculados no vácuo. No GRÁFICO 10 é descrito o comprimento de ligação entre os átomos O=C2, cuja ligação de orbital é do tipo sp^2 . É possível perceber claramente um maior comprimento de ligação entre estes dois átomos quando o clorofórmio atua como solvente. Se levar em consideração que se pressupõe que cálculos realizados no vácuo consideram a interação entre a molécula e o solvente como sendo zero (SCRIF, 2019) e que o clorofórmio (CHCl₃) apresenta o hidrogênio em sua estrutura, a qual realiza ligações de hidrogênio com outras moléculas (WILEY, 1972), e por isso ele pode apresentar uma pequena interferência na atividade dos elétrons presentes na ligação O=C2, fazendo com que os elétrons do oxigênio fiquem menos próximos da ligação O=C2, consequentemente fazendo com que a ligação π perca a sua força e aumente por consequência o comprimento de ligação, sustentada principalmente pela ligação σ (SOLOMONS, 2001).

Os dados experimentais, obtidos por Aliev (1986) para a diazocetona aromática, demonstram um comprimento de ligação entre os átomos O=C2 de 1,230Å, o que torna o resultado de 1,231Å, obtido em meio ao solvente clorofórmio, mais próximo daquele obtido experimentalmente, quando comparado ao resultado de 1,22 Å que o programa obteve ao realizar os cálculos considerando o vácuo como meio.

GRÁFICO 10- COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS O=C2, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.

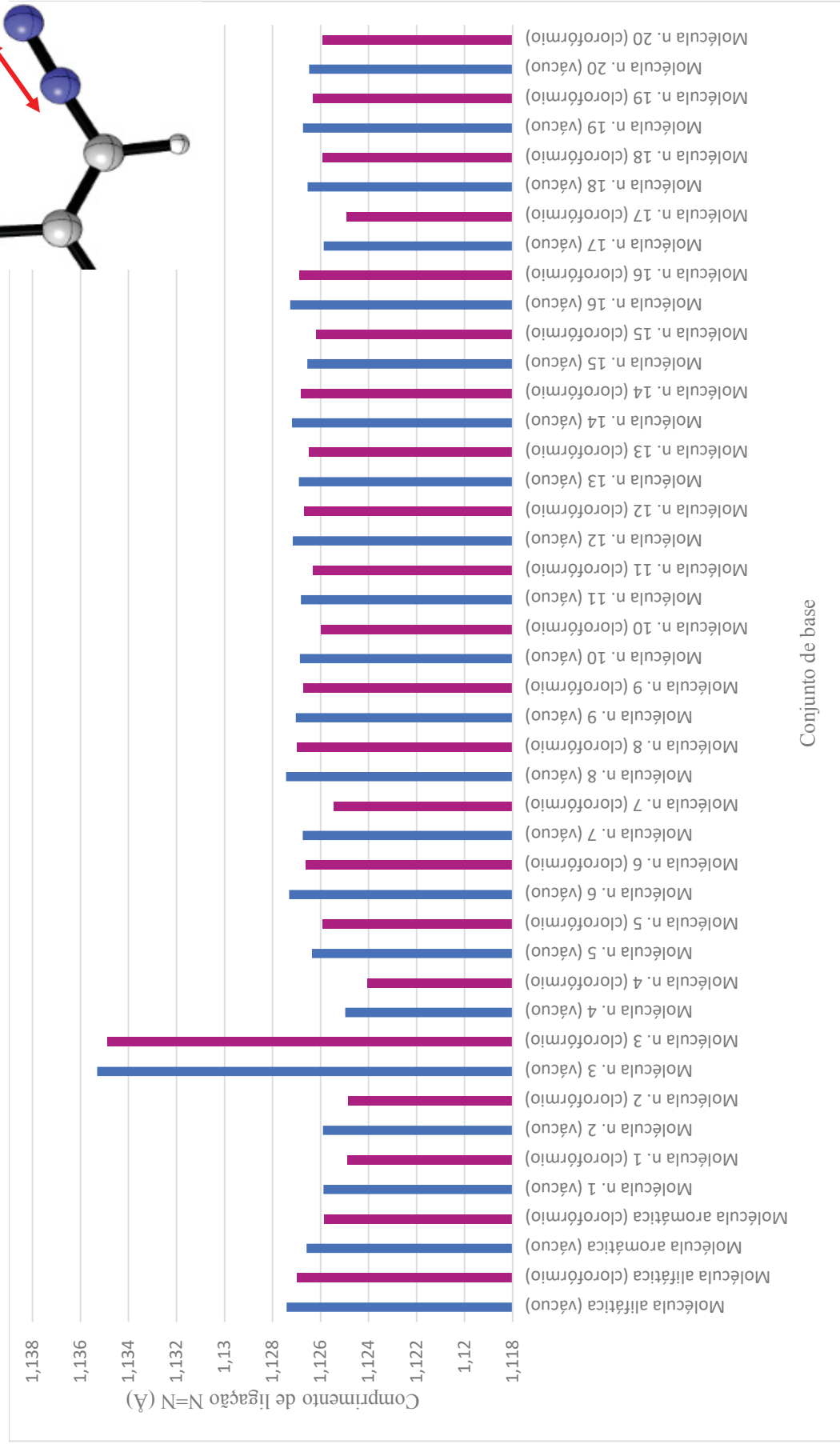


Fonte: O autor (2019)

Ao observar os resultados obtidos para o comprimento de ligação entre os N1=N2 (GRÁFICO 11), é contrário ao observado para as ligações O=C2 em relação ao comprimento de ligação da molécula em clorofórmio e no vácuo. O valor é ligeiramente diferente: no cálculo envolvendo o clorofórmio como solvente, obteve-se o comprimento de 1,12584 Å e, considerando o vácuo, o comprimento calculado para a diazocetona aromática modelo foi de 1,12658 Å. Visto que a molécula de N₂ é extremamente estável, apresentando momento dipolo zero, ligação tripla e ligação de orbital é do tipo *sp*, sugere-se que a presença do clorofórmio como solvente interaja com o oxigênio da molécula, afastando sensivelmente os elétrons do grupo azo, o que faz com que a interferência dos elétrons presentes no oxigênio diminuam no grupo azo, possibilitando uma aproximação maior dos átomos de nitrogênio e conseqüentemente um aumento de força em sua ligação N=N, cuja ligação de orbital é do tipo *sp*² e conseqüentemente uma diminuição do comprimento de ligação.

O comprimento de ligação entre os átomos N1=N2 obtido experimentalmente por Aliev (1986) para a diazocetona aromática foi de 1,107Å, o que torna, teoricamente, os resultados envolvendo o solvente clorofórmio como apresentando um resultado mais próximo daquele obtido experimentalmente. Contudo, os resultados dos valores teóricos obtidos em vácuo e no clorofórmio são muito próximos e essas pequenas diferenças são observadas a partir da terceira casa após a vírgula, trazendo pouco impacto para o resultado, pois se considera apenas as três casas decimais após a vírgula como resultado em estudos experimentais.

GRÁFICO 11- COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS N1=N2, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.

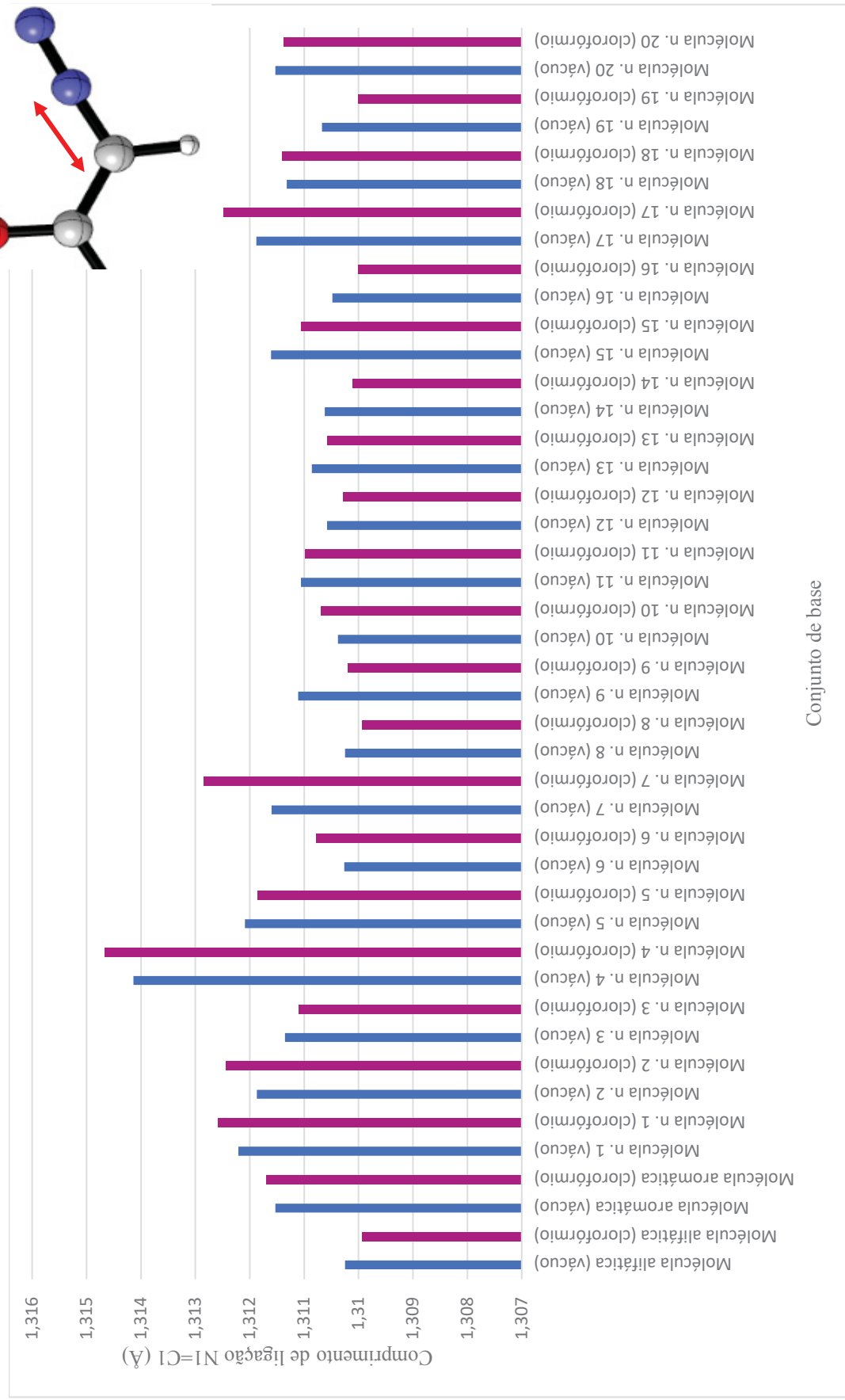


No GRÁFICO 12 estão dispostos os valores encontrados para o comprimento de ligação entre os átomos N1=C1, cuja ligação de orbital é do tipo sp^2 , e neste caso, não se observa uma tendência de comprimento maior ou menor influenciada pelo tipo de solvatação: eles variam entre as moléculas provavelmente devido à influência da natureza dos grupos químicos ligados nestas moléculas sobre o solvente. É válido observar que o comprimento de ligação existente entre os átomos N1=C1 é maior do que aquele observado entre os átomos N1=N2, demonstrando que existe uma interação mais forte entre os átomos N1=N2, o que os mantém mais próximos.

Foi observado que o comprimento de ligação entre os átomos O=C2, N1=N2, N1=C1 é maior na molécula 3 em relação às demais diazocetonas. Essa característica pode ser justificada devido a presença de um anel aromático na molécula, o qual permanece com elétrons em ressonância (LINDEMANN, 1930 apud PIAZZA, 1968), e a presença do oxigênio, o qual é eletronegativo e tende a atrair os elétrons em sua direção (grupo retirador de elétrons), caracterizando a presença de grupos retiradores de elétrons. Essa característica pode ser observada na FIGURA 16, a qual demonstra que existe uma presença marcante do orbital HOMO na região do anel aromático e do oxigênio ligado ao anel benzênico e a quase ausência do orbital LUMO nestes grupos. É possível que esta característica represente a existência de um menor número de elétrons na região do grupo diazocetona, acarretando uma força de ressonância menor que envolve o O-C-N-N, o que explicaria o maior comprimento de ligação existente entre estes átomos.

Os dados experimentais, obtidos por Aliev (1986) para a diazocetona aromática, demonstram um comprimento de ligação entre os átomos N1=C1 de 1,316 Å, o que torna o resultado de 1,3117 Å, obtido em meio ao solvente clorofórmio, mais próximo daquele obtido experimentalmente, quando comparado ao resultado de 1,3115 Å que o programa obteve ao realizar os cálculos considerando o vácuo como meio. Contudo, os resultados são muito próximos e essas pequenas diferenças são observadas a partir da quarta casa após a vírgula, trazendo pouco impacto para o resultado, considerando ainda, que se considera apenas as três casas decimais após a vírgula como resultado em estudos experimentais.

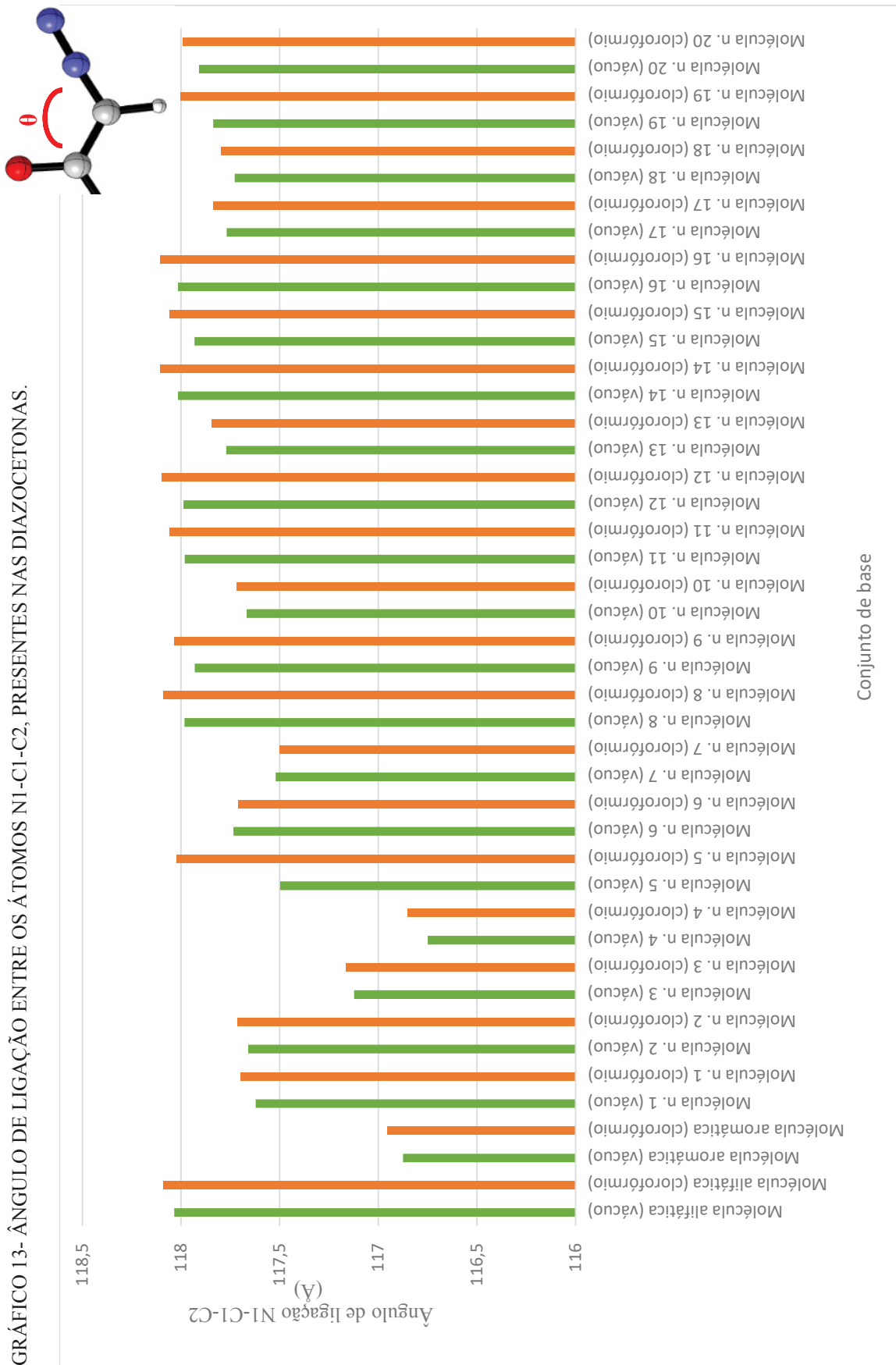
GRÁFICO 12- COMPRIMENTO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS NI=Cl, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.



4.9 ÂNGULO DE LIGAÇÃO

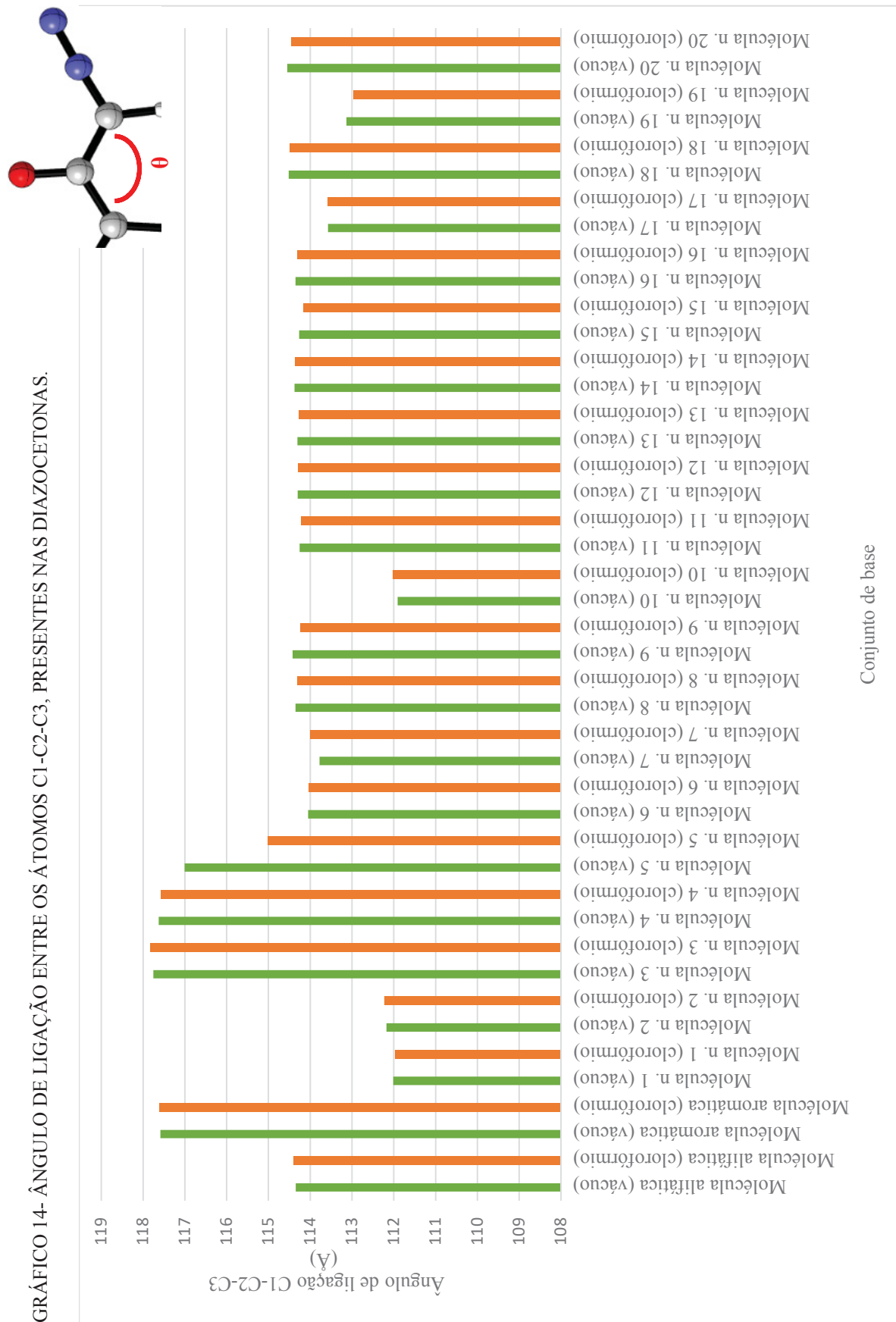
As 22 diazocetonas foram analisadas pelo programa Gaussian 03WTM, utilizando como base a teoria DFT, o método B3LYP e a base B3LYP 6-311G+(d,p). Os cálculos foram realizados considerando em um momento o solvente clorofórmio (IEFPCM) e em outro eles foram calculados no vácuo (GRÁFICO 13). O comprimento do ângulo entre o N1-C1-C2 obtido experimentalmente foi de 114,0 Å para a 2-diazo-1-feniletanona (ALIEV, 1986). Teoricamente foi obtido o ângulo de 116,87 Å em meio ao vácuo e de 116,95 Å em meio ao clorofórmio. Percebe-se que os valores teóricos são muito similares entre si, visto que os solventes escolhidos apresentam mínima ou ausente interferência entre os átomos das moléculas estudadas. A diferença dos resultados dos ângulos de ligação nas demais moléculas comparadas ao solvente escolhido são muito próximos e se diferenciam das demais moléculas principalmente pela diferença de grupos ligantes ligados à cada molécula e por consequência, apresentando diferente simetria.

GRÁFICO 13- ÂNGULO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS N1-C1-C2, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.



Os ângulos de ligação obtidos teóricamente e observados entre os átomos C1-C2-C3 no GRÁFICO 14 também apresentaram resultados semelhantes, sendo que o valor experimental de ângulo de ligação da diazocetona aromática modelo foi de 116,6 Å (ALIEV, 1986) e o valor obtido teoricamente em clorofórmio foi em torno de 117,59 Å, sendo que o valor mais próximo foi de 117,58 Å, ângulo obtido ao simular o comportamento da molécula no vácuo, contudo os valores dos ângulos obtidos em solvente clorofórmio e no vácuo são muito similares entre si.

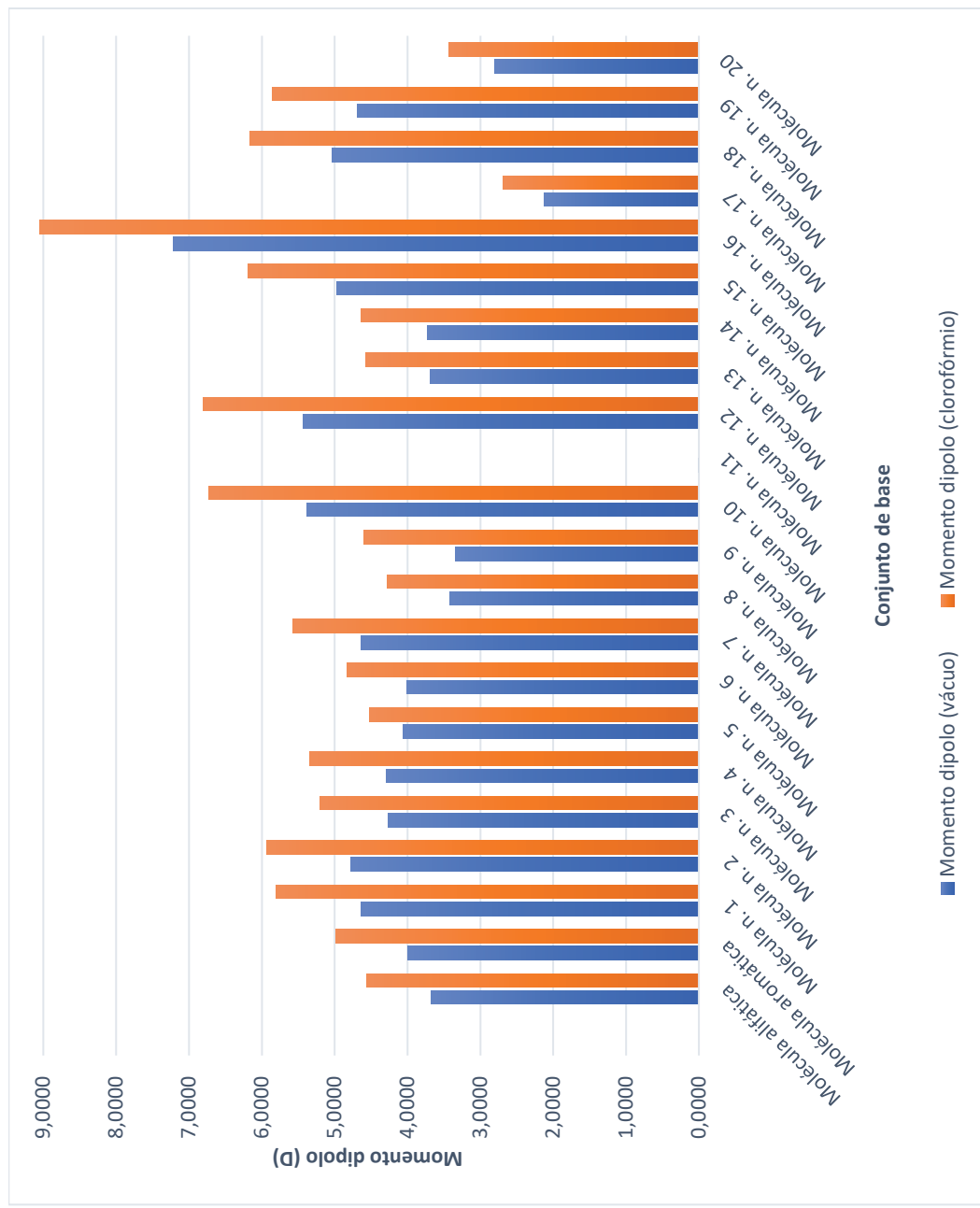
GRÁFICO 14- ÂNGULO DE LIGAÇÃO ENTRE OS ÁTOMOS C1-C2-C3, PRESENTES NAS DIAZOCETONAS.



4.10 PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

O momento dipolo, como já mencionado, “...É uma propriedade física que pode ser medida experimental. É o produto da magnitude da carga em unidades eletrostáticas (ue) e a distância que as separa em centímetros (cm)” Solomons, 2001. No GRÁFICO 15 se observa um momento dipolo maior nas moléculas submetidas ao solvente clorofórmio. O clorofórmio apresenta momento dipolo de 1,28 D (SUTTON, 1935) e sua direção provém a partir do hidrogênio ligado ao grupo diazo, em direção ao grupo carboxila, próximo ao grupo diazo. O clorofórmio apresenta uma polaridade maior em relação ao vácuo, o qual é ausente de momento dipolo, o que faz com que o clorofórmio apresente uma interação maior com a molécula estudada. Estudos, como o de KHAN (2017) e ANBAN (2017), também constataram que o momento dipolo das moléculas estudadas aumenta de acordo com a maior polaridade do solvente.

GRÁFICO 15- MOMENTO DIPOLO DAS DIAZOCETONAS, CALCULADO NO VÁCUO OU NO CLOROFÓRMIO.



Fonte: O autor (2019)

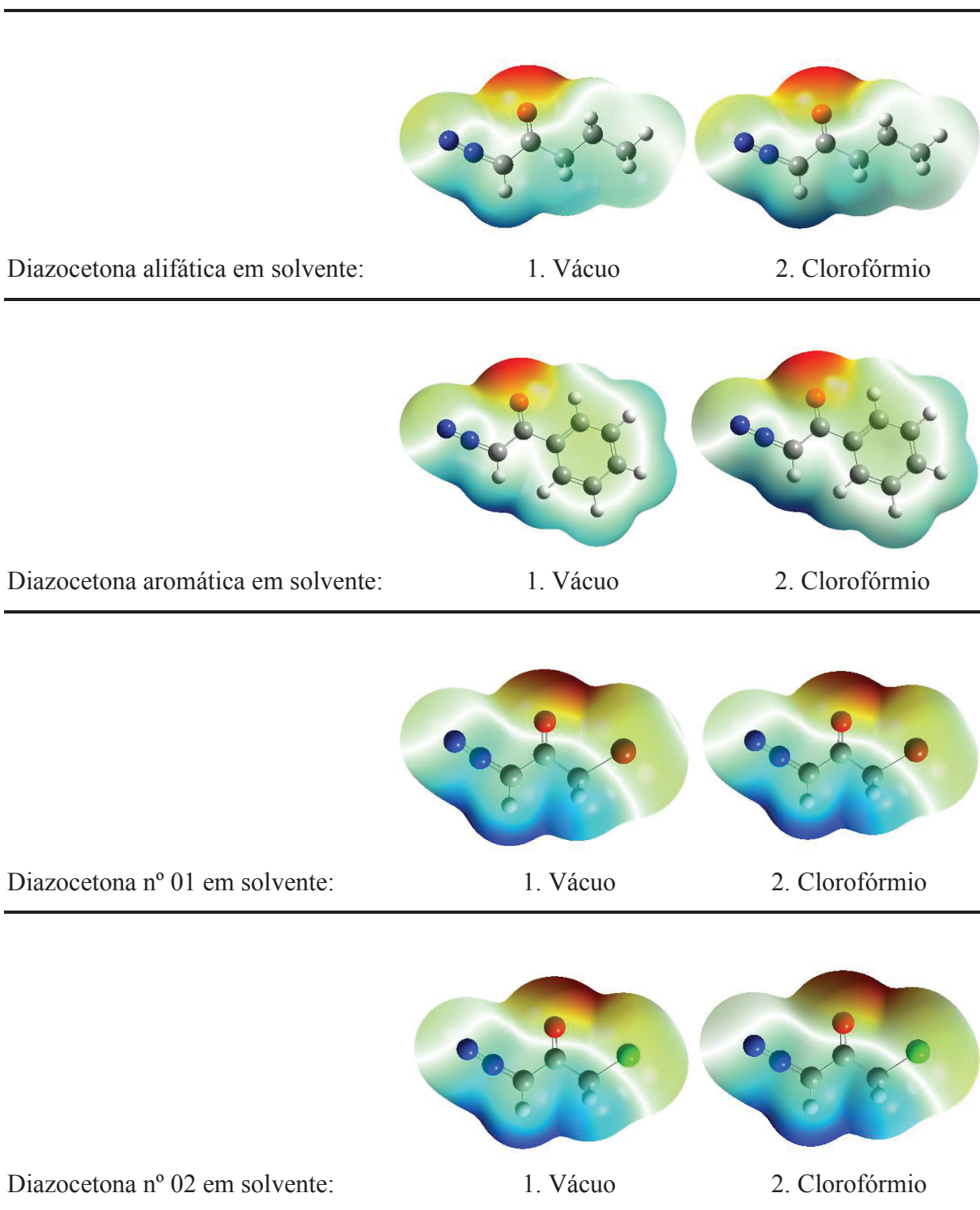
É observado que a molécula 11 apresenta um momento dipolo zero. Isso pode ser explicado devido à sua estrutura a qual é simétrica, porém os grupos diazo estão em direções opostas, fazendo com que o centro de carga positiva e o centro de carga negativa da molécula coincidam, resultando em um momento dipolo líquido nulo, o que caracteriza esta molécula como sendo uma molécula apolar.

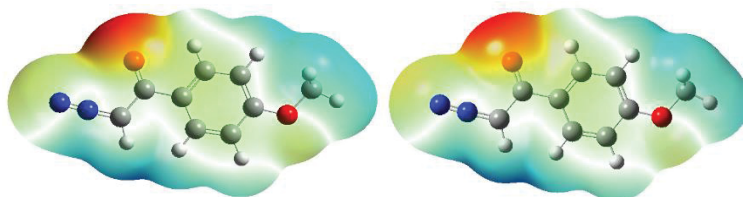
A molécula 16 apresentou o maior momento dipolo entre as diazocetonas estudadas, provavelmente porque a molécula apresenta dois grupos diazocetonas os quais são simétricos, contudo os grupos diazo estão na mesma direção, por isso eles apresentam uma grande diferença na eletronegatividade entre as ligações dos átomos e por consequência, é a diazocetona que apresenta maior polaridade dentre as diazocetonas estudadas. As demais diazocetonas apresentaram pequenas diferenças entre si de polaridade. Isso pode ser explicado devido aos diferentes grupamentos que as compõem e que geram um momento dipolar variável nas moléculas.

4.11 SUPERFÍCIE DE POTENCIAL ELETROSTÁTICO

Na FIGURA 15 é representada a superfície do potencial eletrostático. O potencial eletrostático carregado positivamente está representado em azul e a região do hidrogênio ligado ao grupo diazo é o centro eletrofílico em todas as moléculas, em outras palavras, o átomo de hidrogênio apresenta uma carga positiva parcial (δ^+) devido a sua deficiência de elétrons (SOLOMONS, 2001). O potencial eletrostático carregado negativamente está representado em vermelho e a região do oxigênio ligado ao grupo carboxila, próximo ao grupo diazo é o maior centro nucleofílico, de modo geral, em todas as moléculas analisadas, visto que ele apresenta um excesso de elétrons e carrega uma carga negativa parcial (δ^-). Visto a presença destas cargas positivas e negativas em uma única molécula, a faz apresentar um momento dipolo. Nas reações químicas, a disposição da superfície do potencial eletrostático torna mais evidente que, em meio a um solvente, existe uma facilidade em ocorrer a ionização no composto diazocarbonílico, o que resulta em uma quebra dos átomos de nitrogênio da molécula para permanecerem em uma forma mais estável, que é a N_2 . Resultado disso é a formação de carbenos que, por terem elétrons livres se tornam muito reativos e podem se ligar a outras estruturas, adicionando grupos, ou mesmo os substituindo.

FIGURA 15-SUPERFÍCIE DO POTENCIAL ELETRÔNICO DAS DIAZOCETONAS EM DIFERENTES SOLVENTES.

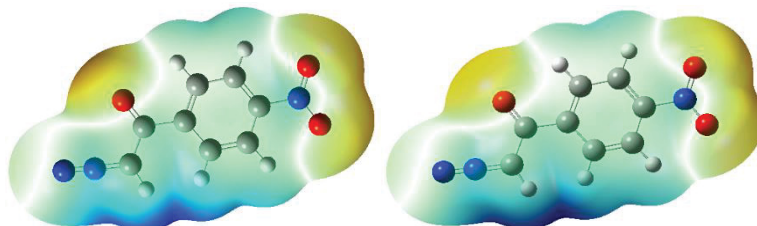




Diazocetona nº 03 em solvente:

1. Vácuo

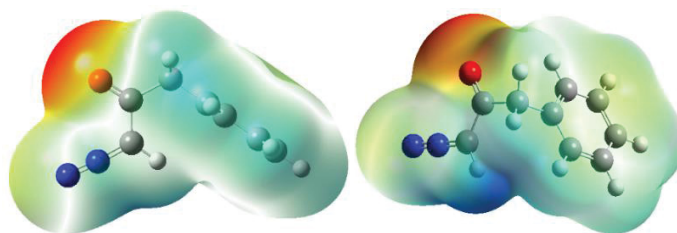
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 04 em solvente:

1. Vácuo

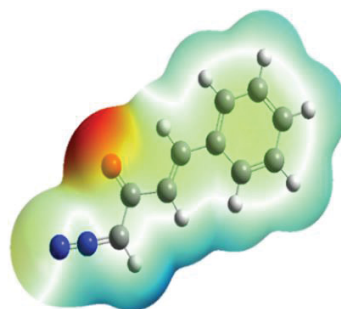
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 05 em solvente:

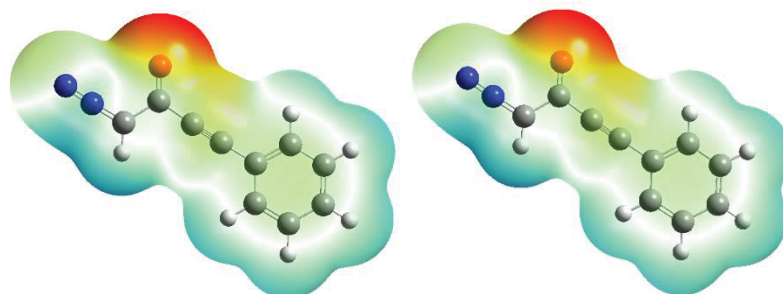
1. Vácuo

2. Clorofórmio



Diazocetona nº 06 em solvente:

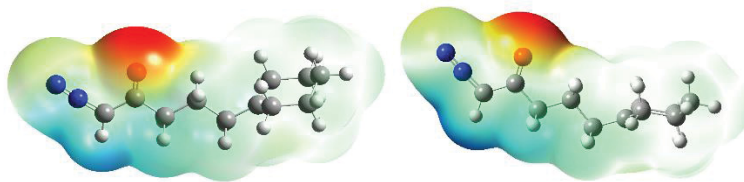
1. Vácuo



Diazocetona nº 07 em solvente:

1. Vácuo

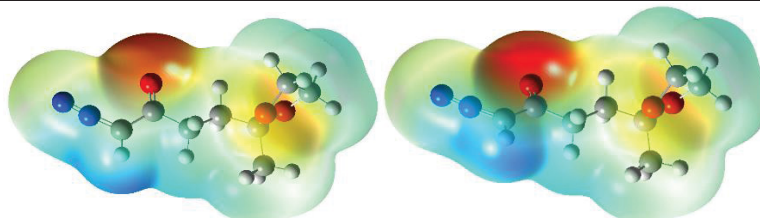
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 08 em solvente:

1. Vácuo

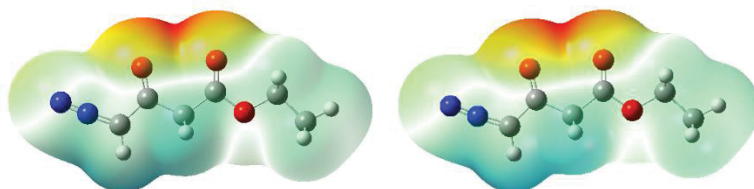
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 09 em solvente:

1. Vácuo

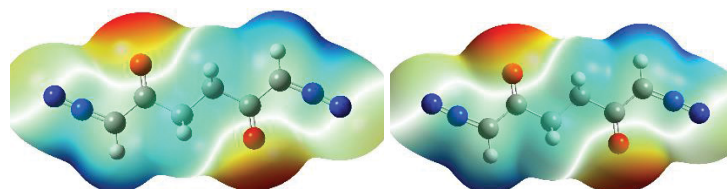
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 10 em solvente:

1. Vácuo

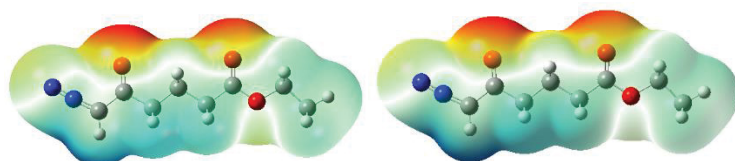
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 11 em solvente:

1. Vácuo

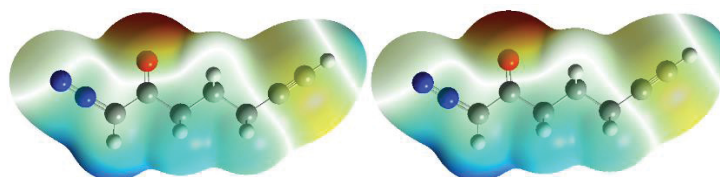
2. Clorofórmio



Diazocetona nº 12 em solvente:

1. Vácuo

2. Clorofórmio

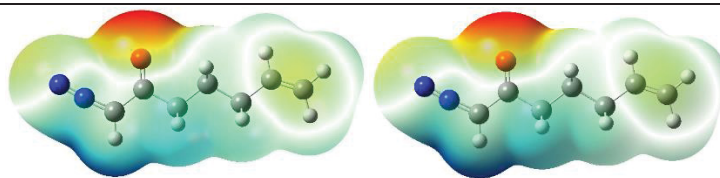


Diazocetona nº 13 em solvente:

1. Vácuo

2. Clorofórmio

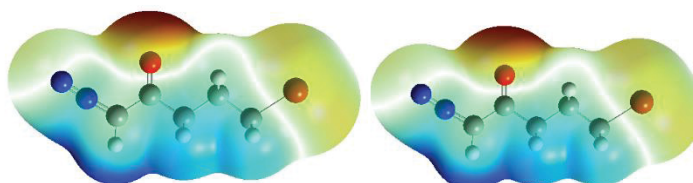
Diazocetona nº 14 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

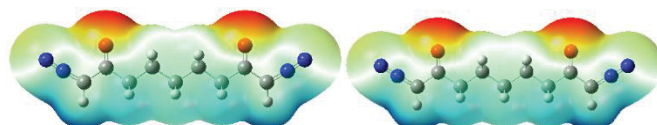
Diazocetona nº 15 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

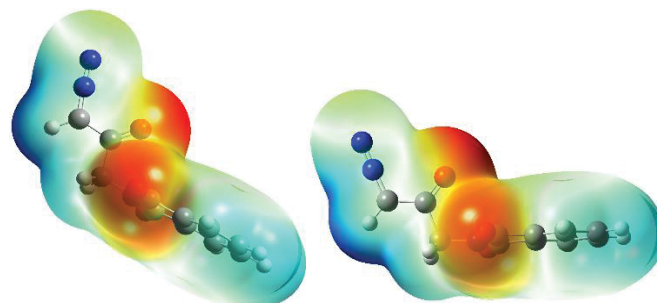
Diazocetona nº 16 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

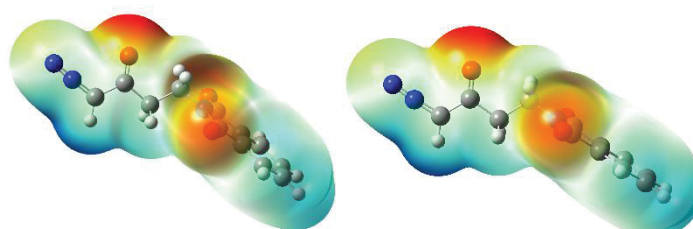
Diazocetona nº 17 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

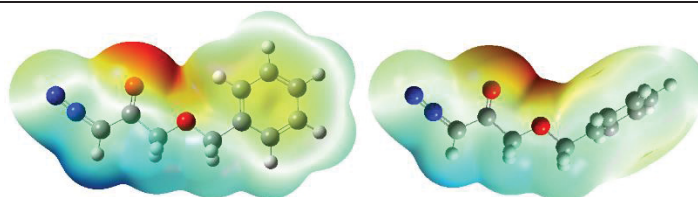
Diazocetona nº 18 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

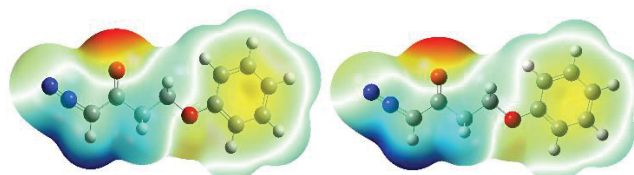
Diazocetona nº 19 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

Diazocetona nº 20 em solvente:



1. Vácuo

2. Clorofórmio

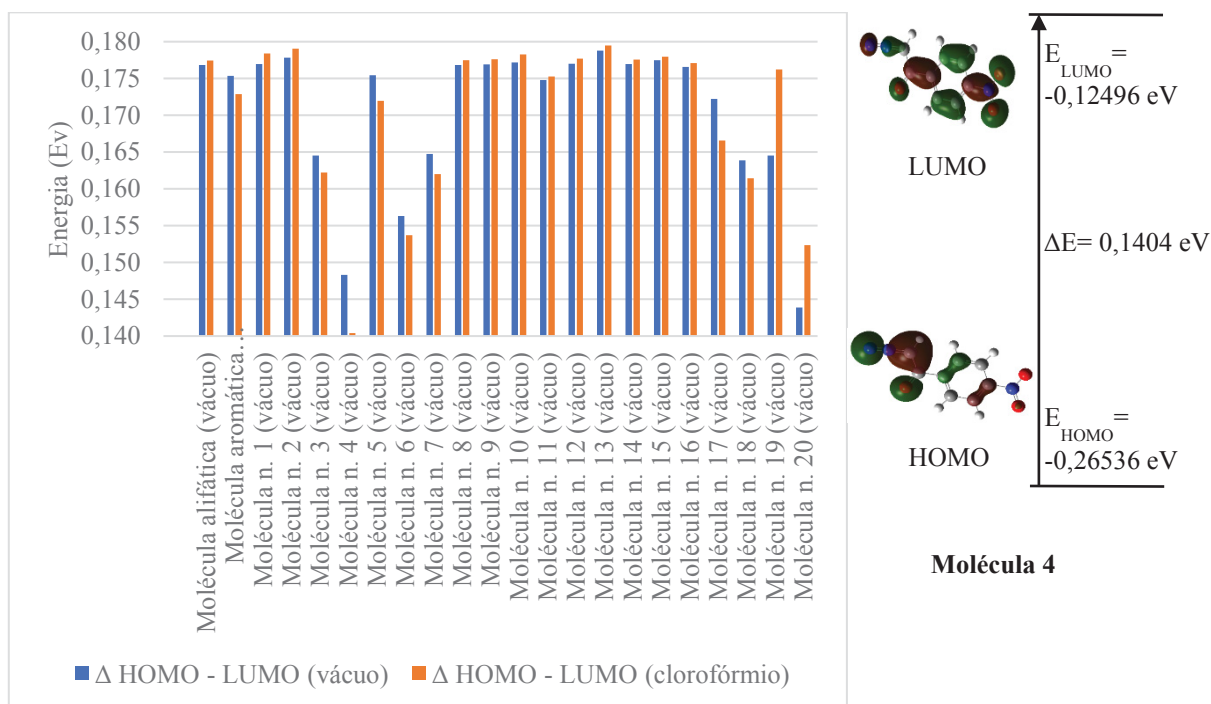
Legenda: Para a realização dos cálculos, foi utilizada a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base 6-311G+ (d,p).

Fonte: O autor (2019)

4.12 HOMO e LUMO

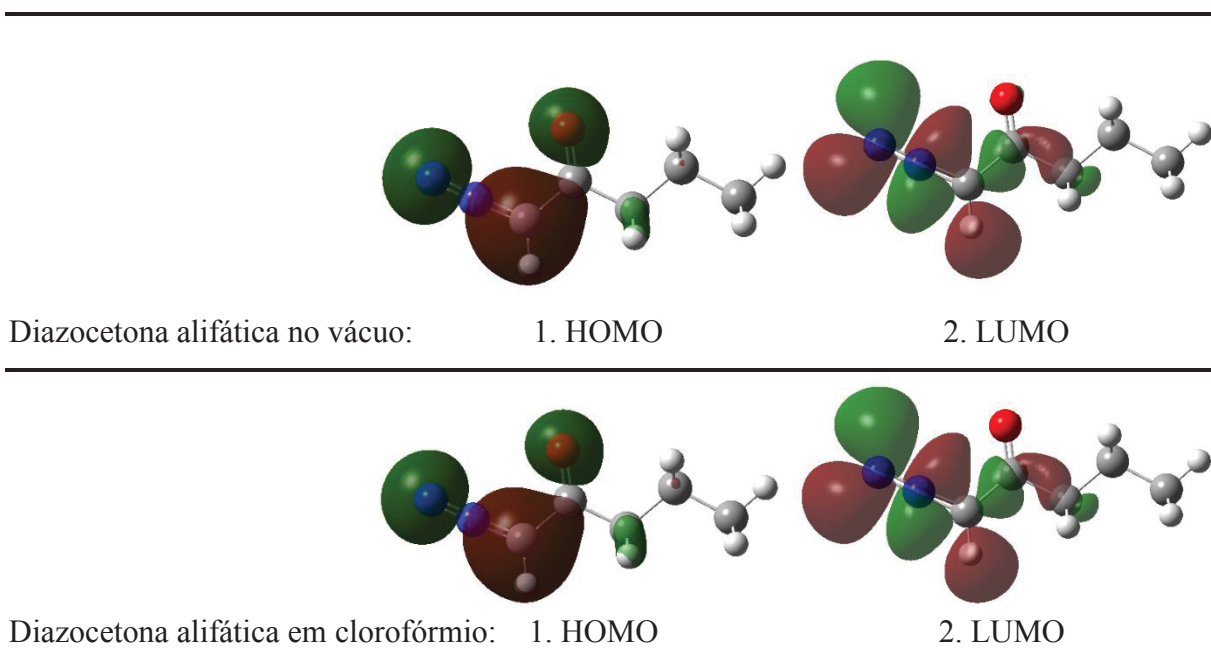
Sabe-se que quanto maior for a diferença entre os orbitais HOMO e LUMO, maior será a estabilidade da molécula e menor será sua reatividade em uma reação química (ZHOU, 1989). De outra forma, quando a energia do orbital é muito alta, a força de atração sobre o par eletrônico é baixa, podendo este ser perdido ou doado (FERREIRA, 2011). A partir desta informação, é possível afirmar que a molécula 4 apresentou a menor diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, o que significa que esta molécula é mais reativa entre as outras (GRÁFICO 16 e FIGURA 16). Esta maior instabilidade da molécula pode ser explicada pela presença do grupo dióxido de nitrogênio (-N-O₂), o qual apresenta um estado duplete, visto que o nitrogênio apresenta um elétron não pareado, fazendo com que a ligação entre o N-O seja fraca, tornando a molécula um potente oxidante (GREENWOOD, 1997). As demais diazocetonas apresentaram pequenas diferenças de HOMO e LUMO entre si. Isso pode ser explicado devido aos diferentes grupamentos que as compõem e que constituem orbitais HOMO e LUMO variáveis nas moléculas.

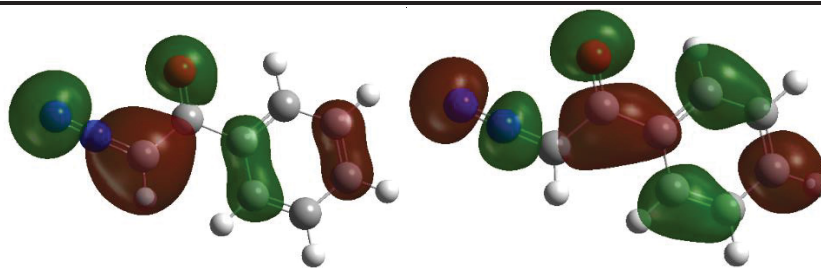
GRÁFICO 16- DIFERENÇA ENTRE OS ORBITAIS HOMO E LUMO DAS DIAZOCETONAS NO VÁCUO E NO CLOROFÓRMIO



Fonte: O autor (2019)

FIGURA 16- REPRESENTAÇÃO DOS ORBITAIS HOMO E LUMO NAS DIAZOCETONAS

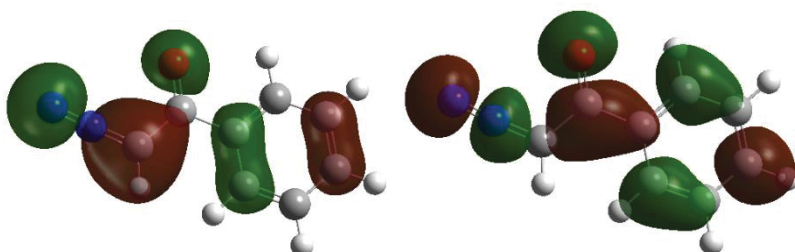




Diazocetona aromática no vácuo:

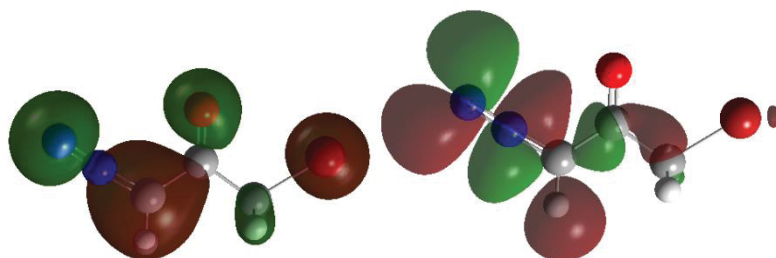
1. HOMO

2. LUMO



Diazocetona aromática em clorofórmio: 1. HOMO

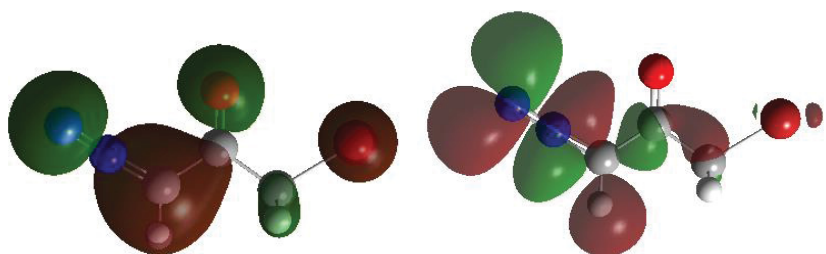
2. LUMO



Diazocetona nº 01 no vácuo:

1. HOMO

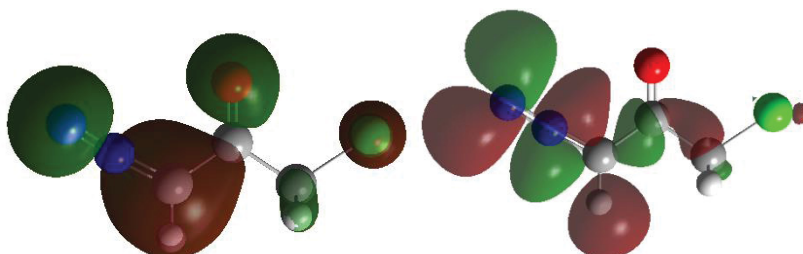
2. LUMO



Diazocetona nº 01 em clorofórmio:

1. HOMO

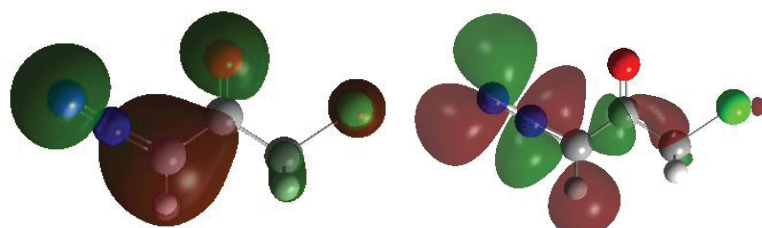
2. LUMO



Diazocetona nº 02 no vácuo:

1. HOMO

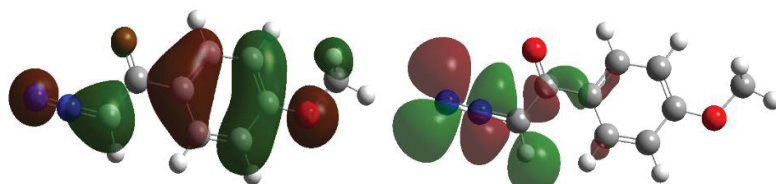
2. LUMO



Diazocetona nº 02 em clorofórmio:

1. HOMO

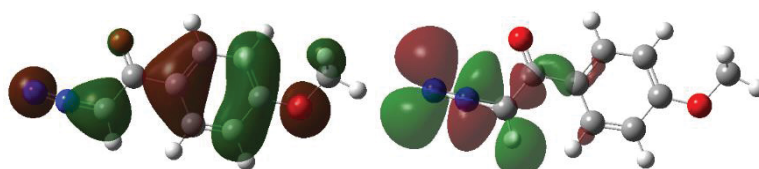
2. LUMO



Diazocetona nº 03 no vácuo:

1. HOMO

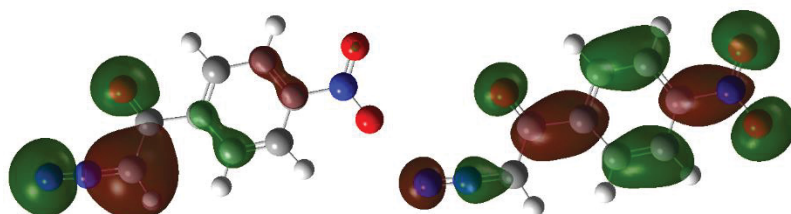
2. LUMO



Diazocetona nº 03 em clorofórmio:

1. HOMO

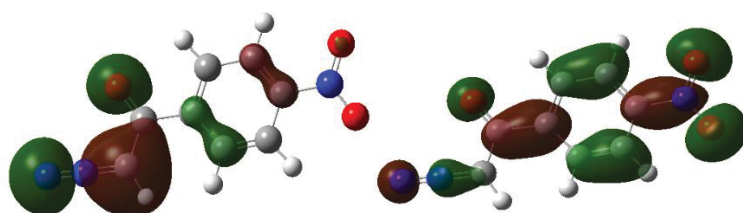
2. LUMO



Diazocetona nº 04 no vácuo:

1. HOMO

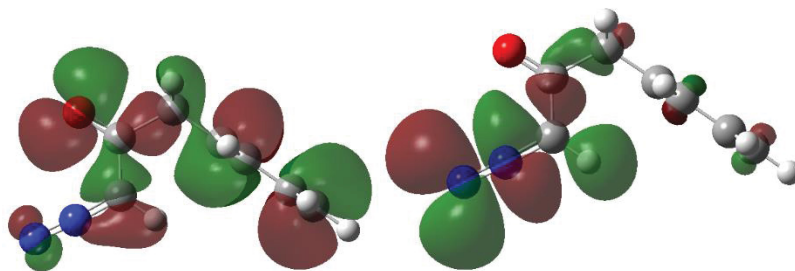
2. LUMO



Diazocetona nº 04 em clorofórmio:

1. HOMO

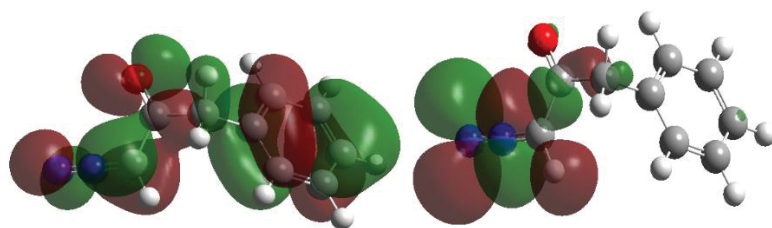
2. LUMO



Diazocetona nº 05 no vácuo:

1. HOMO

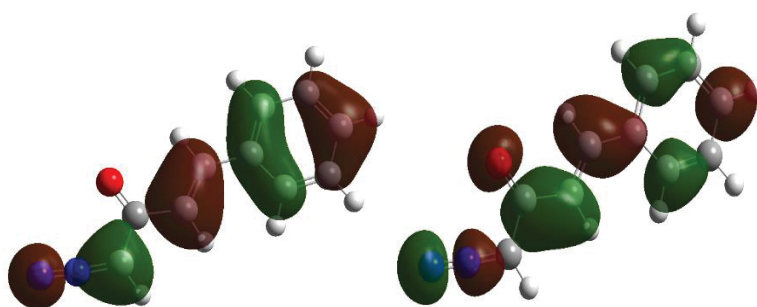
2. LUMO



Diazocetona nº 05 em clorofórmio:

1. HOMO

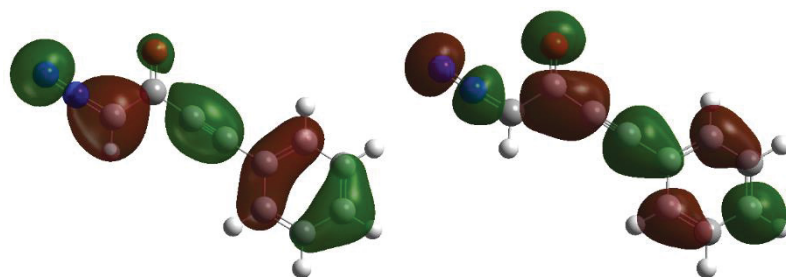
2. LUMO



Diazocetona nº 06 no vácuo:

1. HOMO

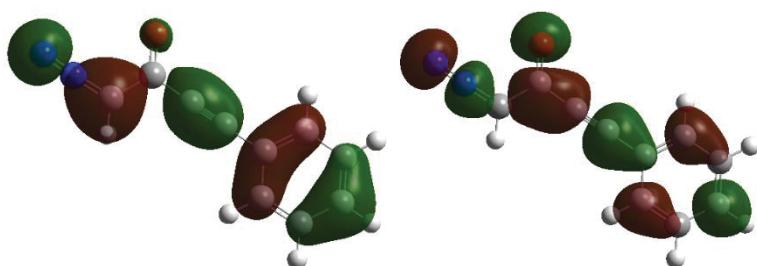
2. LUMO



Diazocetona nº 07 no vácuo:

1. HOMO

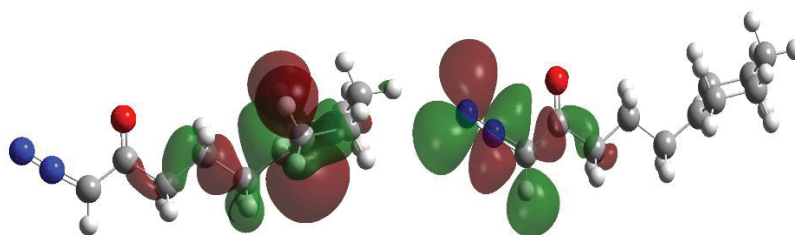
2. LUMO



Diazocetona nº 07 em clorofórmio:

1. HOMO

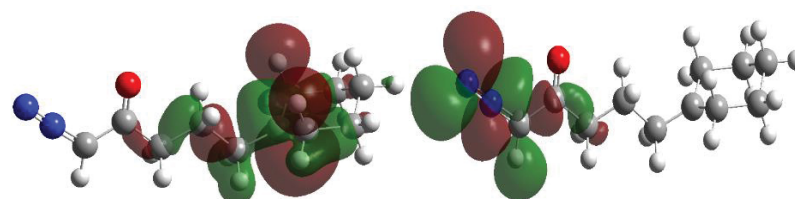
2. LUMO



Diazocetona nº 08 no vácuo:

1. HOMO

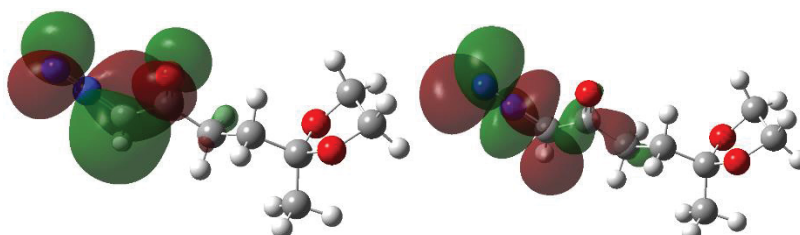
2. LUMO



Diazocetona nº 08 em clorofórmio:

1. HOMO

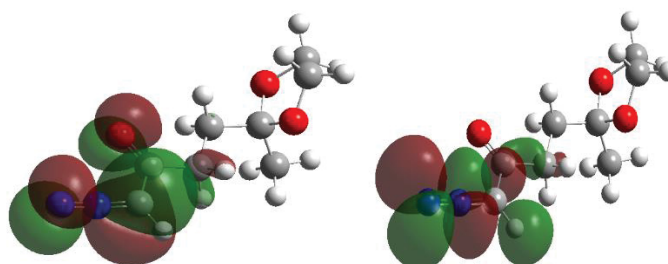
2. LUMO



Diazocetona nº 09 no vácuo:

1. HOMO

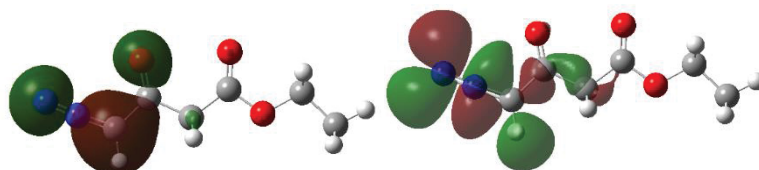
2. LUMO



Diazocetona nº 09 em clorofórmio:

1. HOMO

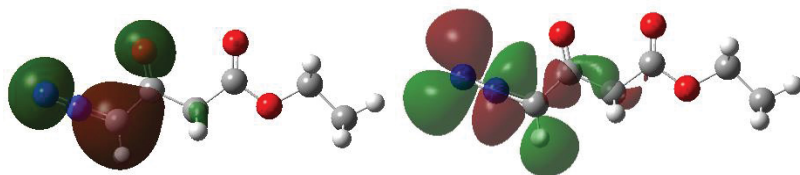
2. LUMO



Diazocetona nº 10 no vácuo:

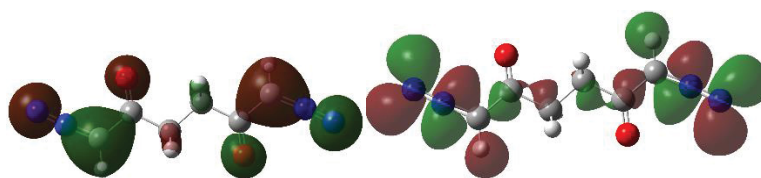
1. HOMO

2. LUMO



Diazocetona nº 10 em clorofórmio: 1. HOMO

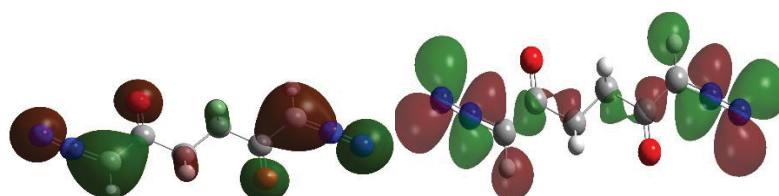
2. LUMO



Diazocetona nº 11 no vácuo:

1. HOMO

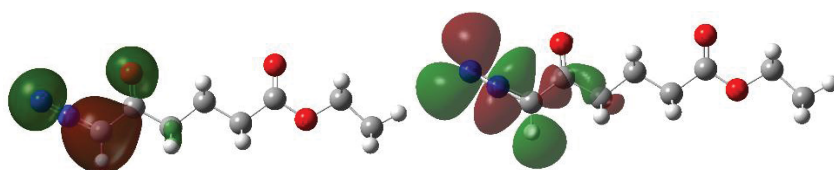
2. LUMO



Diazocetona nº 11 em clorofórmio:

1. HOMO

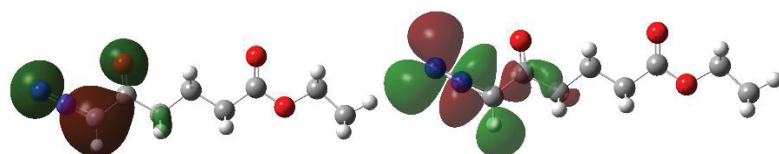
2. LUMO



Diazocetona nº 12 no vácuo:

1. HOMO

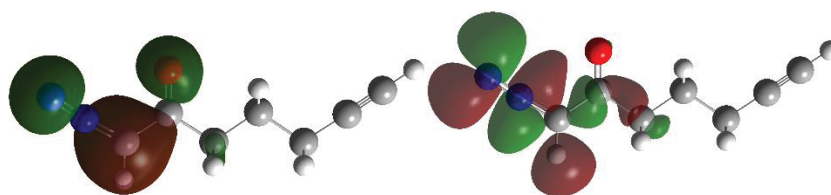
2. LUMO



Diazocetona nº 12 em clorofórmio:

1. HOMO

2. LUMO

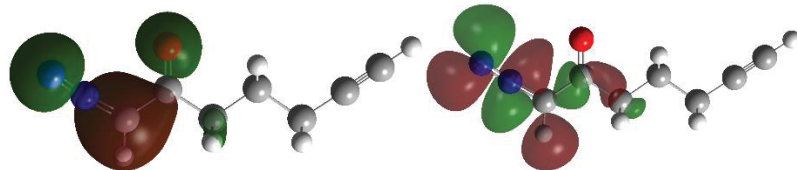


Diazocetona nº 13 no vácuo:

1. HOMO

2. LUMO

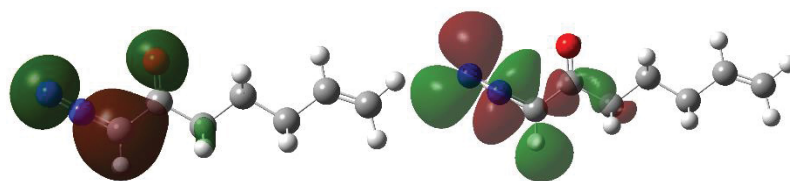
Diazocetona nº 13 em clorofórmio:



1. HOMO

2. LUMO

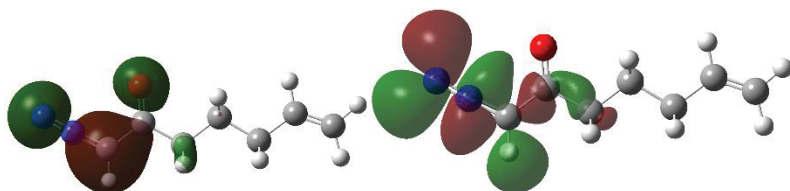
Diazocetona nº 14 no vácuo:



1. HOMO

2. LUMO

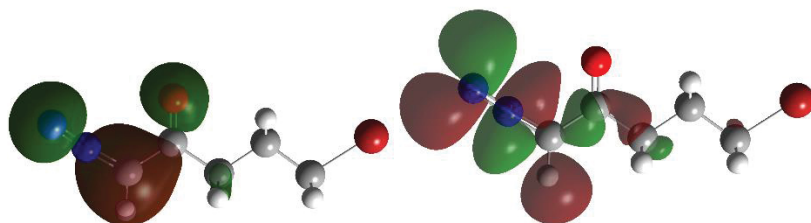
Diazocetona nº 14 em clorofórmio:



1. HOMO

2. LUMO

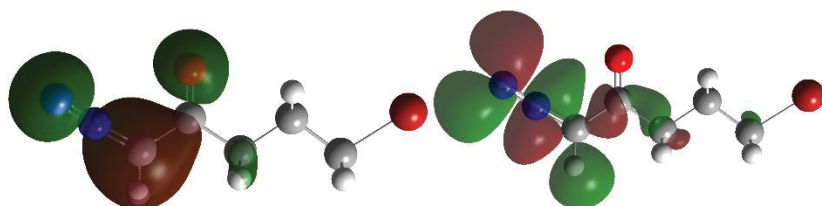
Diazocetona nº 15 no vácuo:



1. HOMO

2. LUMO

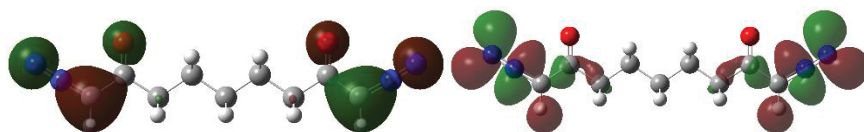
Diazocetona nº 15 em clorofórmio:



1. HOMO

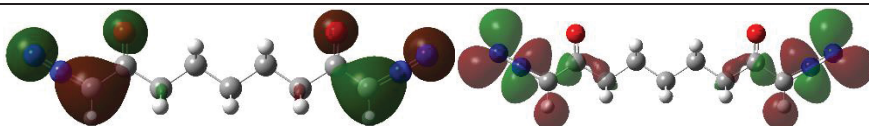
2. LUMO

Diazocetona nº 16 no vácuo:



1. HOMO

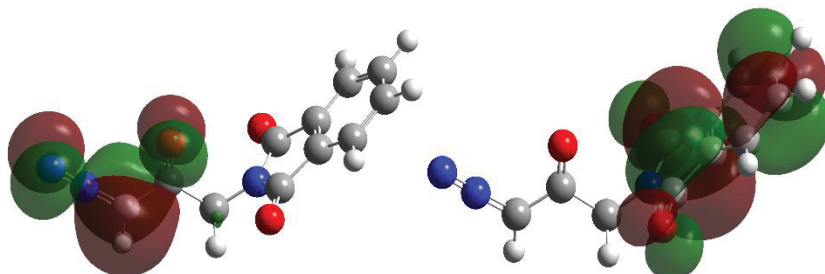
2. LUMO



Diazocetona nº 16 em clorofórmio:

1. HOMO

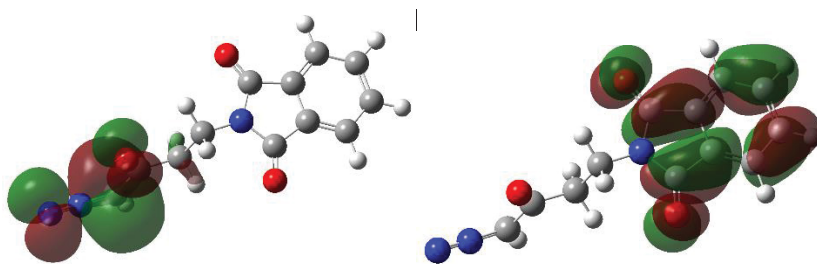
2. LUMO



Diazocetona nº 17 no vácuo:

1. HOMO

2. LUMO



Diazocetona nº 18 no vácuo:

1. HOMO

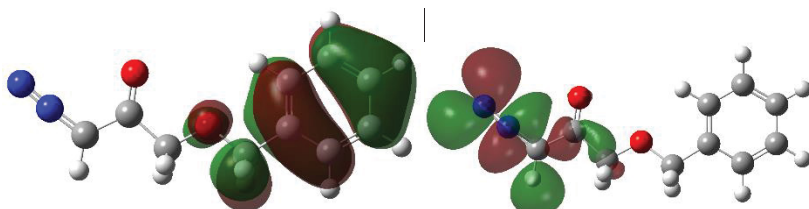
2. LUMO



Diazocetona nº 18 em clorofórmio:

1. HOMO

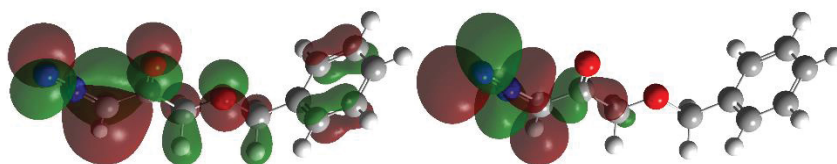
2. LUMO



Diazocetona nº 19 no vácuo:

1. HOMO

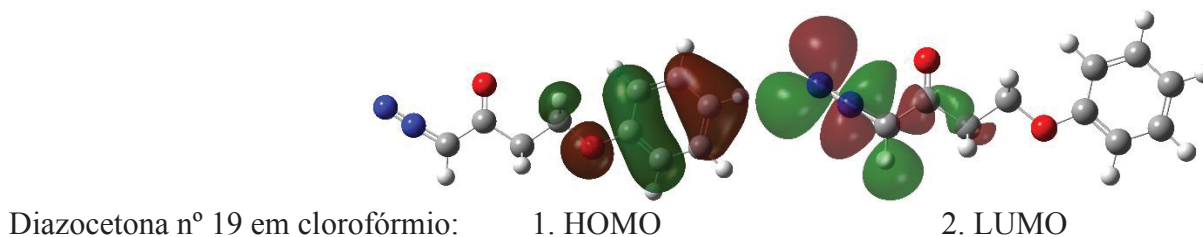
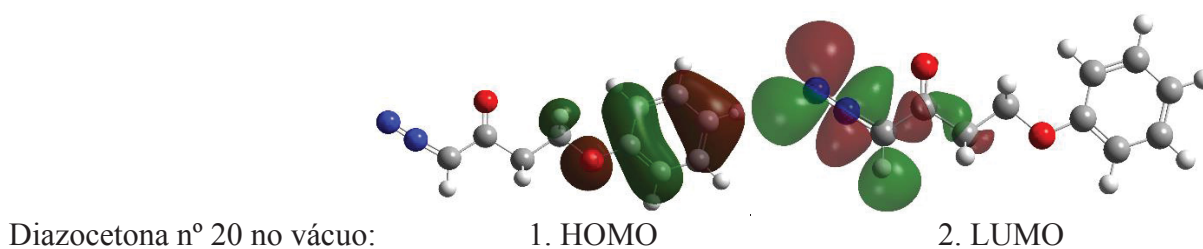
2. LUMO



Diazocetona nº 19 em clorofórmio:

1. HOMO

2. LUMO



Legenda: Para a realização dos cálculos, foi utilizada a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base 6-311G+ (d,p).

Fonte: O autor (2019)

4.13 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Para a determinação de parâmetros de RMN, as bases as quais geralmente registram baixos valores de RMSE, são: mPW1PW91/6-311+G(2d,p), mPW1PW91/6-311+G(2d,p), PBE0/6-311+G(2d,p), PBE0/6-311+G(2d,p) (CHESHIRE, 2019). As 22 diazocetonas foram analisadas pelo programa Gaussian 09WTM, utilizando como base a teoria DFT com diferentes métodos, bases e o solvente clorofórmio ou vácuo (TABELA 1).

4.13.1 RMN ¹H

Para a análise do RMN ¹H calculado, foi observado que aquelas diazocetonas as quais foram otimizadas no vácuo ou no clorofórmio, utilizando a base PBE0 6-311+G(2d,p), no vácuo, apresentaram valores menores de MAE e RMSE em comparação com as outras simulações (TABELA 2 E TABELA 3). A média dos valores de MAE das diazocetonas estudadas foi de $0,896 \pm 0,770$ e do RMSE foi de $0,875 \pm 0,370$ para aquelas diazocetonas otimizadas no vácuo, e para as diazocetonas otimizadas no solvente clorofórmio, a média dos valores de MAE foi de $0,773 \pm 0,500$ e do RMSE foi de $0,829 \pm 0,302$, confirmando o que o conjunto de base PBE0 6-311+G(2d,p) sugerida por Tantillo apresentou boa performance para gerar espectros de RMN ¹H. A diazocetona de número 6 não foi inclusa nos cálculos devido à inviabilidade de realização dos cálculos pelo computador utilizado.

Ao comparar os valores de RMN obtidos experimentalmente entre os artigos científicos publicados, também existe uma variância entre os resultados, é dado por exemplo os valores de RMN ^1H obtidos experimentalmente da molécula modelo aromática, pelo autor PACE (2010): RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 5,94 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, 2H), e pelo autor MELLO (2018): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,58–7,51 (m, 1H), 7,79–7,73 (m, 2H), em que o MAE é de 0,03 e RMSE é de 0,166 para os valores de NMR ^1H . Os valores de RMN ^1H obtidos experimentalmente para a molécula modelo alifática, pelo autor PACE (2010): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (t, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H) 2,37-2,25 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), e pelo autor MELLO (2018): RMN ^1H (400 MHz, Benzene- d_6) δ 0,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,53–1,41 (m, 2H), 1,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,41 (s, 1H), o MAE foi de 0,44 e RMSE foi de 0,66 para os valores de RMN ^1H . Comparando essas variações presentes nos resultados obtidos teoricamente e os resultados obtidos experimentalmente e observando a variação de resultados de forma geral que se existe entre os trabalhos publicados, é possível afirmar que métodos apresentam uma margem de erro e as margens de erro obtidas utilizando os cálculos quânticos não são tão diferentes daquelas obtidas em experimentos de bancada.

TABELA 2. VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)
(continua)								
Diazocetona alifática								
MAE	0.176	0.161	0.264	0.219	0.181	0.190	0.188	0.220
RMSE	0.420	0.402	0.514	0.468	0.426	0.436	0.433	0.469
Diazocetona aromática								
MAE	0.315	0.348	0.348	0.307	0.368	0.380	0.438	0.373
RMSE	0.561	0.590	0.590	0.554	0.607	0.616	0.662	0.611
Diazocetona n° 01								
MAE	0.580	0.577	0.540	0.677	0.617	0.577	0.580	0.680
RMSE	0.762	0.759	0.735	0.823	0.785	0.759	0.762	0.825
Diazocetona n° 02								
MAE	0.550	0.553	0.510	0.633	0.570	0.553	0.530	0.637
RMSE	0.742	0.744	0.714	0.796	0.755	0.744	0.728	0.798
Diazocetona n° 03								
MAE	0.248	0.251	0.263	0.215	0.245	0.256	0.265	0.242
RMSE	0.497	0.501	0.512	0.464	0.495	0.506	0.515	0.492
Diazocetona n° 04								
MAE	0.922	1.128	0.990	0.894	1.066	1.166	1.130	1.026
RMSE	0.960	1.062	0.995	0.946	1.032	1.080	1.063	1.013
Diazocetona n° 05								
MAE	1.094	3.766	3.746	3.506	3.789	3.787	3.854	1.210
RMSE	1.046	1.941	1.935	1.872	1.946	1.946	1.963	1.100

TABELA 2. VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)
Diazocetona n° 07								
MAE	1.418	1.495	1.500	1.437	1.590	1.575	1.670	1.597
RMSE	1.191	1.223	1.225	1.199	1.261	1.255	1.292	1.264
Diazocetona n° 08								
MAE	1.154	1.179	1.171	1.233	1.235	1.175	1.200	1.194
RMSE	1.074	1.086	1.082	1.110	1.111	1.084	1.095	1.093
Diazocetona n° 09								
MAE	0.391	0.385	0.401	0.399	0.379	0.375	0.380	0.408
RMSE	0.625	0.620	0.633	0.632	0.616	0.612	0.616	0.639
Diazocetona n° 10								
MAE	0.190	0.143	0.210	0.220	0.157	0.136	0.173	0.213
RMSE	0.436	0.378	0.458	0.469	0.396	0.368	0.416	0.461
Diazocetona n° 11								
MAE	0.150	0.180	0.127	0.213	0.097	0.123	0.073	0.153
RMSE	0.387	0.424	0.356	0.462	0.311	0.351	0.271	0.392
Diazocetona n° 12								
MAE	0.595	0.615	0.606	0.576	0.595	0.613	0.603	0.597
RMSE	0.772	0.785	0.779	0.759	0.772	0.783	0.776	0.773
Diazocetona n° 13								
MAE	1.311	1.355	1.310	1.355	1.341	1.378	1.353	1.384
RMSE	1.145	1.164	1.145	1.164	1.158	1.174	1.163	1.176

TABELA 2. VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^1H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	(conclusão)
Diazocetona nº 14									
MAE	0.933	0.942	0.969	0.909	0.951	0.965	0.991	0.948	
RMSE	0.966	0.971	0.984	0.953	0.975	0.982	0.995	0.974	
Diazocetona nº 15									
MAE	1.391	1.340	1.423	1.341	1.344	1.366	1.380	1.370	
RMSE	1.180	1.158	1.193	1.158	1.159	1.169	1.175	1.170	
Diazocetona nº 16									
MAE	1.897	1.843	1.932	1.835	1.915	1.922	1.953	1.862	
RMSE	1.377	1.358	1.390	1.355	1.384	1.386	1.398	1.364	
Diazocetona nº 17									
MAE	0.156	0.274	0.196	0.113	0.176	0.184	0.219	0.161	
RMSE	0.395	0.524	0.442	0.336	0.419	0.429	0.468	0.402	
Diazocetona nº 18									
MAE	0.884	0.916	0.928	0.847	0.963	0.982	1.008	0.920	
RMSE	0.940	0.957	0.963	0.920	0.981	0.991	1.004	0.959	
Diazocetona nº 19									
MAE	1.131	1.161	1.174	1.125	1.188	1.164	1.229	1.192	
RMSE	1.063	1.077	1.084	1.061	1.090	1.079	1.109	1.092	
Diazocetona nº 20									
MAE	0.812	0.806	0.862	0.767	0.866	0.841	0.913	0.816	
RMSE	0.901	0.898	0.928	0.876	0.931	0.917	0.956	0.903	

Fonte: O Autor (2019).

Legenda: Para a otimização das diazocetonas, foi utilizada a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base 6-311+G(2d,p).

NOTA: Valores de RMN ^1H – Apêndice I e II.

TABELA 3- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)
Diazocetona alifática								
MAE	0.179	0.155	0.194	0.211	0.177	0.179	0.179	0.214
RMSE	0.423	0.394	0.440	0.460	0.421	0.423	0.423	0.462
Diazocetona aromática								
MAE	0.302	0.345	0.333	0.300	0.363	0.468	0.445	0.492
RMSE	0.549	0.587	0.577	0.548	0.603	0.684	0.667	0.701
Diazocetona nº 01								
MAE	0.577	0.567	0.537	0.667	0.613	0.603	0.570	0.677
RMSE	0.759	0.753	0.733	0.816	0.783	0.777	0.755	0.823
Diazocetona nº 02								
MAE	0.540	0.550	0.497	0.620	0.563	0.577	0.530	0.627
RMSE	0.735	0.742	0.705	0.787	0.751	0.759	0.728	0.792
Diazocetona nº 03								
MAE	0.236	0.248	0.251	0.209	0.240	0.332	0.270	0.240
RMSE	0.486	0.497	0.501	0.457	0.490	0.577	0.520	0.490
Diazocetona nº 04								
MAE	0.916	1.120	0.980	0.888	1.056	1.250	1.134	1.028
RMSE	0.957	1.058	0.990	0.942	1.028	1.118	1.065	1.014
Diazocetona nº 05								
MAE	1.160	1.196	1.217	1.156	1.189	1.224	1.250	1.186
RMSE	1.077	1.093	1.103	1.075	1.090	1.106	1.118	1.089

TABELA 3. VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	(continua)
Diazocetona nº 07									
MAE	1.420	1.497	1.502	1.438	1.667	1.682	1.607	1.607	
RMSE	1.192	1.223	1.225	1.199	1.291	1.297	1.268	1.268	
Diazocetona nº 08									
MAE	1.162	1.206	1.192	1.230	1.179	1.239	1.230	1.250	
RMSE	1.078	1.098	1.092	1.109	1.086	1.113	1.109	1.118	
Diazocetona nº 09									
MAE	0.315	0.311	0.336	0.336	0.324	0.344	0.352	0.368	
RMSE	0.561	0.558	0.580	0.580	0.569	0.586	0.593	0.607	
Diazocetona nº 10									
MAE	0.196	0.130	0.214	0.210	0.147	0.160	0.159	0.197	
RMSE	0.442	0.361	0.463	0.458	0.384	0.400	0.398	0.444	
Diazocetona nº 11									
MAE	0.133	0.163	0.110	0.190	0.080	0.203	0.067	0.157	
RMSE	0.365	0.404	0.332	0.436	0.283	0.451	0.258	0.396	
Diazocetona nº 12									
MAE	0.605	0.615	0.618	0.578	0.595	0.608	0.595	0.589	
RMSE	0.778	0.785	0.786	0.760	0.772	0.780	0.771	0.768	
Diazocetona nº 13									
MAE	1.306	1.355	1.314	1.353	1.338	1.378	1.344	1.380	
RMSE	1.143	1.164	1.146	1.163	1.157	1.174	1.159	1.175	

TABELA 3. VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ¹H DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	(conclusão)
Diazocetona nº 14									
MAE	0.947	0.941	0.983	0.920	0.960	0.983	0.999	0.956	
RMSE	0.973	0.970	0.991	0.959	0.980	0.991	0.999	0.978	
Diazocetona nº 15									
MAE	1.393	1.336	1.423	1.343	1.343	1.334	1.373	1.351	
RMSE	1.180	1.156	1.193	1.159	1.159	1.155	1.172	1.163	
Diazocetona nº 16									
MAE	1.910	1.857	1.943	1.848	1.927	1.875	1.960	1.868	
RMSE	1.382	1.363	1.394	1.360	1.388	1.369	1.400	1.367	
Diazocetona nº 17									
MAE	0.156	0.176	0.196	0.104	0.159	0.266	0.211	0.147	
RMSE	0.395	0.419	0.442	0.323	0.398	0.515	0.460	0.384	
Diazocetona nº 18									
MAE	0.903	0.928	0.951	0.869	0.984	1.006	1.030	0.947	
RMSE	0.950	0.963	0.975	0.932	0.992	1.003	1.015	0.973	
Diazocetona nº 19									
MAE	1.006	0.949	1.055	0.997	1.084	1.127	1.140	1.113	
RMSE	1.003	0.974	1.027	0.998	1.041	1.062	1.068	1.055	
Diazocetona nº 20									
MAE	0.814	0.804	0.862	0.770	0.866	0.861	0.915	0.821	
RMSE	0.902	0.897	0.928	0.877	0.931	0.928	0.957	0.906	

Fonte: O Autor (2019).

Legenda: Para a otimização das diazocetonas, foi utilizada a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base 6-311+G(2d,p). Valores de RMN ¹H – Apêndice I e II.

4.13.2 RMN¹³C

Foi observado que aquelas diazocetonas as quais foram otimizadas no vácuo ou no clorofórmio, e o RMN ¹³C calculado utilizando a base B3LYP aug-cc-Pvdz, em solvente clorofórmio, apresentaram valores menores de MAE e RMSE em comparação com as outras simulações (TABELA 3 e TABELA 4). As médias dos valores de MAE foi de $4,320 \pm 2,611$ e do RMSE foi de $2,001 \pm 0,578$ para aquelas diazocetonas otimizadas no vácuo, e para as diazocetonas otimizadas no solvente clorofórmio, as médias dos valores de MAE foi de $4,320 \pm 2,614$ e do RMSE foi de $2,000 \pm 0,580$. Nota-se que esta base não é uma das recomendadas por Tantillo (CHESHIRE, 2019), mas é recomendada por Bally & Rablen para RMN ¹H (CHESHIRE, 2019). Curiosamente esta base não foi a que apresentou menores valores de MAE e RMSE para os espectros de RMN ¹H neste estudo, mas demonstrou ser a mais adequada para gerar valores de RMN ¹³C. A diazocetona de número 5 e de número 6 não foram inclusas nos cálculos devido à discrepância de valores obtidos em seus resultados e inviabilidade de realização dos cálculos pelo computador corrente respectivamente.

Ao comparar os valores de RMN obtidos experimentalmente entre os artigos científicos publicados, também existe uma variância entre os resultados. É dado por exemplo os valores de RMN ¹³C obtidos da molécula modelo aromática, pelo autor PACE (2010): RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 54,6; 127,1; 129,1; 133,1; 137,1; 186,9, em que o MAE de 0,45 e RMSE de 0,67 para os valores de RMN ¹³C, e pelo autor MELLO (2018): RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 54,15; 126,66; 128,66; 132,71; 136,68; 186,33. Os valores de RMN ¹³C obtidos para a molécula modelo alifática, pelo autor PACE (2010): RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 13,7; 18,7; 42,9; 54,4; 195,4, e pelo autor MELLO (2018): RMN ¹³C (126 MHz, Benzene-d₆) δ 13.8, 18.6, 42.7, 52.8, 193.3, em que os valor de MAE foi de 0,82 e do RMSE foi de 0,91 para os valores de RMN ¹³C.

TABELA 4- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	(continua)									
	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)		
Diazocetona alifática										
MAE	3.402	3.576	2.218	4.418	3.986	2.450	2.812	3.392		
RMSE	1.844	1.891	1.489	2.102	1.996	1.565	1.677	1.842		
Diazocetona aromática										
MAE	4.461	2.985	3.696	3.038	5.083	1.664	4.321	2.984		
RMSE	2.112	1.728	1.923	1.743	2.254	1.290	2.079	1.727		
Diazocetona nº 01										
MAE	9.440	11.330	8.760	12.197	10.273	9.613	9.137	10.320		
RMSE	3.072	3.366	2.960	3.492	3.205	3.101	3.023	3.212		
Diazocetona nº 02										
MAE	6.290	8.393	5.837	9.133	6.970	6.477	5.863	7.037		
RMSE	2.508	2.897	2.416	3.022	2.640	2.545	2.421	2.653		
Diazocetona nº 03										
MAE	4.088	3.368	3.457	3.327	4.241	2.460	3.614	2.746		
RMSE	2.022	1.835	1.859	1.824	2.059	1.568	1.901	1.657		
Diazocetona nº 04										
MAE	7.941	6.855	7.458	7.436	8.406	6.155	8.034	6.969		
RMSE	2.818	2.618	2.731	2.727	2.899	2.481	2.834	2.640		
Diazocetona nº 05										
MAE	5.092	47.084	54.097	47.060	56.259	47.597	54.660	3.943		
RMSE	2.257	6.862	7.355	6.860	7.501	6.899	7.393	1.986		

TABELA 4- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	(continua)
Diazocetona nº 07									
MAE	4.293	5.206	4.271	4.049	5.033	4.507	5.035	4.692	
RMSE	2.072	2.282	2.067	2.012	2.243	2.123	2.244	2.166	
Diazocetona nº 08									
MAE	12.180	11.269	9.880	13.255	12.664	10.975	10.256	12.993	
RMSE	3.490	3.357	3.143	3.641	3.559	3.313	3.203	3.605	
Diazocetona nº 09									
MAE	6.906	5.364	5.526	7.890	7.441	4.951	6.075	7.561	
RMSE	2.628	2.316	2.351	2.809	2.728	2.225	2.465	2.750	
Diazocetona nº 10									
MAE	3.237	3.680	2.478	3.607	4.120	2.193	3.367	2.430	
RMSE	1.799	1.918	1.574	1.899	2.030	1.481	1.835	1.559	
Diazocetona nº 11									
MAE	4.670	4.110	3.553	4.857	5.190	3.140	4.500	4.103	
RMSE	2.161	2.027	1.885	2.204	2.278	1.772	2.121	2.026	
Diazocetona nº 12									
MAE	4.076	2.945	2.859	3.952	4.926	2.645	3.721	3.884	
RMSE	2.019	1.716	1.691	1.988	2.220	1.626	1.929	1.971	
Diazocetona nº 13									
MAE	3.719	4.690	3.693	4.347	4.236	3.437	4.236	3.794	
RMSE	1.928	2.166	1.922	2.085	2.058	1.854	2.058	1.948	

TABELA 4- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS NO VÁCUO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	(conclusão)
Diazocetona nº 14									
MAE	5.063	3.339	4.166	5.357	5.711	2.853	4.799	4.987	
RMSE	2.250	1.827	2.041	2.315	2.390	1.689	2.191	2.233	
Diazocetona nº 15									
MAE	6.886	6.876	5.454	8.024	7.858	6.174	6.432	7.280	
RMSE	2.624	2.622	2.335	2.833	2.803	2.485	2.536	2.698	
Diazocetona nº 16									
MAE	7.158	7.926	6.178	8.690	7.916	6.738	6.937	7.506	
RMSE	2.675	2.815	2.486	2.948	2.813	2.596	2.634	2.740	
Diazocetona nº 17									
MAE	4.687	2.142	3.850	2.462	5.691	2.180	4.857	2.863	
RMSE	2.165	1.463	1.962	1.569	2.386	1.476	2.204	1.692	
Diazocetona nº 18									
MAE	5.049	2.788	4.323	2.841	5.948	2.470	5.220	3.393	
RMSE	2.247	1.670	2.079	1.685	2.439	1.572	2.285	1.842	
Diazocetona nº 19									
MAE	3.926	3.743	3.207	3.810	4.030	3.065	3.097	3.292	
RMSE	1.981	1.935	1.791	1.952	2.007	1.751	1.760	1.814	
Diazocetona nº 20									
MAE	4.503	2.776	3.641	3.396	4.895	2.261	4.027	3.239	
RMSE	2.122	1.666	1.908	1.843	2.212	1.504	2.007	1.800	

Fonte: O Autor (2019).

Legenda: Para a otimização das diazocetonas, foi utilizada a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base 6-311+G(2d,p).

NOTA: Valores de RMN ^{13}C – Apêndice I e II.

TABELA 5- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	(continua)									
	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)		
Diazocetona alifática										
MAE	3.616	3.258	2.432	4.166	4.184	2.424	3.012	3.542		
RMSE	1.902	1.805	1.559	2.041	2.045	1.557	1.736	1.882		
Diazocetona aromática										
MAE	4.648	2.948	3.873	2.980	5.269	1.633	4.506	2.936		
RMSE	2.156	1.717	1.968	1.726	2.295	1.278	2.123	1.714		
Diazocetona nº 01										
MAE	9.887	11.330	8.730	12.110	10.267	9.660	9.577	10.243		
RMSE	3.144	3.366	2.955	3.480	3.204	3.108	3.095	3.201		
Diazocetona nº 02										
MAE	6.767	8.440	5.727	9.093	7.437	6.577	6.333	7.040		
RMSE	2.601	2.905	2.393	3.016	2.727	2.565	2.517	2.653		
Diazocetona nº 03										
MAE	4.119	3.398	3.492	3.058	4.271	2.417	3.638	2.546		
RMSE	2.030	1.843	1.869	1.749	2.067	1.555	1.907	1.595		
Diazocetona nº 04										
MAE	8.211	7.005	7.723	7.517	8.681	6.315	8.319	7.085		
RMSE	2.866	2.647	2.779	2.742	2.946	2.513	2.884	2.662		
Diazocetona nº 05										
MAE	4.967	4.079	4.190	4.040	5.408	3.428	4.640	3.732		
RMSE	2.229	2.020	2.047	2.010	2.325	1.851	2.154	1.932		

TABELA 5- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	(continua)
Diazocetona nº 07									
MAE	4.251	5.301	4.219	4.012	-	4.605	5.046	4.728	
RMSE	2.062	2.302	2.054	2.003	-	2.146	2.246	2.174	
Diazocetona nº 08									
MAE	12.195	11.054	9.892	13.054	12.678	10.904	10.265	12.943	
RMSE	3.492	3.325	3.145	3.613	3.561	3.302	3.204	3.598	
Diazocetona nº 09									
MAE	7.245	5.209	5.863	7.910	7.789	5.061	6.416	7.884	
RMSE	2.692	2.282	2.421	2.812	2.791	2.250	2.533	2.808	
Diazocetona nº 10									
MAE	3.733	3.702	2.973	3.475	4.612	2.627	3.857	2.840	
RMSE	1.932	1.924	1.724	1.864	2.147	1.621	1.964	1.685	
Diazocetona nº 11									
MAE	4.950	3.830	3.833	4.457	5.447	3.240	4.337	4.290	
RMSE	2.225	1.957	1.958	2.111	2.334	1.800	2.082	2.071	
Diazocetona nº 12									
MAE	4.341	2.854	3.125	3.918	5.188	2.729	3.982	4.090	
RMSE	2.084	1.689	1.768	1.979	2.278	1.652	1.996	2.022	
Diazocetona nº 13									
MAE	3.871	4.643	3.844	4.234	4.387	3.427	4.381	3.881	
RMSE	1.968	2.155	1.961	2.058	2.095	1.851	2.093	1.970	

TABELA 5- VALORES DE MAE E RMSE PARA O DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C DE DIAZOCETONAS OTIMIZADAS EM CLOROFÓRMIO E O RMN CALCULADO EM DIFERENTES CONJUNTOS DE BASE E SOLVENTES, EM COMPARAÇÃO COM OS DADOS OBTIDOS EXPERIMENTALMENTE.

Molécula	B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-Pvdz (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug-cc-Pvdz (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	(conclusão)
Diazocetona nº 14									
MAE	5.249	3.150	4.331	5.213	5.890	2.869	4.957	5.123	
RMSE	2.291	1.775	2.081	2.283	2.427	1.694	2.226	2.263	
Diazocetona nº 15									
MAE	7.248	6.758	5.818	7.942	8.240	6.214	6.818	7.532	
RMSE	2.692	2.600	2.412	2.818	2.871	2.493	2.611	2.744	
Diazocetona nº 16									
MAE	7.341	7.640	6.363	8.358	8.090	6.446	7.107	7.421	
RMSE	2.709	2.764	2.523	2.891	2.844	2.539	2.666	2.724	
Diazocetona nº 17									
MAE	4.835	2.780	4.004	2.502	6.029	2.253	5.018	2.987	
RMSE	2.199	1.667	2.001	1.582	2.455	1.501	2.240	1.728	
Diazocetona nº 18									
MAE	5.138	2.960	4.404	2.792	6.044	2.612	5.310	3.435	
RMSE	2.267	1.720	2.099	1.671	2.458	1.616	2.304	1.853	
Diazocetona nº 19									
MAE	5.605	3.222	4.824	5.091	5.875	2.042	4.898	4.753	
RMSE	2.367	1.795	2.196	2.256	2.424	1.429	2.213	2.180	
Diazocetona nº 20									
MAE	4.671	2.758	3.806	3.368	5.085	2.347	4.189	3.369	
RMSE	2.161	1.661	1.951	1.835	2.255	1.532	2.047	1.835	

Fonte: O Autor (2019).

Legenda: Para a otimização das diazocetonas, foi utilizada a teoria DFT, o método B3LYP e o conjunto de base 6-311+G(2d,p).

NOTA: Valores de RMN ^{13}C – Apêndice I e II.

5 CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados com tempo de CPU razoável, gerados computacionalmente ao utilizar a teoria do funcional da densidade (DFT), juntamente com o método B3LYP e a base 6-311G+(d,p) para os cálculos de momentos dipolo, HOMO e LUMO e as distâncias e ângulos as diazocetonas, pode-se recomendar a utilização desta base, para realizar cálculos de diazocetonas com estruturas pequenas e simples, como as desta pesquisa.

Através deste estudo, se concluiu também que para calcular o RMN ^{13}C de diazocetonas com estruturas simples, é indicado utilizar a teoria do funcional da densidade (DFT), juntamente com o método B3LYP e a base B3LYP aug-cc-Pvdz, em solvente clorofórmio. Já para cálculos que envolvem o RMN ^1H , é indicado utilizar o método B3LYP e a base PBE0 6-311+G(2d,p), no vácuo.

Visto que a inclusão da tecnologia traz vantagens à ciência em termos de rapidez, menor custo, maiores previsões e simulações de estudos, é sugerido realizar simulações em diazocetonas mais complexas, a fim de analisar se estes parâmetros obtidos também funcionam para o estudo de diazocetonas maiores, com o intuito de tornar o estudo de diazocetonas com diferentes complexidades viável no meio virtual.

REFERÊNCIAS

- ABU-EITTAH, R. H.; EL-TAHER, S.; HASSAN, W. M.I.; NOAMAAN, M. A. A structural study on the azide–tetrazole equilibrium in the azidobenzothiazole system. DFT-treatment. **Computational and Theoretical Chemistry**. v. 1033, p. 52-59. 2014. DOI: 10.1016/j.comptc.2014.01.024.
- ACD/CHEMSKETCH, version 2017.2.1. **Advanced Chemistry Development**, Inc., Toronto, ON, Canada, 2017. Disponível em: <www.acdlabs.com, 2019>. Acesso em 20/03/2018.
- ALCACER, L. **Introdução à Química Quântica Computacional**. IST Press Instituto Superior Técnico: Lisboa, 2007.
- ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Computational NMR Spectroscopy. In: GRUNENBERG, J. **Computational Spectroscopy: Methods, Experiments and Applications**. Alemanha: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, 2010. p. 37-61.
- ALIEV, Z.G.; ATOVMYAN. L.O.; KARTSEV. V.G. Crystal structure of ω -diazoacetophenone. **Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science**, v.34, n.9, p.1866–1868. 1986. DOI: 10.1007/bf00953924.
- ANBAN, J. D.; PRADHAN, S.; JAMES, C. Backing of 2-(diethylamino)-N-(2, 6-dimethylphenyl)-acetamide with molecular, electronic and docking studies. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**. v. 6, ed. 3, p. 293–300, 2017. DOI:10.1016/j.bjbas.2017.04.012.
- ARORA R.; KAKKAR, R. Negative ion Wolff rearrangement of some diazoketones: A theoretical mechanistic study. **Computational and Theoretical Chemistry**. v. 1106, p. 50-57. 2017.
- BABULAL, S.S. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 2019. Disponível em: <https://www.slideshare.net/siraj174/sir-aj-nmr-spectroscopy-lecture>. Acesso em 07/02/2020.
- BALLY, T.; RABLEN, P.R. Quantum-chemical simulation of ¹H NMR spectra. 2. Comparison of DFT-based procedures for computing proton-proton coupling constants in organic molecules. **Journal of Organic Chemistry**, USA, v.76, p.4818–4830, 2011. Disponível em: < https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo200513q> Acesso em 30 mar 2018.
- BRUICE, P.Y. **Espectroscopia de RMN**. Disponível em:< https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/1936786/mod_resource/content/1/Aula%20RMN.pdf >. Acesso em 07/02/2020.
- BUCHANAN, R.C.; PARK, T. **Materials Crystal Chemistry**. EUA: Marcel Dekker, INC. 1997. *Ebook*.
- CANUTO, S. **Challenges and advances in computational chemistry and physics**. São Paulo: Springer, 2008. Disponível em:<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-4020-8270-2.pdf> Acesso em: 20 mar. 2018.

CARRIE, D.; ROISNEL, T.; SIMONNEAUX, G. Synthesis, crystal structure, catalytic dimerization and S-H insertion of new porphyrin diazoketones. **Journal of Molecular Structure**. v. 1165, p. 101-105, 2018. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.108>

CHALKER, J. M., BERNARDES, G. J. L., LIN, Y. A., DAVIS, B. G. Chemical Modification of Proteins at Cysteine: Opportunities in Chemistry and Biology. **Chemistry - An Asian Journal**. 4 ed. n 5, p. 630–640, 2009. DOI:10.1002/asia.200800427.

CHEMISTRY 301. Disponível em:<
<https://ch301.cm.utexas.edu/section2.php?target=imfs/mo/homo-lumo.html>> Acesso em: 17/10/2019.

CHEN, F.; WANG, F. Electronic Structure of the Azide Group in 3c-Azido-3cdeoxythymidine (AZT) Compared to Small Azide Compounds. **Molecules**. v.14. p. 2656-2668. 2009. DOI:10.3390/molecules14072656.

CHESHIRE – Chemical shift repositior with coupling constants added too. Disponível em:<
<http://cheshirenmr.info/Recommendations.htm> > acesso em 09/10/2019

CLARK, J. S. et al. Total syntheses of multiple cladiellin natural products by use of a completely general strategy. **Journal of Organic Chemistry**, Connecticut, v.78, p. 673–696. 2013 <https://doi.org/10.1021/jo302542h>. Disponível em:
<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo302542h>> Acesso em: 23 mar. 2018.

DENNINGTON, R., KEITH, T. AND MILLAM, J. **Gauss View**, version 5. Semichem Inc., Shawnee Mission. 2009.

CSIZMADIA, J. G.; HOULDEN, S. A.; MERESZ, O.; YATES, P. **Tetrahedron**, v. 25, p. 2121, 1969.

DE MELLO, A. C.; MOMO, P. B.; BURTOLOSO, A. C. B.; AMARANTE, G. W. Metal-free Insertion Reactions of Diazo carbonyls to Azlactones. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 83, p. 11399–11406, 2018. DOI:10.1021/acs.joc.8b01683.

FACELLI, J. C. Calculations of chemical shieldings: Theory and applications. **Concepts Magn. Reson.** v. 20A, p. 42–69, 2004.

FERREIRA, C.; ARROIO, A. Uso de modelagem molecular no estudo dos conceitos de nucleofilicidade e basicidade. **Quim. Nova**. v. 34, n. 9, p. 1661-1665, 2011

FRISCH, M. J., et al. **Gaussian 09**, Revision D.01. Gaussian Inc, Wallingford, CT, 2013.

FORESMAN, J.B.; FRISCH, A. **Exploring Chemistry with electronic structure methods**. 2 ed. Pittsburg, EUA: Gaussian, Inc, 1996.

FUKUI, K.; YONEZAWA, T.; SHINGU, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. **The Journal of Chemical Physics**, v. 20, ed. 4, p. 722–725, 1952. DOI:10.1063/1.1700523.

GANGJEE, A.; KALMAN, T. I.; BARDOS T. J. Diazoketone and chloromethylketone analogs of methotrexate as potential antitumor agents. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 71, n. 6, 1982. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600710631>.

GAUSSIAN. Manual de referência: **GaussView 5 Reference**. Disponível em: <<http://gaussian.com>> Acesso em 01 abr 2018

GHOSH, J.; BANERJEE, S.; BHATTACHARYA, A. AIMS simulation study of ultrafast electronically nonadiabatic chemistry of methyl azide and UV–VIS spectroscopic study of azido-based energetic plasticizer bis(1,3-diazido prop-2-yl)malonate. **Chemical Physics**. v. 494, p. 78-89. 2017. DOI: 10.1016/j.chemphys.2017.07.008.

GLASER, S. J. NMR Quantum Computing. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 40, p. 147-149, 2001.

GRYFF-KELLER, A. Theoretical modeling of ¹³C NMR chemical shifts - How to use the calculation results. **Concepts Magn. Reson.** Part A, v. 38A, p. 289–307, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1002/cmr.a.20229>.

GOLZE, D.; ICKER, M.; BERGER, S. Implementation of two-qubit and three-qubit quantum computers using liquid-state nuclear magnetic resonance. **Concepts in Magnetic Resonance, Part A: Bridging Education and Research**. v. 40A, p. 25-37. 2012.

GRAY, N.A.B. Computer assisted structure elucidation. **John Wiley & Sons**, New York, 1986.

GRAY, N. A. B.; NOURSE, J.G.; CRANDELL, C.W.; SMITH, D.H.; DJERASSI, C. *Org. Magn. Res.*, v.15, p. 375, 1981.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. 2 ed, USA: Butterworth-Heinemann, 1997.

HARRIS, R. K.; BECKER, E. D.; MENEZES, S. M.C.; GOODFELLOW, R.; GRANGER, P. NMR nomenclature. nuclear spin properties and conventions for chemical shifts. **Pure Appl. Chem.**, v. 73, n. 11, p. 1795–1818, 2001.

INTERNET ARCHIVE. Disponível em:< <https://archive.org/details/origindevelopmen00planrich/page/n4>>. Acesso em 20/01/2020

JAIN R, et al. (2009) Structural insights into yeast DNA polymerase delta by small angle X-ray scattering. **J Mol Biol**. v. 394, n. 3, p. 377-382.

JONES, J. A. Quantum computing with NMR. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 59, p. 91-120, 2011.

JOSHI, S. M. Synthesis of radiolabelled aryl azides from diazonium salts: experimental and computational results permit the identification of the preferred mechanism. **ChemComm Communication**. v.51, p. 8954-8957. 2015. DOI: 10.1039/c5cc01913c.

JUGELT, W.; BERSECK, L. **Tetrahedron**, v. 26, p. 5557, 1970.

KAPLAN, F.; MELO, G.K. The Structure of Diazoketones. A Study of Hindered Internal Rotation. **Journal of the American Chemical Society**, v.88, n.5, p.950 – 956, March. 1966. DOI: 10.1021/ja00957a017

KAUPPY, M.; BUHL, M.; MALKIN, V.G. **Calculation os NMR and EPR parameters: theory ans Applications**. 1. ed. Verlag: Wiley-VHC, 2004.

KHAN, M. F.; RASHID, R. B.; HOSSAIN, M. A.; RASHID, M. A. Computational Study of Solvation Free Energy, Dipole Moment, Polarizability, Hyperpolarizability and Molecular Properties of Betulin, a Constituent of *Corypha taliera* (Roxb.). **Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, ed. 1, p. 1-9. 2017. DOI:10.3329/dujps.v16i1.33376

KRALL, N., CRUZ, F. P., BOUTUREIRA, O., BERNARDES, G J. L. Site-Selective Protein-Modification Chemistry for Basic Biology and Drug Development. **Nature Chemistry**. 8 ed. n. 2 p. 103–113. 2016. DOI: 10.1038/nchem.2393.

KRISHNAN, R. ET AL. Sybthesis, luminescence and photometric characteristics of Ca 0.5La (MoO4)2: Ln3+ (Ln=Eu, Tb, Dy) phosphors. **Mater. Chem. Phys.** v. 162, p. 41-49, 2015.

KLOPMAN, G. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled Reactions. **Journal of the American Chemical Society**. v. 90, ed. 2, p. 223-234, 1968. DOI: 10.1021/ja01004a002.

LEGAULT, C. Y. **CYLview, 1.0b**; Université de Sherbrooke, 2009. Disponível em:< <http://www.cylview.org>>. Acesso em: 27/11/2019.

LEWARS, E. G. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. 2 ed. New York, USA: Springer, 2011.

LI, X.; JIN, X.; XU, J. Annuloselectivity in Reactions of Diacyl Dichlorides and Imines: Combined Experimental and Theoretical Studies. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 80, n. 14, p. 6976–6985, 2015. DOI:10.1021/acs.joc.5b00573

LIEBER, K.; LEWERING, L.; PATTERSON, J. **Anal. Chem.** v. 23, p. 1594, 1951.

LINDER, M.R.; PODLECH, J. Synthesis of β -Lactams from Diazoketones and Imines: The Use of Microwave Irradiation. **Org. Lett.** v. 33, n. 12, p. 1891-1851, 2001. DOI: 10.1021/ol015891+.

LINDGREN, E. B.; LEAL, K. Z. Aplicação da Química Computacional no Cálculo dos Deslocamentos Químicos de RMN de ^{13}C de Moléculas Orgânicas. **Revista Virtual de Química**. v. 5, n. 2, p.235-241. 2013.

LINDSAY, L.K.; BUCHANAM, B.G.; FEIGENBAUM, E.A., LEDELBERG, J. In Applications of artificial intelligence for organic chemistry: the Dendral project. McGraw-Hill, New York, 1980.

LINO, J. B. R.; RAMALHO, T. C. Informação Quântica e Parâmetros de Ressonância Magnética Nuclear. **Revista Virtual de Química**. v. 10, n. 4, 2018.

LOYD, S. A potentially realizable quantum computer. **Science**. v. 261, p. 1569-1571, 1993.

MAGNET ACADEMY. Disponível em: < <https://nationalmaglab.org/education/magnet-academy/history-of-electricity-magnetism/pioneers/max-planck>>. Acesso em: 20/01/2020.

MELLO, A.C.; MOMO, P.B.; BURTOLOSO, A.C.B.; AMARANTE, G.W. Metal-Free Insertion Reactions of Diazo Carbonyls to Azlactones. **J. Org. Chem.**, v. 83, p. 11399–11406. 2018.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007.

MUCHALL, H. M.; WERSTIUK, N. H. A He(I) Ultraviolet Photoelectron Spectroscopic and Computational Study of the Electronic Structure of Phenyl and Pyridiny Diazoketones and Diazoesters. **Tetrahedron**. v. 55, p. 3767-3778. 1999. DOI: 10.1016/S0040-4020(98)01182-X.

MUNDY, B. P.; ELLERD, M. G.; FAVALORO, F. G., JR. **Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis**. 2 ed. Hoboken, Nova Jersey: Wiley-interscience, 2005.

PACE, V.; VERNIEST, G.; SINISTERRA, J.V.; ALCÁNTARA, A. R.; DE KIMPE, N. Improved Arndt–Eistert Synthesis of α -Diazoketones Requiring Minimal Diazomethane in the Presence of Calcium Oxide as Acid Scavenger. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 75, n. 16, p. 5760–5763, 2010. DOI:10.1021/jo101105g.

PETRUCCI, R.H.; HERRING, F.G.; MADURA, J.D.; BISSONNETTE, C. **General Chemistry Principles and Modern Applications**. Toronto: Pearson Canadá, 2011.

PETTIT, G.R.; NELSON, P. S. Synthesis of amino acid diazoketones. **Canadian Journal of Chemistry**, AZ, v.64, ed 11, p. 2097-2102, 1986.

PIAZZA, G.; SORRISO, S.; FOFFANI, A. Dipole moments and Molecular Conformation in Aliphatic Diazoketones. **Tetrahedron**, Itália, v. 24, p. 4751–4758, 1968. Disponível em: <<http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=2&sid=8ac1e5aa-720f-47a8-a90f-5a6f8f860dde%40sessionmgr103&bdata=JkF1dGhUeXBIPWNvb2tpZSxpcCxxaGliJmxhbmc9cHQfYnImc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#db=edselp&AN=S0040402001986727>> Acesso em: 20 mar. 2018.

PLIEGO, J.R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química nova**. v. 29, n. 3 p. 535-542. 2006.

PIELA L. Computational Chemistry: From the Hydrogen Molecule to Nanostructures. In: LESZCZYNSKI J. et al. **Handbook of Computational Chemistry**. Springer, Cham, 2017. p. 3-19. DOI https://doi.org/10.1007/978-3-319-27282-5_1. Disponível em: <https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-27282-5_1#citeas> Acesso em: 23 mar. 2018.

RAHMAN, A. **Advances in Organic Synthesis**. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers, v.4. 2013. ebook. Disponível em:<<http://eds.b.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=5&sid=ac9f40e8-fb03-4c70-ba5d->

0f8a87baf71%40sessionmgr120&bdata=JkF1dGhUeXBIPWNvb2tpZSxpcCxxaGliJmxhbmc9cHQYnImc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=562334&db=e000xww>
 . Acesso em: 31 mar. 2018.

REN, H.; WULFF, W. D. Trimethylsilyldiazomethane as a Versatile Stitching Agent for the Introduction of Aziridines into Functionalized Organic Molecules. *Organic Letters*, v. 12, n. 21, p. 4908–4911, 2010. DOI:10.1021/ol102064b

SCRIF. Disponível em: < http://wild.life.nctu.edu.tw/~jsyu/compchem/g09/g09ur/k_scrif.htm >
 Acesso em 14/10/2019.

SILVA, T.H.A. Modelagem molecular. In: ANDREI, C. C.; FERREIRA, D. T.; FACCIONE, M.; FARIA, T. J. **Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular – Um Curso Prático**. Barueri: Manole, 2012. p.125-142.

SMITH, M. **Organic Synthesis**. Boston: Academic Press, 2011. eBook. Disponível em: < <http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=2&sid=de888fac-e8dd-4e12-a3d7-44e8a187fe51%40sessionmgr4006&bdata=JkF1dGhUeXBIPWNvb2tpZSxpcCxxaGliJmxhbmc9cHQYnImc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=453953&db=nlebk> > Acesso em 31 mar. 2018.

SOLOMONS, G.; FRYHLE, CRAIG. **Química orgânica**. 7 ed., Rio de Janeiro: LTC, 2001.

SUTER, D.; MAHESH, T. S. Spins as qubits: Quantum information processing by nuclear magnetic resonance. *The Journal of Chemical Physics*. v. 128, p. 052206, 2008.

SUTTON, L.E.; BROCKWAY, L. O. The Electron Diffraction Investigation of the Molecular Structures of (1) Chlorine Monoxide, Oxygen Fluoride, Dimethyl Ether and 1,4-Dioxane and of (2) Methyl Chloride, Methylene Chloride and Chloroform, with Some Applications of the Results. *Journal of the American Chemical Society*. v. 57, ed. 3, p. 473–483, 1935. DOI:10.1021/ja01306a026.

TANTILLO, D.J. Walking in the woods with quantum chemistry—applications of quantum chemical calculations in natural products research. *Natural Product Reports*. v. 30, p. 1079–1086. 2013. DOI: 10.1039/C3NP70028C.

TEI, M.; MIZUNO, Y.; MANMOTO, Y.; SAWAE, R.; TAKARABE, K. Study of decoherence in a NMR quantum computer using tetrafluoropyridine. *International Journal of Quantum Chemistry*. v. 95, p. 554-557, 2003.

TEICHERT, J.; OULIÉ, P.; JACOB, K. et al. The structure of fluorinated indazoles: the effect of the replacement of a H by a F atom on the supramolecular structure of NH-indazoles. *New Journal of Chemistry*. v. 31, p. 936–946, 2007.

TRSIC, M.; PINTO, M. F. S. **Química quântica: fundamentos e aplicações**. Barueri, SP: Manole, 2009.

VANDERSYPEN, L. M. K.; STEFFEN, M.; BREYTA, G.; YANNONI, C. S.; SHERWOOD, M. H.; CHUANG, I. L. Experimental realization of Shor's quantum factoring algorithm using nuclear magnetic resonance. *Nature*. v. 414, p. 883, 2001.

VRIJEN, R.; YABLONOVITCH, E.; WANG, K.; JIANG, H. W.; BALANDIN, A.; ROYCHOWDHURY, V.; MOR, T.; DIVINCENZO, D. Electron-spin-resonance transistors for quantum computing in silicongermanium heterostructures. **Physical Review A**. v. 62, p. 012306, 2000.

WALSH, C. T., GARNEAU-TSODIKOVA, S., e GATTO, G. J.. "Protein Posttranslational Modifications: The Chemistry of Proteome Diversifications". **Angewandte Chemie International**. 44 eed, n 45, p. 7342–7372. 2005. DOI:10.1002/anie.200501023.

WEBBER, A. L.; EMSLEY, L.; CLARAMUNT, R. M.; BROWN, S. P. NMR crystallography of campho[2,3-c]pyrazole ($Z' = 6$): combining highresolution ^1H - ^{13}C solid-state MAS NMR spectroscopy and GIPAW chemical-shift calculations. **The journal of physical chemistry**. v. A 114, p. 10435–42, 2010.

WILEY, G. R.; MILLER, S. I. Thermodynamic parameters for hydrogen bonding of chloroform with Lewis bases in cyclohexane. Proton magnetic resonance study. **Journal of the American Chemical Society**. v. 94, n. 10, 1972. DOI:10.1021/ja00765a001

WILLOUGHBY, P. H.; JANSMA, M. J.; HOYE, T. R. A guide to small-molecule structure assignment through computation of (^1H and ^{13}C) NMR chemical shifts. **Nature Protocols**, v.9, n.3, p. 643–660. 2014. Doi: 10.1038/nprot.2014.042. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nprot.2014.042>> Acesso em 15 mar. 2018

YAMAGUCHI, J., YAMAGUCHI, A. D., & ITAMI, K. C-H bond functionalization: emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals. **Angewandte Reviews**. v.51, 8960–9009. 2012. DOI: 10.1002/anie.201201666. Disponível em :<<https://doi.org/10.1002/anie.201201666>> Acesso em: 28 mar. 2018.

YE, T., MCKERVEY, M. A. Organic Synthesis with Alpha.-Diazo Carbonyl Compounds. **Chemical Reviews**. 94 ed, n 4, p.1091–1160, 1994. DOI: 10.1021/cr00028a010.

ZHOU, Z.; PARR, R. G. Activation Hardness: New Index for Describing the Orientation of Electrophilic Aromatic Substitution. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, p. 5720-5724, 1990.

APÊNDICE 1- DESLOCAMENTOS QUÍMICOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS DE RMN ¹³C E RMN ¹H DAS DIAZOCETONAS OTIMIZADAS UTILIZADAS A TEORIA DFT, O MÉTODO B3LYP E O CONJUNTO DE BASE B3LYP 6-311G+(d,p), NO VÁCUO.

Diazocetona Alifática									
RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	54.4	133.43	144.08	136.59	136.76	131.5	142.37	134.76	134.78
C2	195.4	-15.13	0.82	-9.82	-7.68	-19.25	-2.91	-13.88	-11.32
C3	42.9	134.48	145.18	140.1	133.64	134.52	145.27	140.13	133.6
C4	18.7	161.78	170.73	167.22	162.35	161.81	170.77	167.27	162.37
C5	13.7	168.05	177.67	172.67	169.39	168.57	178.15	173.2	169.92
RMN ¹H									
H1	5.32	27.04	26.73	26.89	26.75	26.67	26.38	26.52	26.4
H3 α	2.31	29.58	29.32	29.49	29.18	29.4	29.15	29.3	29.02
H3 β	2.31	29.58	29.32	29.49	29.18	29.4	29.15	29.3	29.02
H4 α	1.76	30.23	30.01	30.15	30	30.31	30.09	30.23	30.07
H4 β	1.76	30.23	30.01	30.15	30	30.31	30.09	30.23	30.07
H5 α	0.96	31.19	30.97	31.11	31	31.15	30.93	31.06	30.95
H5	0.96	30.69	30.42	31.62	30.48	30.72	30.44	30.64	30.5
H5 β	0.96	31.19	30.97	31.11	31	31.15	30.93	31.06	30.95

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona Aromática									
RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	54.6	133.7	143.94	136.62	136.71	131.47	141.96	134.46	134.39
C2	186.9	-4.9	10.68	0.12	1.83	-7.45	8.42	-2.36	-0.3
C3	137.1	40.07	54.43	45.68	43.73	40.46	54.89	46.11	43.98
C4	127.1	48.74	64.14	53.1	53.42	49.86	65.25	54.21	54.49
C5	129.1	48.97	65.02	53.55	52.2	48.87	64.99	53.42	52.02
C6	133.1	45.01	61.28	49.45	48.97	43.74	60.15	48.16	47.71
C7	129.1	50.6	66.4	55.14	53.67	49.62	65.52	54.13	52.66

C8	127.1	52.74	67.67	57.11	56.71	51.57	66.63	55.96	55.66
RMN ¹ H									
H1	5.94	26.05	25.64	25.89	25.69	25.7	25.32	25.54	25.37
H4	7.79	23.1	22.93	22.93	22.98	23.17	23.01	23	23.05
H5	7.48	24.18	23.9	23.97	23.92	24.08	23.8	23.85	23.82
H6	7.56	24.14	23.94	23.93	23.91	23.97	23.77	23.75	23.75
H7	7.48	24.3	24.14	24.09	24.03	24.13	23.97	23.91	23.87
H8	7.79	24.34	24.06	24.14	24.15	24.1	23.83	23.9	23.92
Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).									

Diazocetona 01

	Experimental (clorofórmio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Clorofórmio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)
RMN ¹³ C									
C1	56	133.42	144.23	136.6	136.57	130.79	141.91	134.07	133.82
C2	187.6	-5.25	10.28	0.1	1.5	-8.98	6.92	-3.58	-1.71
C3	32.3	129.47	139.76	134.73	128.89	128.51	138.81	133.78	128.1
RMN ¹ H									
H1	5.77	27.05	26.68	26.89	26.75	26.64	26.29	26.48	26.35
H3 α	3.75	27.74	27.49	27.66	27.33	27.48	27.25	27.39	27.12
H3 β	3.75	27.74	27.49	27.66	27.33	27.48	27.25	27.39	27.12
Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).									

Diazocetona 02

	Experimental (clorofórmio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Clorofórmio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)
RMN ¹³ C									
C1	55.1	134	144.83	137.18	137.18	131.29	142.44	134.59	134.34
C2	188.3	-5.58	10	-0.28	1.04	-9.4	6.55	-4.07	-2.26
C3	45.7	124.83	135.29	130.1	124.63	124.34	134.78	129.61	124.32
RMN ¹ H									
H1	5.88	27.11	26.74	26.95	26.81	26.69	26.35	26.52	26.41
H3 α	3.96	27.66	27.4	27.58	27.27	27.42	27.16	27.33	27.06
H3 β	3.96	27.66	27.4	27.58	27.27	27.42	27.16	27.33	27.06
Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).									

Diazocetona 03

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
	C1	53.9	133.24	144.18	136.28	136.28	131.26	142.39	134.36
C2	185.6	-3.72	11.2	1.24	3.54	-6.13	9.07	-1.12	1.63
C3	132.2	47.47	61.46	53.15	50.61	48	62.05	53.72	51.04
C4	129.2	46.82	62.58	51.03	51.97	47.62	63.38	51.82	52.79
C5	114.2	70.34	85.59	74.44	73.55	69.45	84.77	73.56	72.58
C6	163.7	12.05	29.45	17.85	17.06	11.09	28.6	16.89	16.01
C7	114.2	62.07	77.85	66.75	65.42	61.61	77.4	66.27	64.86
C8	129.2	50.87	66.44	55.21	55.4	49.94	65.61	54.28	54.62
C9	58.8	126.91	138.52	131.85	127.72	126.41	138.07	131.35	127.18
RMN ¹ H									
H1	5.88	26.14	25.77	25.99	25.79	25.81	25.45	25.65	25.48
H4	7.77	23.17	22.93	22.99	23.07	23.23	22.99	23.04	23.12
H5	6.95	24.9	24.67	24.7	24.66	24.71	24.49	24.51	24.48
H7	6.95	24.83	24.61	24.63	24.64	24.73	24.51	24.52	24.54
H8	7.77	24.43	24.13	24.22	24.25	24.22	23.93	24	24.06
H9 α	3.89	28.18	27.88	28.1	27.93	28.07	27.78	27.98	27.83
H	3.89	27.92	27.53	27.86	27.68	27.83	27.45	27.77	27.59
H9 β	3.89	28.18	27.88	28.1	27.93	28.07	27.78	27.98	27.83
Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).									

Diazocetona 04

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
	C1	55.4	131.07	142.16	134.14	133.56	128.44	139.77	131.6
C2	185.2	-3.52	11.01	1.54	2.93	-5.86	8.95	-0.71	1
C3	132.2	36.47	50.7	41.96	41.14	35.7	50.05	41.24	40.39
C4	129.5	48.42	64.48	52.76	52.41	48.9	64.93	53.24	52.82
C5	113.8	52.86	69.51	57.25	56.43	52.87	69.53	57.27	56.39
C6	163.2	25.46	41.72	30.89	30.27	24.85	41.3	30.35	29.63
C7	113.8	53.29	70.07	57.95	56.76	52.5	69.34	57.18	55.99
C8	128.7	52.96	67.67	57.27	56.27	51.17	65.97	55.5	54.55
RMN ¹ H									

H1	5.85	26	25.58	25.84	25.62	25.64	25.25	25.48	25.28
H4	6.93	23.1	22.8	22.92	22.98	23.14	22.84	22.94	23
H5	7.74	23.07	22.8	22.88	22.92	23.05	22.79	22.85	22.9
H7	7.74	23.24	22.87	23.05	23.09	23.15	22.8	22.96	23
H8	6.93	24.29	23.92	24.07	24.08	24	23.65	23.78	23.8

Fonte dos dados experimentais: De Mello (2018).

Diazocetona 05

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)
C1	55.6	131.98	-22.97	-36.13	-27.26	-36.99	-16.92	-28.91	132.81
C2	193.4	-14.89	-91.06	-111.74	-86.32	-119.46	-95.39	-116.44	-10.58
C3	48.5	129.7	141.41	135.19	131.56	129.16	140.4	134.1	128.65
C4	135.4	39.22	23.3	14.41	8.15	4.8	21.08	12.02	43.88
C5	129.8	47.36	28.45	16.27	20.59	12.23	29.62	17.46	50.69
C6	129.3	48.53	32.53	19.82	21.36	14.91	33.17	20.31	51.89
C7	127.7	50.12	32.71	20.67	22.19	15.5	33.19	21.01	53.35
C8	135.4	48.54	35.72	24.77	26.85	18.63	35.26	24.07	51.89
C9	129.3	47.35	40.29	28.38	29.95	21.63	39.14	27	50.68

RMN ¹H

H3 α	3.64	28.24	26.22	26.35	26.2	26.25	26.03	26.14	27.85
H3 β	3.64	28.24	26.22	26.33	26.2	26.27	26.08	26.17	27.84
H5	5.17	24.44	16.42	16.36	16.92	16.72	16.48	16.43	24.1
H6	7.32	24.27	22.13	22.18	22.36	22.35	22.07	22.11	23.93
H7	5.17	24.31	22.31	22.38	22.43	22.5	22.23	22.29	23.97
H8	7.32	24.27	22.47	22.48	22.69	22.55	22.32	22.33	23.93
H9	5.17	24.44	22.76	22.73	22.92	22.71	22.54	22.51	24.1

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 07

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)
C1	53.92	126.04	137.4	129.32	128.8	123.59	135.2	126.88	126.25
C2	184.21	9.9	25.96	14.4	17.69	7.41	23.79	11.96	15.7

C3	89.92	87.85	104.1	91.44	86.48	88.48	104.69	92.15	86.9
C4	96.34	87.88	104.6	91.73	88.17	85.17	102.15	89.14	85.69
C5	127.99	55.76	71.38	60.87	59.26	57.27	72.8	62.41	60.67
C6	135.82	41.02	58.1	45.48	45.05	40.86	57.98	45.34	44.92
C7	128.83	49.21	65.51	53.83	52.55	48.7	65.05	53.28	51.92
C8	133.84	47.32	62.73	51.73	51.49	45.69	61.24	50.07	49.85
C9	128.83	49.51	65.87	54.18	52.78	48.79	65.22	53.43	51.97
C10	135.82	43.3	60.01	47.83	47.48	42.71	59.51	47.25	46.93
RMN ¹ H									
H1		26.64	26.3	26.48	26.32	26.3	25.97	26.13	25.98
H6	7.52	23.89	23.74	23.68	23.67	23.83	23.67	23.61	23.61
H7	7.38	24.3	24.11	24.09	24.05	24.17	23.97	23.95	23.91
H8	5.58	24.21	24.05	24	23.99	24.02	23.87	23.8	23.81
H9	7.38	24.33	24.08	24.12	24.07	24.17	23.92	23.95	23.91
H10	7.53	24.13	23.92	23.92	23.91	23.98	23.78	23.77	23.77
Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).									

Diazocetona 08

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico
C1	54.32	133.52	144.15	136.71	136.8	131.57	142.41	134.85	134.82	134.82	
C2	195.53	-15.18	0.74	-9.89	-7.47	-19.28	-2.95	-13.92	-11.08	-11.08	
C3	41.55	136.01	147.22	141.48	134.98	136.02	147.29	141.49	134.87	134.87	
C4	22.82	156.93	165.96	162.72	156.71	157.06	166.12	162.86	156.82	156.82	
C5	33.42	135.46	145.8	142.17	135.29	136	146.32	142.71	135.83	135.83	
C6	37.65	56.91	70.74	68.99	56.18	56.53	70.35	68.59	55.66	55.66	
C7	37.13	143.85	153.96	150.24	144	143.94	154.07	150.36	144.13	144.13	
C8	26.52	152.58	162.46	158.4	153.14	152.5	162.49	158.37	153.19	153.19	
C9	26.84	153.11	163.11	158.99	153.8	153.24	163.22	159.14	153.94	153.94	
C10	26.52	152.45	162.45	158.3	152.99	152.63	162.48	158.47	153.03	153.03	
C11	37.13	143.81	153.92	150.21	143.94	143.98	154.03	150.39	144.07	144.07	
RMN ¹ H											
H1		27.05	26.72	26.9	26.75	26.68	26.37	26.52	26.39	26.39	
H3 α	5.21	29.62	29.33	29.53	29.21	29.44	29.17	29.35	29.04	29.04	
H3 β	5.21	29.62	29.34	29.53	29.21	29.44	29.17	29.34	29.05	29.05	

H4 α	2.21	30.36	30.18	30.28	30.08	30.43	30.25	30.34	30.13
H4 β	2.21	30.37	30.19	30.27	30.09	30.44	30.26	30.35	30.14
H5 α	0.79	29.82	29.57	29.79	29.45	29.76	29.55	29.72	29.4
H5 β	0.79	29.83	29.6	29.78	29.44	29.77	29.52	29.73	29.39
H7 α	2.21	29.58	29.39	29.71	29.39	29.7	29.38	29.67	29.36
H7 β	1.1	29.74	29.51	29.56	29.2	29.58	29.49	29.55	29.2
H8 α	2.21	30.16	29.89	30.42	30.18	30.5	29.89	30.43	29.83
H8 β	1.1	30.49	30.26	30.1	29.84	30.16	30.27	30.09	30.19
H9 α	2.21	30.61	29.9	30.1	29.87	30.17	30.43	30.1	30.34
H9 β	1.56	30.17	30.44	30.52	30.35	30.6	29.9	30.52	29.87
H10 α	2.21	30.17	30.26	30.1	30.18	30.5	29.89	30.09	29.83
H10 β	1.11	30.49	29.9	30.42	29.84	30.16	30.27	30.43	30.19
H11 α	2.21	29.58	29.52	29.55	29.39	29.71	29.48	29.67	29.19
H11 β	1.11	29.74	29.38	29.7	29.19	29.58	29.39	29.56	29.35

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 09

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	54.45	132,35	143,2	135,5	135,52	130,24	141,33	133,49	133,36		
C2	194.63	-14,95	1,05	-9,6	-7,46	-18,62	-2,28	-13,22	-10,7		
C3	24.09	141,38	152,49	146,67	140,47	141,38	152,54	146,68	140,45		
C4	33.89	146,56	156,34	152,1	147,22	146,78	156,57	152,32	147,45		
C5	109.4	64,9	78,49	71,31	63,02	64,72	78,34	71,12	62,84		
C6	64.91	113,62	125,96	119,02	113,56	113,53	125,88	118,92	113,49		
C7	64.91	113,7	125,91	119,12	113,7	113,6	125,83	119,02	113,61		
C8	14.37	158,26	167,9	162,86	160,04	158,33	167,97	162,94	160,08		
RMN ¹ H											
H3 α		29,68	29,48	29,57	29,3	29,44	29,24	29,32	29,08		
H3 β	2.35	29,34	29,14	29,25	28,95	29,31	29,11	29,22	28,93		
H4 α	2.35	30,4	30,22	30,31	30,11	30,4	30,21	30,31	30,11		
H4 β	1.94	29,48	29,32	29,38	29,24	29,59	29,43	29,49	29,34		
H6 α	1.95	28	27,79	27,96	27,63	27,94	27,73	27,89	27,58		
H6 β	5.21	27,92	27,62	27,85	27,56	27,84	27,54	27,76	27,48		
H7 α	3.87	27,99	27,69	27,96	27,64	27,89	27,58	27,81	27,54		

H7 β	5.21	28.01	27.8	27.92	27.66	27.96	27.75	27.91	27.62
H8 α	3.87	30.62	30.4	30.53	30.34	30.7	30.33	30.45	30.27
H8	1.25	30.86	30.63	30.76	30.63	30.8	30.58	30.71	30.58
H8 β	1.25	30.72	30.54	30.62	30.54	30.54	30.53	30.6	30.52

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 10

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	55.9	132.68	143.25	135.78	136.03	130.03	140.91	133.25	133.26
C2	186.2	-4.97	10.57	0.29	1.83	-9.67	6.28	-4.35	-2.29
C3	47	140.63	151.24	145.31	141.07	139.87	150.61	144.56	140.23
C4	167.2	12.73	27	17.86	18.22	9.66	24.17	14.84	15.44
C5	61.6	118.13	128.81	123.48	118.9	117.73	128.49	123.08	118.47
C6	14.1	167.84	178.27	172.37	169.43	168.18	178.58	172.72	169.79

RMN ¹H

H1	5.55	27.21	26.89	27.05	26.93	26.8	26.5	26.64	26.53
H3 α	3.35	28.6	28.34	28.49	28.17	28.33	28.09	28.22	27.94
H3 β	3.35	28.6	28.34	28.49	28.18	28.33	28.09	28.22	27.94
H5	4.19	27.85	27.6	27.77	27.56	27.83	27.59	27.75	27.54
H6 α	1.28	30.65	30.41	30.57	30.48	30.63	30.39	30.54	30.46
H6	1.28	30.79	30.49	30.71	30.57	30.69	30.39	30.61	30.48
H6 β	1.28	30.65	30.41	30.57	30.48	30.63	30.39	30.54	30.46

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 11

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	54.7	132.41	143.29	135.58	135.55	130.46	141.56	132.88	133.56
C2	193.1	-15.1	1.1	-9.76	-7.48	-18.25	-1.73	-13.31	-10.25
C3	34.8	143.32	153	148.47	142.61	143.4	153.15	146.93	142.65
C4	34.8	143.32	153	148.47	142.61	143.4	153.15	146.93	142.65
C5	193.1	-15.1	1.1	-9.76	-7.48	-18.25	-1.73	-13.31	-10.25
C6	54.7	132.41	143.29	135.58	135.55	130.46	141.56	132.88	133.56

RMN ¹ H									
HI	5.34	26.93	26.6	26.78	26.65	26.59	26.28	26.45	26.32
H3 α	2.69	29.17	28.89	29.07	28.82	29.08	28.82	28.98	28.74
H3 β	2.69	29.17	28.89	29.07	28.82	29.08	28.82	28.98	28.74
H4 α	2.69	29.17	28.89	29.07	28.82	29.08	28.82	28.98	28.74
H4 β	2.69	29.17	28.89	29.07	28.82	29.08	28.82	28.98	28.74
H6	5.34	26.93	26.6	26.78	26.65	26.59	26.28	26.45	26.32

Fonte dos dados experimentais: Li (2015).

Diazocetona 12

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)
C1	54.27	133.24	143.94	136.36	136.48	131.22	142.15	134.44	134.39
C2	193.88	-13.94	2.34	-8.63	-6.6	-18.13	-1.45	-12.75	-10.29
C3	39.47	137.53	148.17	142.95	136.81	137.81	148.49	143.2	137.04
C4	20.03	160.66	169.51	166.18	161.06	160.7	169.56	166.23	161.08
C5	33.08	146.24	156.67	151.46	147.35	146.41	156.9	151.6	147.51
C6	172.77	3.65	18.73	8.95	9.47	1.22	16.51	6.56	7.25
C7	60.16	117.84	128.57	123.21	118.54	117.48	128.29	122.85	118.16
C8	14	167.65	178.17	172.19	169.23	167.96	178.45	172.5	169.55

RMN ¹H

H3 α	2.27	29.66	29.38	29.56	29.25	29.45	29.19	29.35	29.06
H3 β	2.27	29.66	29.38	29.56	29.25	29.45	29.19	29.35	29.06
H4 α	1.85	29.99	29.76	29.89	29.79	30.13	29.9	30.04	29.92
H4 β	1.85	29.99	29.76	29.89	29.79	30.13	29.9	30.04	29.92
H5 α	4.03	29.73	29.53	29.64	29.41	29.57	29.38	29.48	29.27
H5 β	4.03	29.73	29.53	29.64	29.41	29.57	29.38	29.48	29.27
H7 α	5.23	27.84	27.58	27.76	27.55	27.82	27.57	27.74	27.54
H7 β	5.23	27.84	27.58	27.76	27.55	27.82	27.57	27.74	27.54
H8 α	1.15	30.62	30.39	30.53	30.44	30.61	30.37	30.52	30.43
H8	1.16	30.79	30.49	30.71	30.57	30.69	30.39	30.6	30.47
H8 β	1.15	30.62	30.39	30.53	30.44	30.61	30.37	30.52	30.43

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 13

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	53.94	133.11	143.78	136.28	136.33	131.17	142.07	134.44	134.34		
C2	193.76	-13.45	2.74	-8.14	-6.08	-17.48	-0.91	-12.1	-9.63		
C3	38.67	137.11	148.23	142.55	136.45	137.23	148.39	142.66	136.52		
C4	32.1	154.44	163.57	160.34	155.14	154.4	163.55	160.32	155.09		
C5	17.24	161.43	171.32	166.33	161.57	162.36	172.21	167.23	162.52		
C6	82.82	96.87	113	100.62	98.03	94.81	111.1	98.59	96.01		
C7	68.87	113.3	129.89	115.06	115	114.06	130.71	115.73	115.78		
RMN ¹ H											
H1	1.59	27.06	26.74	26.9	26.76	26.69	26.39	26.53	26.41		
H3 α	2.23	29.63	29.36	29.54	29.23	29.43	29.16	29.33	29.04		
H3 β	2.23	29.63	29.36	29.54	29.23	29.43	29.16	29.33	29.04		
H4 α	1.82	29.99	29.79	29.89	29.76	30.08	29.88	29.98	29.84		
H4 β	1.83	29.99	29.79	29.89	29.76	30.09	29.88	29.98	29.85		
H5 α	5.24	29.88	29.66	29.79	29.56	29.77	29.56	29.68	29.46		
H5 β	5.24	29.88	29.66	29.79	29.56	29.77	29.56	29.68	29.46		
H7	2.01	30.44	30.25	30.31	30.33	30.28	30.1	30.14	30.18		

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 14

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	53.75	133.28	143.93	136.43	136.54	131.36	142.22	134.6	134.57		
C2	194.66	-14.79	1.41	-9.48	-7.34	-18.86	-2.26	-13.48	-10.94		
C3	39.78	136.54	147.27	142	135.82	136.6	147.38	142.05	135.82		
C4	23.88	155.29	164.03	161.09	155.79	155.31	164.07	161.13	155.8		
C5	32.72	149.43	159.93	154.97	149.3	149.79	160.28	155.31	149.64		
C6	137.28	34.98	51.12	40.2	37.91	33.55	49.85	38.83	36.49		
C7	114.53	62.39	77.86	65.74	64.77	63.19	78.63	66.45	65.5		
RMN ¹ H											
H1	1.59	27.05	26.72	26.89	26.75	26.68	26.37	26.52	26.4		
H3 α	4.87	29.59	29.33	29.49	29.19	29.41	29.16	29.31	29.03		
H3 β	4.87	29.59	29.33	29.49	29.19	29.41	29.16	29.31	29.03		

H4 α	1.95	30.12	29.88	30.03	29.87	30.19	29.95	30.1	29.93
H4 β	1.95	30.12	29.88	30.03	29.87	30.19	29.95	30.1	29.93
H5 α	2.19	29.77	29.54	29.68	29.48	29.71	29.48	29.62	29.42
H5 β	2.19	29.77	29.54	29.68	29.48	29.71	29.48	29.62	29.42
H6	5.82	25.79	25.54	25.63	25.48	25.7	25.45	25.54	25.39
H7 α	5.21	26.57	26.25	26.39	26.28	26.56	26.24	26.36	26.27
H7 β	5.21	26.61	26.36	26.43	26.33	26.56	26.32	26.38	26.29

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 15

	Experimental (clorofórmio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
RMN ¹³ C									
C1	54,68	132,71	143,5	135,91	135,87	130,8	141,8	134,09	133,89
C2	193,21	-12,66	3,21	-7,37	-5,18	-16,66	-0,39	-11,3	-8,7
C3	37,75	138,66	149,58	144	138,23	138,94	149,91	144,24	138,42
C4	27,55	150,09	159,74	156,2	150,69	149,86	159,55	156	150,45
C5	33,07	134,35	144,59	139,88	135,06	132,85	143,08	138,41	133,79
RMN ¹ H									
H1		27,06	26,74	26,9	26,76	26,69	26,39	26,53	26,41
H3 α	2,15	29,67	29,38	29,57	29,27	29,45	29,17	29,35	29,07
H3 β	2,48	29,67	29,38	29,57	29,27	29,45	29,17	29,35	29,07
H4 α	2,48	29,78	29,55	29,68	29,57	29,85	29,62	29,75	29,63
H4 β	3,42	29,78	29,55	29,68	29,57	29,85	29,62	29,75	29,63
H5 α	3,43	28,6	28,43	28,53	28,31	28,4	28,22	28,32	28,13
H5 β	5,27	28,6	28,43	28,53	28,31	28,4	28,22	28,32	28,13

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 16

	Experimental (clorofórmio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
RMN ¹³ C									
C1	55,4	133,35	143,81	136,49	136,56	131,47	142,13	134,7	134,64
C2	195,8	-14,73	1,52	-9,42	-7,28	-18,93	-2,28	-13,55	-11

C3	29,2	135,98	146,81	141,43	135,28	135,98	146,87	141,42	135,19
C4	25,2	154,27	163,73	160,05	154,65	154,27	163,75	160,08	154,63
C5	41,3	148	158,91	154,07	148,5	148,87	159,76	154,91	149,36
C6	25,2	154,27	163,73	160,05	154,65	154,27	163,75	160,08	154,63
C7	29,2	135,98	146,81	141,43	135,28	135,98	146,87	141,42	135,19
C8	195,8	-14,73	1,52	-9,42	-7,28	-18,93	-2,28	-13,55	-11
C9	55,4	133,35	143,81	136,49	136,56	131,46	142,13	134,7	134,64
RMN ¹ H									
H1	1,37	27,08	26,74	26,92	26,79	26,7	26,39	26,55	26,43
H3 α	5,27	29,57	29,31	29,48	29,16	29,39	29,14	29,29	28,99
H3 β	5,27	29,57	29,31	29,48	29,16	29,39	29,14	29,29	28,99
H4 α	2,31	30,26	30,03	30,17	30,02	30,35	30,13	30,27	30,11
H4 β	2,31	30,26	30,04	30,17	30,02	30,35	30,13	30,27	30,11
H5 α	1,65	30,96	30,71	30,89	30,68	30,87	30,62	30,79	30,6
H5 β	1,65	30,96	30,71	30,89	30,68	30,87	30,62	30,79	30,6
H6 α	2,31	30,26	30,03	30,17	30,02	30,35	30,13	30,27	30,11
H6 β	2,31	30,26	30,04	30,17	30,02	30,35	30,13	30,27	30,11
H7 α	5,27	29,57	29,31	29,48	29,16	29,39	29,14	29,29	28,99
H7 β	5,27	29,57	29,31	29,48	29,16	29,39	29,14	29,29	28,99
H9	1,37	27,08	26,74	26,92	26,79	26,7	26,39	26,55	26,43

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 17

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	54,6	134,02	142,19	137,26	137,09	131,52	142,19	134,85	134,47		
C2	187,3	-7,75	4,57	-2,48	-0,4	-11	4,57	-5,71	-3,19		
C3	44,6	135,45	145,76	140,02	135,77	135,31	145,76	139,89	135,6		
C4	168	9,25	22,07	14,57	13,77	7,57	22,06	12,94	12,37		
C5	132,4	43,77	58,4	48,99	48,23	44,34	58,37	49,63	48,65		
C6	124,1	55,25	70,28	59,37	59,46	54,79	70,28	58,89	58,98		
C7	134,7	44,86	60,24	49,35	48,52	43,32	60,24	47,78	47,01		
C8	134,7	44,86	60,24	49,35	48,52	43,32	60,24	47,77	47		
C9	124,1	55,25	70,28	59,37	59,46	54,79	70,28	58,9	58,98		
C10	132,4	43,76	58,37	49	48,24	44,35	58,4	49,64	48,66		

C11	168	9,24	22,06	14,58	13,77	7,57	22,07	12,95	12,37
RMN ¹ H									
H1	5,44	26,95	26,23	26,79	26,68	26,55	26,23	26,39	26,29
H3 α	4,46	27,51	27,08	27,38	27,2	27,36	27,08	27,22	27,06
H3 β	4,46	27,51	27,08	27,38	27,2	27,36	27,08	27,23	27,06
H6	7,89	23,83	23,52	23,63	23,68	23,76	23,53	23,56	23,61
H7	7,78	24,06	23,62	23,85	23,82	23,87	23,62	23,65	23,64
H8	7,79	24,06	23,62	23,85	23,82	23,87	23,62	23,65	23,64
H9	7,9	23,83	23,53	23,63	23,68	23,76	23,52	23,56	23,61

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 18

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Clorofórmio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Clorofórmio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Clorofórmio)		
C1	55,25	132,19	142,96	135,37	135,31	130,1	141,11	133,38	133,16		
C2	191,26	-13,2	2,6	-7,95	-5,61	-16,6	-0,47	-11,28	-8,56		
C3	38,53	139,95	150,66	145,11	139,66	139,96	150,71	145,14	139,67		
C4	38,53	146,59	156,6	151,48	147,15	146,52	156,53	151,44	147,06		
C5	167,97	9,41	22,58	14,73	13,86	7,74	21,06	13,1	12,49		
C6	131,96	44,1	57,55	49,2	48,53	44,52	58,01	49,68	48,79		
C7	123,27	55,12	72,12	59,26	59,34	54,74	71,8	58,86	58,93		
C8	133,99	44,36	60,38	48,86	47,91	42,96	59,08	47,42	46,53		
C9	133,99	44,31	60,59	48,81	47,84	42,87	59,26	47,34	46,42		
C10	123,27	55,47	72,24	59,58	59,7	55,03	71,88	59,14	59,24		
C11	131,96	44,19	57,76	49,33	48,64	44,6	58,21	49,81	48,91		
C12	167,97	8,25	22,54	13,58	12,75	6,72	21,15	12,1	11,49		
RMN ¹ H											
H1	2,72	27,02	26,72	26,86	26,72	26,65	26,37	26,49	26,37		
H3 α	3,97	28,93	28,72	28,82	28,56	29,3	28,63	28,73	28,48		
H3 β	3,98	29,49	29,3	29,37	29,12	28,84	29,12	29,18	28,95		
H4 α	5,29	28,11	27,88	28	27,91	28,15	27,5	28,03	27,94		
H4 β	5,29	27,62	27,4	27,49	27,41	27,71	27,92	27,58	27,49		
H7	7,79	23,86	23,51	23,67	23,72	23,79	23,46	23,6	23,66		
H8	7,68	24,08	23,97	23,86	23,85	23,9	23,79	23,67	23,68		
H9	7,68	24,1	23,93	23,88	23,87	23,92	23,75	23,69	23,7		

H10	7,8	23,89	23,55	23,7	23,75	23,83	23,49	23,63	23,69
-----	-----	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 19

	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
RMN ¹³ C									
C1	54,2	134,95	145,35	138,14	138,24	132,43	143,12	135,73	135,62
C2	194,4	-8,97	6,55	-3,83	-2,27	-13,49	2,45	-8,27	-6,18
C3	74	104,72	116,93	110,42	103,98	104,84	117,09	110,51	104,07
C4	74,2	106,36	118,54	112,14	105,53	107,04	119,2	112,77	106,21
C5	137,4	37,66	53,23	43,11	41,69	36,39	52,09	41,86	40,45
C6	128,2	51,3	67,48	55,79	55,38	52,5	68,61	56,98	56,47
C7	129	48,51	64,76	53,07	52,22	48,71	65,02	53,23	52,39
C8	128,6	51,4	66,52	55,86	54,99	51,5	66,7	55,92	55,04
C9	129	50,5	66,07	55,06	54,22	49,94	65,61	54,44	53,68
C10	128,2	54,39	70,28	58,85	58,18	53,58	69,6	58,04	57,35

RMN ¹H

H1	27,08	26,73	26,93	26,79	26,68	26,35	26,35	26,52	26,4
H3 α	4,59	27,64	27,4	27,57	27,19	27,47	27,23	27,39	27,03
H3 β	4,59	27,66	27,37	27,58	27,24	27,44	27,16	27,35	27,04
H4 α	4,06	27,13	27	27,07	26,77	27,05	26,92	26,98	26,7
H4 β	4,06	27,25	27,01	27,17	26,91	27,12	26,89	27,04	26,79
H6	5,82	23,56	23,35	23,37	23,35	23,66	23,44	23,46	23,43
H7	7,37	24,24	23,98	24,03	24	24,17	23,92	23,96	23,93
H8	7,37	24,45	24,28	24,24	24,2	24,36	24,18	24,14	24,11
H9	7,37	24,39	24,26	24,19	24,14	24,27	24,13	24,05	24,02
H10	5,82	24,6	24,42	24,4	24,35	24,43	24,25	24,23	24,18

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 20

	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
RMN ¹³ C									
C1	55,94	131,95	142,79	135,12	135,04	129,87	140,93	133,13	132,9
C2	192,6	-13,99	2	-8,66	-6,22	-17,22	-0,9	-11,82	-9,05
C3	40,9	137,53	148,34	142,82	137,23	137,71	148,55	143	137,41

C4	63,8	116,68	128,13	122,2	116,62	116,49	127,97	122	116,39
C5	158,8	16,18	32,3	22,07	20,86	15,99	32,16	21,89	20,59
C6	114,95	68,91	83,9	73,14	72,46	68,36	83,43	72,61	71,9
C7	129,9	48,31	63,75	52,72	52,4	47,97	63,51	52,34	52,06
C8	121,5	58,18	73,47	62,68	61,77	58,23	73,61	62,69	61,87
C9	129,9	48,66	65,3	53,06	52,94	48,52	65,25	52,88	52,81
C10	114,95	60,94	77,32	65,44	64,8	61,19	77,58	65,67	64,97
RMIN ¹ H									
H1	2,8	26,92	26,59	26,76	26,62	26,55	26,24	26,39	26,27
H3 α	4,29	28,93	28,66	28,82	28,54	28,78	28,52	28,66	28,4
H3 β	4,29	28,93	28,66	28,82	28,54	28,78	28,52	28,66	28,4
H4 α	5,43	27,7	27,46	27,61	27,42	27,68	27,44	27,58	27,39
H4 β	5,43	27,7	27,46	27,61	27,42	27,68	27,44	27,58	27,39
H6	6,97	24,88	24,71	24,69	24,67	24,75	24,58	24,55	24,54
H7	7,31	24,32	24,19	24,11	24,1	24,21	24,08	23,99	23,99
H8	6,97	24,73	24,6	24,54	24,5	24,64	24,51	24,44	24,41
H9	7,31	24,47	24,16	24,26	24,26	24,36	24,06	24,15	24,16
H10	6,97	24,73	24,56	24,55	24,55	24,66	24,49	24,48	24,48

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Fonte: O autor (2019)

APÊNDICE 2– DESLOCAMENTOS QUÍMICOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS DE RMN ¹³C E RMN ¹H DAS DIAZOCETONAS OTIMIZADAS, UTILIZANDO A TEORIA DFT, O MÉTODO B3LYP E O CONJUNTO DE BASE B3LYP 6-311G+(d,p), EM CLOROFÓRMIO.

Diazcetona Alifática											
RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum		Teórico B3LYP aug-cc-pVDZ vacuum		Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) vacuum		Teórico PBE0 6-311+G(2d,p) vacuum		Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) chloroform	
		Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP aug-cc-pVDZ vacuum	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) chloroform	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP aug-cc-pVDZ vacuum	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) chloroform	Teórico PBE0 6-311+G(2d,p) chloroform
C1	54.4	133,27	143,92	136,44	142,18	136,56	131,3	134,57	142,18	134,57	134,54
C2	195.4	-16,42	-0,26	-11,11	-3,95	-8,75	-20,52	-15,14	-3,95	-15,14	-12,39
C3	42.9	134,66	145,37	140,28	145,48	133,81	134,73	140,33	145,48	140,33	133,8
C4	18.7	161,76	170,74	167,2	170,79	162,34	161,8	167,25	170,79	167,25	162,37
C5	13.7	167,86	177,52	172,49	178,01	169,21	168,39	173,03	178,01	173,03	169,74
RMN ¹H											
H1	5.32	27,02	26,71	26,87	26,36	26,73	26,65	26,5	26,36	26,5	26,37
H3 α	2.31	29,59	29,33	29,5	29,16	29,2	29,41	29,32	29,16	29,32	29,03
H3 β	2.31	29,59	29,33	29,5	29,16	29,2	29,41	29,32	29,16	29,32	29,03
H4 α	1.76	30,22	29,99	30,13	30,07	29,99	30,3	30,21	30,07	30,21	30,06
H4 β	1.76	30,22	29,99	30,13	30,07	29,99	30,3	30,21	30,07	30,21	30,06
H5 α	0.96	31,2	30,97	31,12	30,93	31	30,71	31,07	30,93	31,07	30,96
H5	0.96	30,69	30,41	30,62	30,43	30,48	31,15	30,63	30,43	30,63	30,5
H5 β	0.96	31,2	30,97	31,12	30,93	31	31,15	31,07	30,93	31,07	30,96

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazcetona Aromática											
RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum		Teórico B3LYP aug-cc-pVDZ vacuum		Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) vacuum		Teórico PBE0 6-311+G(2d,p) vacuum		Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) chloroform	
		Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP aug-cc-pVDZ vacuum	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) chloroform	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP aug-cc-pVDZ vacuum	Teórico mPW1PW91 6-311+G(2d,p) vacuum	Teórico B3LYP 6-311+G(2d,p) chloroform	Teórico PBE0 6-311+G(2d,p) chloroform
C1	54.6	133,58	143,78	136,5	141,77	136,51	131,31	134,3	141,77	134,3	134,15
C2	186.9	-5,93	9,82	-0,91	7,62	0,97	-8,43	-3,33	7,62	-3,33	-1,11
C3	137.1	40,15	54,45	45,75	54,91	43,83	40,55	46,19	54,91	46,19	44
C4	127.1	48,6	64,04	52,96	65,16	53,31	49,74	54,08	65,16	54,08	54,4
C5	129.1	48,69	64,73	53,28	64,69	51,94	48,58	53,14	64,69	53,14	51,76
C6	133.1	44,89	61,22	49,33	60,07	48,87	43,6	48,02	60,07	48,02	47,59
C7	129.1	50,49	66,33	55,04	65,44	53,57	49,5	54,02	65,44	54,02	52,56
C8	127.1	52,55	67,53	56,93	66,46	56,54	51,36	55,75	66,46	55,75	55,46

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP aug- cc-pVDZ vacuum	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) vacuum	Teórico 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform	Teórico 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform	Teórico 6- 311+G(2d,p) chloroform
C1	53.9	133,05	144	136,11	136,01	131,06	142,2	134,17	134,01	142,2	134,17	134,01	134,01
C2	185.6	-4,79	10,34	0,18	2,67	-7,13	8,27	-2,11	0,81	8,27	-2,11	0,81	0,81
C3	132.2	47,67	61,66	53,34	50,81	48,23	62,27	53,95	51,26	62,27	53,95	51,26	51,26
C4	129.2	46,73	62,43	50,93	51,93	47,54	63,25	51,72	52,75	63,25	51,72	52,75	52,75
C5	114.2	70,12	85,39	74,22	73,31	69,2	84,55	73,32	72,32	84,55	73,32	72,32	72,32
C6	163.7	11,95	29,32	17,74	17,02	10,96	28,44	16,75	15,94	28,44	16,75	15,94	15,94
C7	114.2	62,15	77,87	66,83	65,51	61,67	77,41	66,34	64,93	77,41	66,34	64,93	64,93
C8	129.2	50,53	66,13	54,88	55,09	49,58	65,28	53,93	54,29	65,28	53,93	54,29	54,29
C9	58.8	126,37	138,02	131,32	127,19	125,83	137,53	130,77	126,61	137,53	130,77	126,61	126,61
RMN ¹ H													
H1	5.88	26,11	25,74	25,97	25,76	25,78	25,42	25,62	25,45	25,42	25,62	25,45	25,45
H4	7.77	23,2	22,96	23,02	23,1	23,25	23,01	23,06	23,15	23,01	23,06	23,15	23,15
H5	6.95	24,9	24,66	24,7	24,66	24,71	24,48	24,5	24,47	24,48	24,5	24,47	24,47
H7	6.95	24,84	24,62	24,65	24,65	24,74	24,52	24,54	24,55	24,52	24,54	24,55	24,55
H8	7.77	24,41	24,11	24,2	24,24	24,2	23,91	23,99	24,04	23,91	23,99	24,04	24,04
H9 α	3.89	28,18	27,89	28,1	27,93	28,07	27,78	27,99	27,83	27,78	27,99	27,83	27,83
H	3.89	27,92	27,54	27,86	27,69	27,83	27,45	27,76	27,59	27,45	27,76	27,59	27,59
H9 β	3.89	28,18	27,89	28,1	27,93	28,07	27,78	27,99	27,83	27,78	27,99	27,83	27,83

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 04

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP aug- cc-pVDZ vacuum	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) vacuum	Teórico 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform	Teórico 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform	Teórico 6- 311+G(2d,p) chloroform
C1	55.4	131,05	142,11	134,12	133,45	128,37	139,67	131,53	130,6	139,67	131,53	130,6	130,6
C2	185.2	-4,22	10,5	0,86	2,35	-6,49	8,5	-1,33	0,48	8,5	-1,33	0,48	0,48
C3	132.2	36,43	50,66	41,9	41,15	35,62	49,97	41,14	40,36	49,97	41,14	40,36	40,36
C4	129.5	48,34	64,4	52,69	52,36	48,84	64,86	53,18	52,76	64,86	53,18	52,76	52,76
C5	113.8	52,54	69,17	56,92	56,12	52,53	69,17	56,92	56,06	69,17	56,92	56,06	56,06
C6	163.2	26,32	42,46	31,73	31,14	25,73	42,06	31,22	30,51	42,06	31,22	30,51	30,51
C7	113.8	53,08	69,88	57,75	56,55	52,26	69,13	56,95	55,76	69,13	56,95	55,76	55,76
C8	128.7	52,87	67,6	57,19	56,18	51,05	65,88	55,4	54,43	65,88	55,4	54,43	54,43

RMN ¹H

H1	5.85	25.97	25.56	25.81	25.59	25.62	25.22	25.45	25.25
H4	6.93	23.12	22.81	22.94	23	23.16	22.85	22.96	23.02
H5	7.74	23.06	22.79	22.87	22.91	23.04	22.78	22.84	22.89
H7	7.74	23.25	22.88	23.07	23.1	23.16	22.81	22.97	23.01
H8	6.93	24.28	23.92	24.07	24.07	24	23.65	23.77	23.8

Fonte dos dados experimentais: De Mello (2018).

Diazocetona 05

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico PBE0		Teórico		Teórico		Teórico PBE0	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP aug- cc-pVDZ vacuum	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) vacuum	Teórico 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform	Teórico 311+G(2d,p) chloroform	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) chloroform	
C1	55.6	132.14	143.18	135.28	135.17	130.04	141.3	133.29	133	133	
C2	193.4	-14.52	1.08	-9.1	-6.32	-18.09	-2.14	-12.59	-9.46	-9.46	
C3	48.5	128.41	139.53	133.83	127.17	128.48	139.6	133.93	127.26	127.26	
C4	135.4	39.84	54.12	45.57	44	39.61	53.95	45.31	43.68	43.68	
C5	129.8	48.25	65.46	52.58	52.1	48.6	65.85	52.94	52.39	52.39	
C6	129.3	48.48	64.84	52.97	52.29	48.61	65.04	53.07	52.36	52.36	
C7	127.7	50.49	67.68	54.96	54.16	50.32	67.58	54.76	53.95	53.95	
C8	135.4	49.56	65.66	53.98	53.22	49.12	65.32	53.49	52.75	52.75	
C9	129.3	48.6	64.66	53.14	52.03	47.76	63.94	52.3	51.23	51.23	
RMN ¹ H											
H3 α	3.64	28.21	28.05	28.07	27.92	28.23	28.08	28.1	27.94	27.94	
H3 β	3.64	28.66	28.43	28.51	28.27	28.4	28.19	28.24	28.03	28.03	
H5	5.17	24.08	24.03	23.9	23.85	24.1	24.04	23.9	23.86	23.86	
H6	7.32	24.26	24.04	24.06	24.01	24.18	23.97	23.97	23.94	23.94	
H7	5.17	24.36	24.03	24.15	24.1	24.26	23.93	24.04	24	24	
H8	7.32	24.36	24.06	24.15	24.11	24.24	23.94	24.02	23.99	23.99	
H9	5.17	24.57	24.45	24.36	24.34	24.37	24.26	24.16	24.15	24.15	

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 07

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) chloroform
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP aug- cc-pVDZ vacuum	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) vacuum	Teórico 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform				
C1	53.92	126,11	137,48	129,4	128,81	135,23	126,92	126,21				
C2	184.21	9,04	25,23	13,55	17,01	23,15	11,21	15,1				
C3	89.92	87,7	104,15	91,41	86,46	104,74	92,11	86,84				
C4	96.34	87,65	104,53	91,51	88	102,05	88,9	85,5				
C5	127.99	55,78	71,67	60,9	59,33	73,12	62,45	60,75				
C6	135.82	40,84	58,11	45,35	44,82	57,99	45,21	44,69				
C7	128.83	49,09	65,55	53,7	52,45	65,08	53,15	51,82				
C8	133.84	47,19	62,67	51,61	51,36	61,17	49,95	49,71				
C9	128.83	49,47	65,51	54,11	52,78	64,85	53,35	51,96				
C10	135.82	43,08	59,47	47,59	47,26	58,97	47,01	46,7				
RMN ¹ H												
H1		26,61	26,27	26,45	26,28	25,94	26,1	25,95				
H6	7.52	23,87	23,72	23,66	23,65	23,65	23,59	23,59				
H7	7.38	24,31	24,06	24,1	24,07	23,92	23,95	23,93				
H8	5.58	24,2	24,04	23,99	23,97	23,85	23,8	23,79				
H9	7.38	24,31	24,1	24,1	24,05	23,95	23,93	23,89				
H10	7.53	24,13	23,94	23,92	23,92	23,8	23,77	23,78				

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 08

RMN ¹³ C	Experimental (clorofórmio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) chloroform
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP aug- cc-pVDZ vacuum	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) vacuum	Teórico 6- 311+G(2d,p) vacuum	B3LYP 6- 311+G(2d,p) chloroform	B3LYP aug- cc-pVDZ chloroform	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) chloroform				
C1	54.32	133,14	143,71	136,24	136,29	141,96	134,37	134,3				
C2	195.53	-16,44	-0,47	-11,13	-8,5	-4,16	-15,15	-12,12				
C3	41.55	136,14	146,98	141,62	135,11	147,08	141,66	135,03				
C4	22.82	157,18	166,51	162,92	157,01	166,69	163,09	157,15				
C5	33.42	135,49	145,71	142,17	135,35	146,25	142,72	135,9				
C6	37.65	57,05	70,88	69,13	56,34	70,5	68,73	55,82				
C7	37.13	143,77	153,6	150,16	143,97	153,72	150,37	144,04				
C8	26.52	152,39	162,27	158,25	153,3	162,3	158,55	153				
C9	26.84	153	162,56	158,9	153,69	162,67	159,05	153,83				

C10	26,52	152,69	162,04	158,47	152,96	152,74	162,08	158,32	153,35
C11	37,13	143,84	153,69	150,21	143,9	143,98	153,81	150,31	144,11
RMN ¹ H									
H1		27,04	26,7	26,88	26,72	26,66	26,36	26,51	26,37
H3 α	5,21	29,65	29,36	29,54	29,22	29,46	29,19	29,37	29,07
H3 β	5,21	29,63	29,35	29,55	29,25	29,46	29,18	29,36	29,07
H4 α	2,21	30,29	30,27	30,37	30,19	30,37	30,16	30,28	30,09
H4 β	2,21	30,46	30,08	30,2	30,02	30,52	30,33	30,43	30,23
H5 α	0,79	29,83	29,63	29,8	29,45	29,78	29,57	29,74	29,4
H5 β	0,79	29,84	29,62	29,79	29,46	29,78	29,57	29,73	29,41
H7 α	2,21	29,54	29,52	29,52	29,2	29,67	29,5	29,56	29,15
H7 β	1,1	29,7	29,36	29,67	29,37	29,55	29,4	29,65	29,31
H8 α	2,21	30,16	30,24	30,1	29,83	30,16	30,26	30,43	29,83
H8 β	1,1	30,47	29,86	30,41	30,18	30,48	29,9	30,08	30,18
H9 α	2,21	30,6	30,38	30,52	30,34	30,59	29,95	30,09	30,33
H9 β	1,56	30,16	29,95	30,09	29,86	30,16	30,38	30,51	29,86
H10 α	2,21	30,16	29,9	30,42	30,17	30,15	30,26	30,42	30,19
H10 β	1,11	30,48	30,25	30,09	29,84	30,5	29,85	30,09	29,82
H11 α	2,21	29,58	29,4	29,69	29,35	29,69	29,49	29,64	29,2
H11 β	1,11	29,72	29,53	29,56	29,15	29,58	29,36	29,52	29,33

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 09

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	54,45	132,91	143,24	136,14	136,18	130,79	141,36	134,12	133,99		
C2	194,63	-16,38	-0,29	-11,01	-8,71	-20,03	-3,59	-14,6	-11,93		
C3	24,09	141,24	151,73	146,54	140,22	141,22	151,76	146,52	140,17		
C4	33,89	145,87	155,56	151,49	146,67	146,11	155,82	151,74	146,92		
C5	109,4	64,58	78,18	71,01	62,69	64,42	78,05	70,85	62,54		
C6	64,91	113,43	125,83	118,85	113,63	113,54	125,74	118,93	113,53		
C7	64,91	113,66	125,87	119,05	113,44	113,32	125,77	118,74	113,34		
C8	14,37	158,74	168,66	163,32	160,57	158,79	168,71	163,38	160,58		
RMN ¹ H											
H3 α		29,55	29,34	29,46	29,13	29,22	29,14	29,25	28,95		

H3 β	2.35	29,31	29,07	29,22	28,93	29,34	28,98	29,12	28,85
H4 α	2.35	30,03	29,84	29,94	29,76	30,01	29,91	30	29,82
H4 β	1.94	29,95	29,78	29,85	29,71	30,09	29,85	29,91	29,77
H6 α	1.95	28,02	27,82	28,04	27,65	27,87	27,75	27,9	27,59
H6 β	5.21	27,96	27,66	27,94	27,6	27,95	27,57	27,79	27,52
H7 α	3.87	28,01	27,71	27,98	27,66	27,9	27,61	27,83	27,56
H7 β	5.21	28,09	27,88	27,89	27,73	28,03	27,82	27,97	27,68
H8 α	3.87	30,87	30,4	30,53	30,34	30,55	30,33	30,45	30,28
H8	1.25	30,62	30,65	30,78	30,65	30,83	30,6	30,73	30,61
H8 β	1.25	30,72	30,56	30,62	30,54	30,7	30,53	30,59	30,52

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 10

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		
		B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-pVDZ (Cloroformio)	
C1	55.9	132,53	143,11	135,64	135,81	129,83	140,73	133,06	132,98	133,06	140,73	132,98
C2	186.2	-6.34	9.41	-1,07	0.69	-10,99	5,18	-5,65	-3,39	-10,99	5,18	-3,39
C3	47	140,96	151,56	145,61	141,42	140,2	150,94	144,88	140,58	140,2	150,94	140,58
C4	167.2	12,01	26,3	17,13	17,68	8,93	23,47	14,11	14,9	8,93	23,47	14,9
C5	61.6	117,41	128,15	122,75	118,21	116,96	127,79	122,31	117,73	116,96	127,79	117,73
C6	14.1	167,79	178,22	172,32	169,38	168,14	178,53	172,67	169,74	168,14	178,53	169,74

RMN ¹H

H1	5.55	27,19	26,87	27,03	26,9	26,78	26,48	26,62	26,51
H3 α	3.35	28,61	28,36	28,51	28,19	28,35	28,11	28,23	27,95
H3 β	3.35	28,62	28,36	28,51	28,19	28,35	28,11	28,23	27,95
H5	4.19	27,82	27,56	27,74	27,53	27,8	27,55	27,71	27,51
H6 α	1.28	30,64	30,4	30,55	30,47	30,62	30,38	30,53	30,44
H6	1.28	30,8	30,49	30,72	30,58	30,7	30,4	30,61	30,48
H6 β	1.28	30,64	30,4	30,55	30,47	30,62	30,38	30,53	30,44

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 11

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		
		B3LYP 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug-cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6-311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP 6-311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug-cc-pVDZ (Cloroformio)	
C1	55.9	132,53	143,11	135,64	135,81	129,83	140,73	133,06	132,98	133,06	140,73	132,98
C2	186.2	-6.34	9.41	-1,07	0.69	-10,99	5,18	-5,65	-3,39	-10,99	5,18	-3,39
C3	47	140,96	151,56	145,61	141,42	140,2	150,94	144,88	140,58	140,2	150,94	140,58
C4	167.2	12,01	26,3	17,13	17,68	8,93	23,47	14,11	14,9	8,93	23,47	14,9
C5	61.6	117,41	128,15	122,75	118,21	116,96	127,79	122,31	117,73	116,96	127,79	117,73
C6	14.1	167,79	178,22	172,32	169,38	168,14	178,53	172,67	169,74	168,14	178,53	169,74

RMN ¹H

H1	5.55	27,19	26,87	27,03	26,9	26,78	26,48	26,62	26,51
H3 α	3.35	28,61	28,36	28,51	28,19	28,35	28,11	28,23	27,95
H3 β	3.35	28,62	28,36	28,51	28,19	28,35	28,11	28,23	27,95
H5	4.19	27,82	27,56	27,74	27,53	27,8	27,55	27,71	27,51
H6 α	1.28	30,64	30,4	30,55	30,47	30,62	30,38	30,53	30,44
H6	1.28	30,8	30,49	30,72	30,58	30,7	30,4	30,61	30,48
H6 β	1.28	30,64	30,4	30,55	30,47	30,62	30,38	30,53	30,44

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

C1	54.7	132,34	143,22	135,51	135,43	130,35	141,45	133,61	133,4
C2	193.1	-16,19	0,19	-10,84	-8,42	-19,33	-2,62	-13,91	-11,18
C3	34.8	143,47	153,16	148,61	142,76	143,58	153,34	148,73	142,84
C4	34.8	143,47	153,16	148,61	142,76	143,58	153,34	148,73	142,84
C5	193.1	-16,19	0,19	-10,84	-8,42	-19,33	-2,62	-13,91	-11,18
C6	54.7	132,34	143,22	135,51	135,43	130,35	141,45	133,61	133,4
RMN ¹ H									
H1	5.34	26,91	26,58	26,76	26,63	26,57	26,26	26,41	26,29
H3 α	2.69	29,18	28,9	29,08	28,84	29,09	28,83	28,99	28,75
H3 β	2.69	29,18	28,9	29,08	28,84	29,09	28,83	28,99	28,75
H4 α	2.69	29,18	28,9	29,08	28,84	29,09	28,83	28,99	28,75
H4 β	2.69	29,18	28,9	29,08	28,84	29,09	28,83	28,99	28,75
H6	5.34	26,91	26,58	26,76	26,63	26,57	26,26	26,41	26,29

Fonte dos dados experimentais: Li (2015).

Diazocetona 12

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	54.27	133,09	143,78	136,22	136,29	131,03	141,95	134,26	134,15
C2	193.88	-15,23	1,27	-9,91	-7,66	-19,39	-2,48	-14	-11,34
C3	39.47	137,64	148,23	143,06	136,9	137,95	148,58	143,34	137,17
C4	20.03	160,63	169,48	166,15	161,03	160,68	169,55	166,21	161,08
C5	33.08	146,23	156,62	151,45	147,34	146,41	156,86	151,61	147,51
C6	172.77	3,06	18,16	8,36	9,04	0,63	15,94	5,96	6,81
C7	60.16	117,25	128,01	122,61	117,96	116,85	127,71	122,22	117,55
C8	14	167,6	178,12	172,14	169,18	167,92	178,4	172,46	169,51
RMN ¹ H									
H3 α	2.27	29,67	29,4	29,58	29,27	29,46	29,2	29,37	29,08
H3 β	2.27	29,67	29,4	29,58	29,27	29,46	29,2	29,37	29,08
H4 α	1.85	29,97	29,74	29,87	29,77	30,11	29,88	30,02	29,9
H4 β	1.85	29,97	29,74	29,87	29,77	30,12	29,88	30,02	29,9
H5 α	4.03	29,74	29,55	29,66	29,43	29,59	29,4	29,49	29,29
H5 β	4.03	29,74	29,55	29,66	29,43	29,59	29,4	29,49	29,29
H7 α	5.23	27,82	27,56	27,74	27,53	27,8	27,55	27,71	27,51
H7 β	5.23	27,82	27,56	27,74	27,53	27,8	27,55	27,71	27,51

H8 α	1.15	30,61	30,37	30,52	30,43	30,59	30,36	30,5	30,42
H8	1.16	30,8	30,5	30,71	30,58	30,69	30,4	30,61	30,48
H8 β	1.15	30,61	30,37	30,52	30,43	30,59	30,36	30,5	30,42

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 13

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	53.94	132,96	143,63	136,14	136,14	131	141,89	134,26	134,11
C2	193.76	-14,47	1,9	-9,16	-6,92	-18,49	-1,73	-13,1	-10,47
C3	38.67	137,25	148,32	142,69	136,58	137,4	148,51	142,82	136,67
C4	32.1	154,42	163,56	160,32	155,12	154,39	163,56	160,3	155,08
C5	17.24	161,27	171,15	166,17	161,41	162,19	172,04	167,06	162,36
C6	82.82	96,72	112,85	100,48	97,9	94,66	110,94	98,45	95,87
C7	68.87	113,16	129,73	114,93	114,89	113,92	130,55	115,6	115,66
RMN ¹ H									
H1	1.59	27,04	26,72	26,88	26,74	26,67	26,37	26,51	26,39
H3 α	2.23	29,65	29,37	29,55	29,25	29,45	29,18	29,35	29,06
H3 β	2.23	29,65	29,37	29,55	29,25	29,45	29,18	29,35	29,06
H4 α	1.82	29,98	29,77	29,88	29,75	30,07	29,86	29,97	29,83
H4 β	1.83	29,98	29,77	29,88	29,75	30,07	29,87	29,97	29,83
H5 α	5.24	29,89	29,67	29,81	29,58	29,79	29,57	29,69	29,48
H5 β	5.24	29,89	29,67	29,81	29,58	29,79	29,57	29,69	29,48
H7	2.01	30,4	30,21	30,26	30,29	30,24	30,05	30,09	30,14

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 14

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	53.75	133,1	143,74	136,25	136,31	131,14	142	134,39	134,3
C2	194.66	-16,07	0,37	-10,74	-8,39	-20,12	-3,29	-14,72	-11,99
C3	39.78	136,68	147,38	142,13	135,95	136,76	147,51	142,21	135,97
C4	23.88	155,34	164,11	161,12	155,85	155,37	164,17	161,18	155,87
C5	32.72	149,33	159,83	154,87	149,2	149,7	160,19	155,22	149,55

C6	137,28	34,78	50,96	40	37,73	33,34	49,69	38,62	36,3
C7	114,53	62,15	77,6	65,51	64,56	62,96	78,38	66,22	65,29
RMN ¹ H									
H1	1.59	27,03	26,7	26,87	26,73	26,66	26,35	26,5	26,37
H3 α	4.87	29,6	29,33	29,51	29,2	29,42	29,16	29,32	29,04
H3 β	4.87	29,6	29,33	29,51	29,2	29,42	29,16	29,32	29,04
H4 α	1.95	30,12	29,87	30,02	29,87	30,18	29,94	30,09	29,93
H4 β	1.95	30,12	29,87	30,02	29,87	30,18	29,94	30,09	29,93
H5 α	2.19	29,79	29,56	29,7	29,49	29,72	29,49	29,63	29,43
H5 β	2.19	29,79	29,56	29,7	29,49	29,72	29,49	29,63	29,43
H6	5.82	25,78	25,52	25,62	25,47	25,69	25,44	25,53	25,38
H7 α	5.21	26,56	26,23	26,37	26,27	26,55	26,22	26,35	26,25
H7 β	5.21	26,59	26,35	26,42	26,32	26,55	26,31	26,36	26,27
Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).									

Diazocetona 15

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	54,68	132,55	143,34	135,75	135,65	130,61	141,61	133,9	133,63		
C2	193,21	-13,87	2,22	-8,56	-6,17	-17,84	-1,35	-12,47	-9,68		
C3	37,75	138,82	149,68	144,16	138,39	139,13	150,06	144,43	138,62		
C4	27,55	150,16	159,82	156,26	150,76	149,94	159,63	156,06	150,53		
C5	33,07	133,27	143,55	138,78	134,02	131,6	141,87	137,15	132,59		
RMN ¹ H											
H1		27,04	26,72	26,89	26,74	26,67	26,37	26,51	26,38		
H3 α	2,15	29,69	29,39	29,59	29,29	29,47	29,19	29,37	29,09		
H3 β	2,48	29,69	29,39	29,59	29,29	29,47	29,19	29,37	29,09		
H4 α	2,48	29,76	29,53	29,66	29,55	29,82	29,6	29,73	29,61		
H4 β	3,42	29,76	29,53	29,66	29,55	29,82	29,6	29,72	29,61		
H5 α	3,43	28,57	28,39	28,5	28,28	28,37	28,18	28,29	28,09		
H5 β	5,27	28,57	28,39	28,5	28,28	28,37	28,18	28,29	28,09		
Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).											

Diazocetona 16

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	55,4	133,19	143,65	136,33	136,36	131,27	141,94	134,5	134,39
C2	195,8	-16,01	0,47	-10,69	-8,34	-20,2	-3,31	-14,81	-12,07
C3	29,2	136,17	146,94	141,61	135,46	136,18	147,02	141,62	135,39
C4	25,2	154,24	163,71	160,02	154,63	154,25	163,73	160,07	154,63
C5	41,3	147,82	158,68	153,91	148,34	148,71	159,54	154,76	149,22
C6	25,2	154,24	163,71	160,02	154,63	154,25	163,73	160,07	154,63
C7	29,2	136,17	146,94	141,61	135,46	136,18	147,02	141,62	135,39
C8	195,8	-16,01	0,47	-10,69	-8,34	-20,2	-3,31	-14,81	-12,07
C9	55,4	133,19	143,65	136,33	136,36	131,27	141,94	134,5	134,39

RMN ¹H

H1	1,37	27,06	26,73	26,91	26,77	26,69	26,37	26,53	26,41
H3 α	5,27	29,58	29,32	29,49	29,17	29,4	29,15	29,3	29
H3 β	5,27	29,58	29,32	29,49	29,17	29,4	29,15	29,3	29
H4 α	2,31	30,25	30,03	30,16	30,01	30,34	30,12	30,26	30,1
H4 β	2,31	30,25	30,03	30,16	30,01	30,34	30,12	30,26	30,1
H5 α	1,65	30,98	30,73	30,91	30,7	30,89	30,64	30,81	30,62
H5 β	1,65	30,98	30,73	30,91	30,7	30,89	30,64	30,81	30,62
H6 α	2,31	30,25	30,03	30,16	30,01	30,34	30,12	30,26	30,1
H6 β	2,31	30,25	30,03	30,16	30,01	30,34	30,12	30,26	30,1
H7 α	5,27	29,58	29,32	29,49	29,17	29,4	29,15	29,3	29
H7 β	5,27	29,58	29,32	29,49	29,17	29,4	29,15	29,3	29
H9	1,37	27,06	26,73	26,91	26,77	26,69	26,37	26,53	26,41

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 17

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	54,6	133,92	144,35	137,17	136,94	131,38	142,1	134,72	134,28
C2	187,3	-8,4	7,03	-3,13	-0,92	-11,63	4,13	-6,34	-3,69
C3	44,6	135,35	145,76	139,91	135,64	135,2	145,64	139,78	135,47
C4	168	8,7	23,04	14,03	13,28	7	21,5	12,4	11,88

C5	132,4	43,97	57,83	49,19	48,47	44,57	58,45	49,84	48,88
C6	124,1	55,1	70,67	59,22	59,33	54,63	70,27	58,73	58,84
C7	134,7	44,73	61,5	49,2	48,39	43,17	60,05	47,61	46,86
C8	134,7	44,73	61,5	49,21	48,39	41,17	60,04	47,62	46,86
C9	124,1	55,1	70,66	59,22	59,33	54,63	70,27	58,73	58,84
C10	132,4	43,98	57,82	49,2	48,47	44,56	58,44	49,85	48,89
C11	168	8,68	23,02	14,02	13,26	7,02	21,48	12,38	11,86
RMN ¹ H									
H1	5,44	26,92	26,58	26,77	26,65	26,52	26,2	26,36	26,25
H3 α	4,46	27,53	27,24	27,39	27,22	27,38	27,1	27,24	27,08
H3 β	4,46	27,53	27,24	27,4	27,22	27,38	27,11	27,25	27,08
H6	7,89	23,83	23,58	23,63	23,68	23,76	23,51	23,55	23,61
H7	7,78	24,06	23,81	23,85	23,83	23,87	23,62	23,65	23,65
H8	7,79	24,06	23,81	23,85	23,83	23,87	23,62	23,65	23,65
H9	7,9	23,83	23,58	23,63	23,68	23,76	23,51	23,55	23,61

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Diazocetona 18

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	55,25	132,01	143,07	135,2	135,07	129,89	141,2	133,18	132,88		
C2	191,26	-13,96	2,41	-8,7	-6,2	-17,36	-0,66	-12,02	-9,16		
C3	38,53	139,93	150,76	145,1	139,66	139,96	150,83	145,14	139,69		
C4	38,53	146,92	156,79	151,74	147,49	146,85	156,7	151,69	147,38		
C5	167,97	8,34	21,77	13,66	12,86	6,73	20,31	12,1	11,55		
C6	131,96	44,36	57,51	49,5	48,84	44,79	57,98	49,99	49,1		
C7	123,27	55,25	71,56	59,36	59,49	54,81	71,2	58,91	59,03		
C8	133,99	44,47	60,9	48,97	48,11	43,04	59,57	47,5	46,7		
C9	133,99	44,47	60,9	48,97	48,11	43,04	59,57	47,5	46,7		
C10	123,27	55,25	71,56	59,36	59,49	54,81	71,2	58,91	59,03		
C11	131,96	44,36	57,51	49,5	48,84	44,79	57,98	49,99	49,11		
C12	167,97	8,34	21,77	13,66	12,86	6,73	20,31	12,1	11,54		
RMN ¹ H											
H1	2,72	27	26,72	26,83	26,7	26,62	26,36	26,46	26,34		
H3 α	3,97	29,28	29,07	29,17	28,91	29,14	28,93	29,02	28,78		

H3 β	3,98	29,28	29,07	29,17	28,91	29,14	28,93	29,02	28,78
H4 α	5,29	27,87	27,62	27,75	27,67	27,94	27,69	27,81	27,73
H4 β	5,29	27,87	27,62	27,75	27,67	27,93	27,69	27,81	27,73
H7	7,79	23,86	23,56	23,66	23,71	23,79	23,5	23,59	23,64
H8	7,68	24,1	23,9	23,88	23,87	23,92	23,72	23,69	23,7
H9	7,68	24,1	23,9	23,88	23,87	23,92	23,72	23,69	23,7
H10	7,8	23,86	23,56	23,66	23,71	23,79	23,5	23,59	23,64

Fonte dos dados experimentais: Ren (2010).

Diazocetona 19

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	Teórico B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	Teórico mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	Teórico PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)
C1	54,2	135,33	143,91	138,47	138,56	132,68	143,27	135,95	135,79
C2	194,4	-9,62	10,4	-4,49	-2,71	-14,38	1,91	-9,17	-6,83
C3	74	104,04	117,58	109,75	103,13	104,14	116,68	109,81	103,18
C4	74,2	103,49	116,28	109,68	102,91	104,34	116,02	110,48	103,78
C5	137,4	38,85	55,95	44,52	43,23	38,35	53,58	44,03	42,73
C6	128,2	47,1	63,71	51,43	50,71	47,02	63,45	51,33	50,6
C7	129	49,33	66,02	53,84	52,77	48,98	64,74	53,46	52,38
C8	128,6	48,93	66,23	53,45	52,57	48,69	64,1	53,17	52,27
C9	129	49,54	66,02	54,02	52,98	49,23	65,59	53,67	52,63
C10	128,2	46,32	63,6	50,81	49,92	46,28	62,66	50,75	49,84

RMN ¹H

H1		27,15	27,2	27	26,86	26,74	26,4	26,58	26,46
H3 α	4,59	27,65	27,76	27,54	27,19	27,4	27,15	27,35	27
H3 β	4,59	27,61	27,72	27,57	27,14	27,43	27,17	27,32	26,96
H4 α	4,06	27,63	27,61	27,54	27,26	27,51	27,28	27,37	27,14
H4 β	4,06	27,6	27,58	27,51	27,3	27,47	27,28	27,41	27,19
H6	5,82	24,32	24,28	24,1	24,07	24,21	23,94	23,98	23,96
H7	7,37	24,26	24,29	24,07	24	24,15	24	23,94	23,89
H8	7,37	24,27	24,28	24,07	24,02	24,16	24,08	23,95	23,91
H9	7,37	24,35	24,29	24,14	24,1	24,24	23,97	24,02	23,99
H10	5,82	24,27	24,27	24,06	24,02	24,16	23,93	23,95	23,92

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

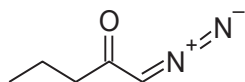
Diazacetona 20

RMN ¹³ C	Experimental (cloroformio)	Teórico		Teórico		Teórico		Teórico		Teórico	
		B3LYP 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP aug- cc-pVDZ (vácuo)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (vácuo)	B3LYP 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	B3LYP aug- cc-pVDZ (Cloroformio)	mPW1PW91 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)	PBE0 6- 311+G(2d,p) (Cloroformio)		
C1	55,94	131,89	142,72	135,06	134,92	129,77	140,83	133,04	132,73		
C2	192,6	-15,05	1,12	-9,71	-7,11	-18,24	-1,74	-12,83	-9,92		
C3	40,9	137,7	148,48	142,98	137,4	137,9	148,72	143,18	137,6		
C4	63,8	116,31	127,82	121,84	116,25	116,1	127,65	121,61	116,02		
C5	158,8	16,02	32,15	21,92	20,72	15,83	32,01	21,74	20,46		
C6	114,95	68,78	83,77	73,01	72,33	68,22	83,29	72,47	71,76		
C7	129,9	48,15	63,58	52,56	52,25	47,8	63,34	52,18	51,91		
C8	121,5	58,07	73,37	62,58	61,68	58,12	73,5	62,59	61,78		
C9	129,9	48,42	65,07	52,82	52,73	48,28	65,02	52,65	52,6		
C10	114,95	60,82	77,2	65,32	64,69	61,07	77,47	65,56	64,87		
RMN ¹ H											
H1	2,8	26,9	26,57	26,74	26,59	26,53	26,22	26,37	26,24		
H3 α	4,29	28,94	28,67	28,83	28,55	28,79	28,53	28,67	28,41		
H3 β	4,29	28,94	28,67	28,83	28,55	28,79	28,53	28,67	28,41		
H4 α	5,43	27,69	27,44	27,59	27,4	27,66	27,43	27,56	27,38		
H4 β	5,43	27,69	27,44	27,59	27,4	27,66	27,43	27,56	27,38		
H6	6,97	24,88	24,71	24,69	24,67	24,75	24,58	24,55	24,54		
H7	7,31	24,32	24,19	24,11	24,09	24,2	24,07	23,99	23,99		
H8	6,97	24,73	24,6	24,53	24,49	24,64	24,51	24,44	24,41		
H9	7,31	24,46	24,16	24,25	24,25	24,35	24,05	24,14	24,15		
H10	6,97	24,72	24,56	24,55	24,54	24,66	24,49	24,47	24,47		

Fonte dos dados experimentais: Pace (2010).

Fonte: O autor (2019)

APÊNDICE 3- COORDENADAS CARTESIANAS DOS NÚCLEOS DOS ÁTOMOS DAS DIAZOCETONAS OTIMIZADAS UTILIZANDO A TEORIA DFT, O MÉTODO B3LYP E O CONJUNTO DE BASE B3LYP 6-311G+(d,p), EM DIFERENTES TIPOS DE SOLVATAÇÃO.

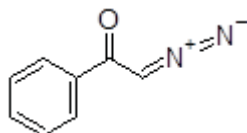


Diazocetona Alifática (vácuo)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	3.58997700	-0.26075800	0.00011200
C	2.23080400	0.44415800	-0.00008600
C	1.06338700	-0.54178900	0.00010600
C	-0.30860300	0.12453700	-0.00004800
C	-1.43501600	-0.81227500	0.00001400
O	-0.46076500	1.33405400	-0.00008800
N	-2.64799300	-0.31686300	-0.00001800
N	-3.66077300	0.17845700	-0.00005200
H	-1.35416200	-1.88870300	0.00008600
H	4.40730300	0.46506200	-0.00003100
H	3.71217100	-0.89559800	0.88368800
H	3.71222100	-0.89600100	-0.88316800
H	2.14651300	1.09838500	-0.87231900
H	2.14646200	1.09878400	0.87184100
H	1.11683300	-1.20418300	0.87434400
H	1.11686000	-1.20456800	-0.87383500

Diazocetona Alifática (clorofórmio)

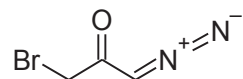
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	3.58751800	-0.26800300	0.00010700
C	2.23271000	0.44582400	-0.00007800
C	1.06138200	-0.53515100	0.00011600
C	-0.30972400	0.12602200	-0.00004000
C	-1.42983200	-0.80942500	0.00001800
O	-0.46551200	1.34136300	-0.00009200
N	-2.64399900	-0.31777000	-0.00002500
N	-3.66088900	0.16804600	-0.00006700
H	-1.34589500	-1.88576200	0.00009600
H	4.40919100	0.45299400	-0.00003800
H	3.70323400	-0.90338200	0.88393600
H	3.70327000	-0.90377700	-0.88343300
H	2.15562000	1.09884900	-0.87421800
H	2.15558700	1.09924100	0.87376500
H	1.11248400	-1.19810400	0.87342400
H	1.11251300	-1.19849400	-0.87289100


Diazocetona Aromática (vacuo)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.00000000	0.53482800	0.00000000
C	-0.57905500	-0.84902600	0.00000000
C	0.35074400	-1.96969900	0.00000000
O	-1.79698100	-1.02941200	0.00000000
N	-0.16943900	-3.17384200	0.00000000
N	-0.66354100	-4.18546900	0.00000000
C	-0.89890900	1.61126800	0.00000000
C	-0.43409100	2.92131200	0.00000000
C	0.93825600	3.17614400	0.00000000
C	1.84120500	2.11374800	0.00000000
C	1.37650400	0.80089800	0.00000000
H	1.42724200	-1.92958000	0.00000000
H	-1.96036200	1.39861000	0.00000000
H	-1.13955700	3.74435800	0.00000000
H	1.30217700	4.19737900	0.00000000
H	2.90785300	2.30609400	0.00000000
H	2.10143900	-0.00322100	0.00000000

Diazocetona Aromática (clorofórmio)

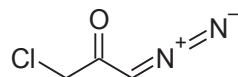
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.00000000	0.53482800	0.00000000
C	-0.57905500	-0.84902600	0.00000000
C	0.35074400	-1.96969900	0.00000000
O	-1.79698100	-1.02941200	0.00000000
N	-0.16943900	-3.17384200	0.00000000
N	-0.66354100	-4.18546900	0.00000000
C	-0.89890900	1.61126800	0.00000000
C	-0.43409100	2.92131200	0.00000000
C	0.93825600	3.17614400	0.00000000
C	1.84120500	2.11374800	0.00000000
C	1.37650400	0.80089800	0.00000000
H	1.42724200	-1.92958000	0.00000000
H	-1.96036200	1.39861000	0.00000000
H	-1.13955700	3.74435800	0.00000000
H	1.30217700	4.19737900	0.00000000
H	2.90785300	2.30609400	0.00000000
H	2.10143900	-0.00322100	0.00000000

**Diazocetona 1 (vácuo)**

tomo	Coordenadas cartesianas ()		
	X	Y	Z
C	-0.43033200	0.90272200	0.00030400
C	0.81830600	0.01555800	0.00039100
C	2.04990100	0.80297000	0.00015300
O	0.79653600	-1.19629100	0.00025500
N	3.18874300	0.15111000	0.00002700
N	4.13207900	-0.46348600	-0.00007000
H	2.11397800	1.88060300	0.00005600
Br	-2.09956300	-0.10075300	-0.00022200
H	-0.43743700	1.53740900	0.88649600
H	-0.43710300	1.53779000	-0.88561700

Diazocetona 1 (clorofórmio)

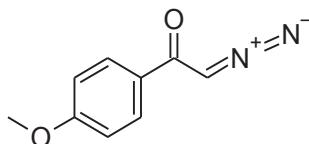
tomo	Coordenadas cartesianas ()		
	X	Y	Z
C	-0.42397200	0.90433100	0.00037400
C	0.82140800	0.01672900	0.00042000
C	2.04633200	0.79869900	0.00013900
O	0.79402500	-1.20167200	0.00040200
N	3.18595800	0.14744300	0.00006200
N	4.13513900	-0.45621700	0.00000600
H	2.10990800	1.87633500	-0.00003100
Br	-2.10008900	-0.09985800	-0.00029700
H	-0.43484600	1.53720600	0.88675400
H	-0.43445300	1.53774900	-0.88562100

**Diazocetona 2 (vácuo)**

tomo	Coordenadas cartesianas ()		
	X	Y	Z
C	-1.13231900	0.81374900	-0.00007400
C	0.14998600	-0.02805100	-0.00083000
C	1.35334700	0.80032900	-0.00021400
O	0.16492800	-1.23974700	-0.00042300
N	2.51383500	0.18854400	0.00008700
N	3.47735600	-0.39392700	0.00030300
H	1.37969200	1.87964500	0.00006800
Cl	-2.62117000	-0.17303400	0.00042300
H	-1.15143400	1.45056500	0.88574000
H	-1.15220700	1.45086000	-0.88564800

Diazocetona 2 (clorofórmio)

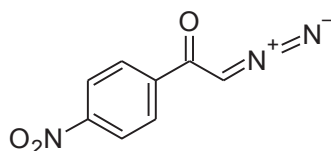
tomo	Coordenadas cartesianas ()		
	X	Y	Z
C	-1.12615900	0.81913300	0.00020200
C	0.15246600	-0.02352400	0.00030700
C	1.35070300	0.79694500	0.00009500
O	0.15989500	-1.24203500	0.00013500
N	2.51076500	0.18316700	-0.00004400
N	3.47839200	-0.39042200	-0.00015400
H	1.37804500	1.87622900	0.00002300
Cl	-2.62008400	-0.17364600	-0.00023300
H	-1.15111400	1.45358000	0.88624500
H	-1.15080900	1.45389900	-0.88562300

**Diazocetona 3 (vacuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.38836300	0.09678500	-0.00004100
C	-1.84917000	0.41018800	-0.00008700
C	-2.78326100	-0.71726200	-0.00000700
O	-2.25671300	1.56693300	-0.00014200
N	-4.06181000	-0.43023500	0.00003600
N	-5.14705100	-0.12531200	0.00018900
C	0.50313100	1.17458700	0.00002500
C	1.87942500	0.97978500	0.00006600
C	2.39300300	-0.32276600	0.00002900
C	1.51295900	-1.41388200	-0.00003700
C	0.14491500	-1.20290700	-0.00006500
H	-2.54263600	-1.76724800	-0.00030700
O	3.71551100	-0.63064900	0.00006300
C	4.66929800	0.42721700	0.00001100
H	0.09311700	2.17693500	0.00004200
H	2.53631900	1.83894600	0.00013000
H	1.92749200	-2.41447900	-0.00006200
H	-0.50264200	-2.07104700	-0.00009800
H	5.64472700	-0.05554100	-0.00005900
H	4.57176300	1.05027500	-0.89476800
H	4.57188500	1.05025700	0.89481500

Diazocetona 3 (clorofórmio)

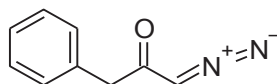
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.39018500	0.10231700	-0.00018900
C	1.84885300	0.41116000	-0.00026000
C	2.77772300	-0.71353000	0.00067000
O	2.26093500	1.57333800	-0.00091400
N	4.05714100	-0.43018500	0.00049000
N	5.14470300	-0.13576800	0.00037200
C	-0.50663500	1.17760800	0.00010200
C	-1.88210800	0.97955300	0.00010800
C	-2.39183900	-0.32550300	-0.00019800
C	-1.50692900	-1.41426800	-0.00051700
C	-0.13955500	-1.20028400	-0.00050000
H	2.53693800	-1.76367400	0.00126900
O	-3.71177200	-0.63498700	-0.00027200
C	-4.67235000	0.42514000	0.00078200
H	-0.10734400	2.18399400	0.00031300
H	-2.54169300	1.83624200	0.00031100
H	-1.91449000	-2.41785300	-0.00078200
H	0.50878800	-2.06727700	-0.00079800
H	-5.64549700	-0.06095000	0.00123400
H	-4.57288300	1.04525200	0.89594600
H	-4.57408600	1.04595900	-0.89402800

**Diazocetona 4 (vacio)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.00000000	0.66702400	0.00000000
C	-0.20290400	2.16144300	0.00000000
C	-1.57208100	2.65691800	0.00000000
O	0.75760600	2.91983400	0.00000000
N	-1.72893300	3.96166300	0.00000000
N	-1.80528700	5.08403700	0.00000000
C	1.32398200	0.20851700	0.00000000
C	1.60493500	-1.15066500	0.00000000
C	0.54308600	-2.04978700	0.00000000
C	-0.78142100	-1.62887000	0.00000000
C	-1.04622200	-0.26419300	0.00000000
H	-2.48152300	2.07987800	0.00000000
N	0.83068800	-3.50378500	0.00000000
O	2.00449100	-3.84850000	0.00000000
O	-0.12402100	-4.27003900	0.00000000
H	2.12161400	0.94004000	0.00000000
H	2.62111100	-1.52001200	0.00000000
H	-1.57706700	-2.36069400	0.00000000
H	-2.08026900	0.05470200	0.00000000

Diazocetona 4 (clorofórmio)

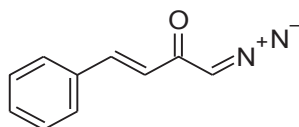
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.00000000	0.66847500	0.00000000
C	0.21370300	2.16116900	0.00000000
C	1.58051000	2.64319200	0.00000000
O	-0.74793200	2.92671600	0.00000000
N	1.75046800	3.94683400	0.00000000
N	1.84712300	5.06671500	0.00000000
C	-1.32594800	0.21508100	0.00000000
C	-1.61319800	-1.14230700	0.00000000
C	-0.55360400	-2.04513500	0.00000000
C	0.77333800	-1.62932500	0.00000000
C	1.04372400	-0.26611200	0.00000000
H	2.48606500	2.05988000	0.00000000
N	-0.84652000	-3.49263700	0.00000000
O	-2.02207200	-3.83985100	0.00000000
O	0.10159500	-4.27027200	0.00000000
H	-2.12485200	0.94436500	0.00000000
H	-2.63257500	-1.50138000	0.00000000
H	1.57090000	-2.35841300	0.00000000
H	2.07906900	0.04620100	0.00000000

**Diazocetona 5 (vacuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.27688200	1.55744200	0.00072100
C	-1.63670400	0.83431500	0.00034600
C	-1.61140500	-0.62151000	-0.00025000
O	-2.66969200	1.48343000	0.00044500
N	-2.76456600	-1.24745400	-0.00058300
N	-3.78553300	-1.72318800	-0.00087700
H	-0.72523700	-1.23585200	-0.00037000
C	0.97457600	0.71506500	0.00030100
C	1.56615000	0.30934600	1.20270800
C	2.71239500	-0.48339700	1.20463100
C	3.28867800	-0.88298000	-0.00028200
C	2.71304000	-0.48159100	-1.20488200
C	1.56678200	0.31116300	-1.20240500
H	-0.30109400	2.21595000	-0.87271700
H	-0.30107700	2.21500800	0.87488200
H	1.12732400	0.62114800	2.14529700
H	3.15819600	-0.78375300	2.14632900
H	4.18240200	-1.49654200	-0.00050000
H	3.15938400	-0.78043000	-2.14680700
H	1.12855500	0.62441200	-2.14478300

Diazocetona 5 (clorofórmio)

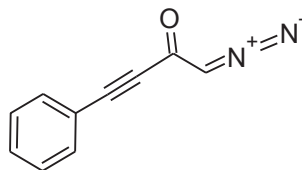
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.24982100	0.66119000	1.37120400
C	1.49862900	0.60570000	0.48915200
C	2.05600300	-0.72223600	0.29635100
O	1.97235900	1.61267400	-0.02489300
N	3.10425400	-0.84348900	-0.48301700
N	4.00502600	-0.88091700	-1.15744900
H	1.67308200	-1.63289300	0.73075800
C	-1.00191300	0.27245200	0.60374000
C	-1.49795300	1.10150500	-0.41056100
C	-2.64215600	0.74630100	-1.12130900
C	-3.30993300	-0.44393800	-0.82908000
C	-2.82559300	-1.27453300	0.17959100
C	-1.67879300	-0.91750200	0.88966800
H	0.37702700	-0.00271700	2.22966200
H	0.17173000	1.68613200	1.73883800
H	-0.98567700	2.02891600	-0.64310400
H	-3.01472900	1.40046500	-1.90169600
H	-4.20172300	-0.71866700	-1.38090600
H	-3.33988200	-2.19894500	0.41789000
H	-1.31231800	-1.56648200	1.67843600

**Diazocetona 6 (vacuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.00000000	0.57833500	0.00000000
C	0.55743800	-0.64338800	0.00000000
C	2.03304900	-0.79269500	0.00000000
C	2.49272900	-2.18469900	0.00000000
O	2.80860300	0.15381000	0.00000000
N	3.78517500	-2.40005100	0.00000000
N	4.90694100	-2.51172900	0.00000000
H	1.86028700	-3.05898500	0.00000000
C	-1.42021500	0.92301800	0.00000000
C	-1.78177400	2.28039700	0.00000000
C	-3.11746600	2.66846100	0.00000000
C	-4.12217500	1.70444700	0.00000000
C	-3.78114100	0.35023900	0.00000000
C	-2.44850800	-0.03656500	0.00000000
H	0.69604100	1.41405300	0.00000000
H	-0.03972200	-1.54946600	0.00000000
H	-1.00014100	3.03249900	0.00000000
H	-3.37357500	3.72180800	0.00000000
H	-5.16439700	2.00264100	0.00000000
H	-4.56026700	-0.40370900	0.00000000
H	-2.20347400	-1.09215400	0.00000000

Diazocetona 6 (clorofórmio)

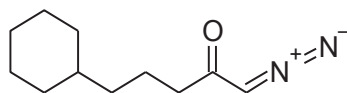
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.00000000	0.58670500	0.00000000
C	0.56545700	-0.63268100	0.00000000
C	2.03866400	-0.78065000	0.00000000
C	2.49736300	-2.16784000	0.00000000
O	2.81774100	0.17062000	0.00000000
N	3.79048600	-2.38226400	0.00000000
N	4.91094700	-2.49979400	0.00000000
H	1.86600100	-3.04311400	0.00000000
C	-1.42338300	0.91890800	0.00000000
C	-1.79562700	2.27425900	0.00000000
C	-3.13508000	2.65068500	0.00000000
C	-4.13149400	1.67704700	0.00000000
C	-3.77908600	0.32499600	0.00000000
C	-2.44289600	-0.05123000	0.00000000
H	0.68432000	1.43181800	0.00000000
H	-0.02668000	-1.54134700	0.00000000
H	-1.02073000	3.03319100	0.00000000
H	-3.40066700	3.70160000	0.00000000
H	-5.17620800	1.96617700	0.00000000
H	-4.55184900	-0.43529400	0.00000000
H	-2.18966400	-1.10477900	0.00000000

**Diazocetona 7 (vácuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.64517400	-0.67400200	0.00000000
C	-1.46587300	-1.86700600	0.00000000
C	-0.69841700	-3.10983900	0.00000000
O	-2.68720300	-1.82526900	0.00000000
N	-1.36969100	-4.23663700	0.00000000
N	-1.99924500	-5.17109700	0.00000000
H	0.37781100	-3.18076100	0.00000000
C	0.00000000	0.34947400	0.00000000
C	0.74260300	1.56318300	0.00000000
C	0.07403800	2.80060900	0.00000000
C	0.79852000	3.98581300	0.00000000
C	2.19276900	3.95670500	0.00000000
C	2.86436800	2.73455200	0.00000000
C	2.14860500	1.54402000	0.00000000
H	-1.00886000	2.81517600	0.00000000
H	0.27505200	4.93486900	0.00000000
H	2.75444600	4.88380000	0.00000000
H	3.94797600	2.71022400	0.00000000
H	2.66511500	0.59192100	0.00000000

Diazocetona 7 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.67535100	-0.64847100	0.00000000
C	-1.52914200	-1.81532500	0.00000000
C	-0.80654700	-3.07693800	0.00000000
O	-2.75426000	-1.72908800	0.00000000
N	-1.51570400	-4.18177000	0.00000000
N	-2.16809200	-5.09885600	0.00000000
H	0.26659400	-3.18686500	0.00000000
C	0.00000000	0.35622900	0.00000000
C	0.79017300	1.53941800	0.00000000
C	0.17248300	2.80369200	0.00000000
C	0.94647900	3.95755700	0.00000000
C	2.33883200	3.86891900	0.00000000
C	2.95949300	2.61932900	0.00000000
C	2.19482200	1.45926400	0.00000000
H	-0.90872600	2.86606700	0.00000000
H	0.46374700	4.92774400	0.00000000
H	2.93892300	4.77145200	0.00000000
H	4.04094100	2.54986000	0.00000000
H	2.67171600	0.48677800	0.00000000

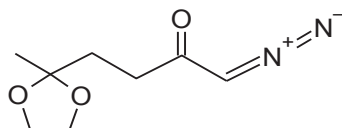
**Diazocetona 8 (vácuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.78787200	-0.05238600	1.15000300
C	0.40729100	-0.00573200	0.16383500
C	1.75311400	-0.03842500	0.88517600
C	2.95577200	0.00429300	-0.05248200
C	4.25300600	-0.03144400	0.62693100
O	2.85205600	0.06325200	-1.26578200
N	5.33485200	0.00197200	-0.11147900
N	6.22011300	0.03372800	-0.80892100
H	4.39984800	-0.08332000	1.69507100
C	-2.12796900	-0.02226600	0.48129300
C	-2.70015700	-1.27927400	-0.10529400
C	-4.23968000	-1.25722500	-0.17789600
C	-4.75301200	0.03692600	-0.82111500
C	-4.23351800	1.27151200	-0.07392000
C	-2.69392600	1.28041900	-0.00260000
H	-0.70054100	-0.96247200	1.75869900
H	-0.70170500	0.79758100	1.84048400
H	0.34885900	-0.84823900	-0.53060600
H	0.34747000	0.89740300	-0.44953900
H	1.83915600	-0.94159700	1.50360600
H	1.83908300	0.80505600	1.58286100
H	-2.31310600	-1.42053000	-1.13256000
H	-2.35959400	-2.15366600	0.46099400
H	-4.59714200	-2.12923500	-0.73531800
H	-4.64758100	-1.34094000	0.83680600
H	-4.42317200	0.07923600	-1.86790000
H	-5.84786500	0.04029200	-0.83966900
H	-4.58789800	2.18810100	-0.55676600
H	-4.63958200	1.27229100	0.94492800
H	-2.30782900	1.50033300	-1.01622200
H	-2.34790300	2.10539900	0.63059200

Diazocetona 8 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	0.78331100	-0.22801000	1.11033200
C	-0.40740700	-0.02911100	0.13678100
C	-1.75243100	-0.16726800	0.84686500
C	-2.96291100	0.03799200	-0.05376400
C	-4.24572200	-0.18933200	0.60320600
O	-2.87411000	0.37215400	-1.22930800
N	-5.33764200	-0.01868900	-0.10000100
N	-6.23720600	0.14417500	-0.75904800
H	-4.37755100	-0.48801400	1.63221000
C	2.12796200	-0.09848000	0.46286600
C	2.70160800	1.26174400	0.19320700
C	4.24202500	1.25846700	0.13692200
C	4.76678900	0.15429300	-0.78934900
C	4.24481100	-1.22242500	-0.35943100
C	2.70425800	-1.25042200	-0.30727400
H	0.69070700	0.50821000	1.91979600
H	0.68915500	-1.22003900	1.57162000

H	-0.34029800	0.95733100	-0.32980400
H	-0.34489300	-0.76042600	-0.67419900
H	-1.82899300	0.55640800	1.66905200
H	-1.84332800	-1.15419700	1.31730900
H	2.32791400	1.63739300	-0.77854100
H	2.34988800	1.97944300	0.94305000
H	4.60330200	2.23827100	-0.19236100
H	4.63711800	1.09720800	1.14738200
H	4.44527200	0.36012900	-1.81921000
H	5.86182100	0.15696500	-0.79724500
H	4.60684200	-1.99916800	-1.04102800
H	4.64158000	-1.46186100	0.63474900
H	2.32919700	-1.22663100	-1.34827600
H	2.35532800	-2.20134600	0.11114800

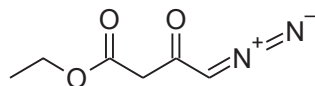
**Diazocetona 9 (vácuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	1.82030800	0.48390100	-0.16783800
C	0.43207600	0.04495300	-0.64996500
C	-0.71600900	0.55702800	0.21935300
C	-2.04657500	-0.12028300	-0.09457200
C	-3.22279600	0.60364000	0.38855800
O	-2.12772000	-1.18899900	-0.67658400
N	-4.39995000	0.05775200	0.20061600
N	-5.37727600	-0.46759600	0.00303500
H	-3.20954400	1.55491600	0.89807100
C	2.02820700	1.99243200	-0.12356600
O	2.78231800	-0.12057500	-1.04846200
C	3.72094000	-0.85250600	-0.26115700
C	2.91368200	-1.19834400	0.98309900
O	2.09303500	-0.04084000	1.14077300
H	0.30679100	0.37441100	-1.68552800
H	0.40889100	-1.04593600	-0.66923400
H	-0.49619200	0.35331000	1.27520900
H	-0.84035800	1.64118600	0.13410600
H	1.80532700	2.43211000	-1.09824100
H	1.38530100	2.45174200	0.63011000
H	3.06632300	2.20989100	0.13273600
H	4.04767000	-1.72132300	-0.83451800
H	4.59095500	-0.23067400	-0.01498200
H	3.51323400	-1.31610300	1.88644200
H	2.30214500	-2.09622900	0.83097400

Diazocetona 9 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	1.81800100	0.45242800	-0.16893600
C	0.43503100	-0.01462800	-0.63976600
C	-0.72047400	0.52695500	0.19862100
C	-2.07361800	-0.05056800	-0.19487000
C	-3.18391600	0.41068400	0.62993600
O	-2.22270000	-0.83372300	-1.12523000
N	-4.38430100	-0.03460100	0.35167100
N	-5.38992400	-0.45292100	0.06313500
H	-3.10473000	1.09353500	1.46232900
C	2.01363800	1.96317700	-0.17926300
O	2.78613500	-0.17819100	-1.02744200
C	3.75578700	-0.83817300	-0.20697300
C	2.95737100	-1.16400500	1.04566400
O	2.09562800	-0.02625500	1.15816500
H	0.31426400	0.27374700	-1.68706200
H	0.42819900	-1.10674000	-0.61537800
H	-0.55481700	0.31286400	1.26037700
H	-0.79743200	1.61733500	0.12001900
H	1.77449100	2.36811100	-1.16509800
H	1.37467900	2.44421300	0.56385800
H	3.05285700	2.19811200	0.05728100
H	4.11925800	-1.71559200	-0.74240200

H	4.59607100	-0.16960900	0.01429000
H	3.55860000	-1.22852000	1.95259100
H	2.37471900	-2.08467400	0.92513200

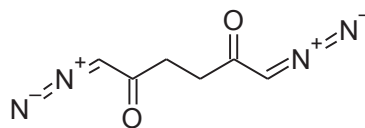


Diazocetona 10 (vácuo)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.13149700	-0.55756600	0.00006600
C	-1.52078000	0.08561400	0.00017800
C	-2.59019500	-0.92035900	-0.00002400
O	-1.74166800	1.27745300	0.00040700
N	-3.82855700	-0.49192400	0.00011400
N	-4.86695400	-0.05425300	0.00024900
H	-2.45258200	-1.99108200	-0.00027100
C	1.08768200	0.35076000	-0.00057900
O	2.19417000	-0.43490500	-0.00032100
O	1.12218600	1.54932800	-0.00029300
C	3.47051300	0.25474400	-0.00018200
C	4.56086500	-0.79660300	0.00025100
H	-0.05091600	-1.22033700	0.86855400
H	-0.05129200	-1.22104400	-0.86790500
H	3.51868200	0.89668000	-0.88263100
H	3.51831400	0.89702900	0.88203300
H	5.53958700	-0.30947400	0.00035700
H	4.49469700	-1.43135900	0.88681300
H	4.49506200	-1.43171300	-0.88608300

Diazocetona 10 (clorofórmio)

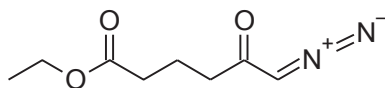
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.13302100	-0.55130200	0.00016900
C	-1.52297800	0.08491900	0.00013200
C	-2.58378300	-0.91743800	-0.00002000
O	-1.74784900	1.28338100	0.00022200
N	-3.82377500	-0.49278200	0.00000800
N	-4.86669800	-0.06838700	0.00004200
H	-2.44418500	-1.98797200	-0.00013200
C	1.08805300	0.35145800	-0.00035600
O	2.18995100	-0.42744600	-0.00021300
O	1.12385200	1.55557200	-0.00011400
C	3.47634900	0.25287300	-0.00016100
C	4.55682900	-0.80751600	0.00016000
H	-0.05431500	-1.21452900	0.86807700
H	-0.05452300	-1.21525000	-0.86719400
H	3.52884200	0.89077800	-0.88455600
H	3.52861900	0.89109400	0.88401900
H	5.53750700	-0.32501300	0.00019100
H	4.48740900	-1.44030700	0.88783000
H	4.48762200	-1.44063100	-0.88729500

**Diazocetona 11 (vácuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.56864100	-0.50608300	0.00010800
C	-1.94127100	0.15412200	-0.00010200
C	-3.05962600	-0.78631400	-0.00004500
O	-2.09623900	1.36513900	0.00001000
N	-4.27558000	-0.29607600	0.00000300
N	-5.29233400	0.18965600	0.00003000
H	-2.97305400	-1.86232900	-0.00002700
C	0.56864100	0.50608400	-0.00010200
C	1.94127200	-0.15412100	0.00012800
C	3.05962700	0.78631500	0.00002600
O	2.09624000	-1.36513800	0.00002900
N	4.27558100	0.29607800	-0.00002700
N	5.29233100	-0.18966100	-0.00005500
H	2.97305500	1.86233000	-0.00002000
H	-0.49445100	-1.16759200	0.86963600
H	-0.49438100	-1.16805900	-0.86905000
H	0.49445800	1.16758600	-0.86963600
H	0.49437500	1.16806600	0.86905100

Diazocetona 11 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-0.57168300	0.50230500	-0.00014500
C	-1.94342000	-0.15647300	-0.00010700
C	-3.05674300	0.78213700	-0.00001600
O	-2.09978600	-1.37254000	-0.00004800
N	-4.27389800	0.29510000	0.00003800
N	-5.29463300	-0.18103000	0.00008100
H	-2.96833900	1.85815600	0.00000300
C	0.57168300	-0.50230400	0.00016300
C	1.94342000	0.15647400	0.00011800
C	3.05674300	-0.78213700	0.00002400
O	2.09978500	1.37254100	0.00003900
N	4.27389800	-0.29510000	-0.00004500
N	5.29463500	0.18102600	-0.00010100
H	2.96833700	-1.85815600	0.00001300
H	-0.50637800	1.16311200	-0.87068500
H	-0.50648200	1.16353900	0.87007400
H	0.50638100	-1.16310800	0.87070500
H	0.50647900	-1.16354100	-0.87005400

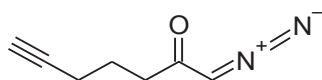
**Diazocetona 12 (vcuo)**

tomo	Coordenadas cartesianas ()		
	X	Y	Z
C	-1.44006600	-0.71390100	0.00025500
C	-2.77857700	0.01954900	0.00012200
C	-3.94826600	-0.86128500	-0.00005900
O	-2.86959400	1.23444300	0.00005700
N	-5.13576100	-0.30677100	-0.00020200
N	-6.12364000	0.23597800	-0.00031800
H	-3.92115600	-1.94039600	-0.00008300
C	-0.23144700	0.22100900	0.00001100
C	1.08219400	-0.56089700	0.00023700
C	2.31132000	0.32538400	0.00003600
O	3.43838900	-0.42031500	0.00000900
O	2.31110400	1.53164000	-0.00008300
C	4.69419500	0.30477100	-0.00014100
C	5.81391000	-0.71532900	0.00001600
H	-1.42070900	-1.37752700	0.87478500
H	-1.42072800	-1.37798000	-0.87393000
H	-0.27359900	0.87994800	-0.86960400
H	-0.27361800	0.88042800	0.86925700
H	1.15413400	-1.22063000	0.87259200
H	1.15416900	-1.22111300	-0.87174600
H	4.72470700	0.94804100	-0.88254900
H	4.72474000	0.94835600	0.88203500
H	6.77898600	-0.20148900	-0.00010600
H	5.76508000	-1.35185500	0.88643900
H	5.76503100	-1.35218400	-0.88617000

Diazocetona 12 (clorofórmio)

tomo	Coordenadas cartesianas ()		
	X	Y	Z
C	-1.43970500	-0.69808300	0.00009400
C	-2.78106500	0.02371600	-0.00006900
C	-3.93895400	-0.86255400	0.00000600
O	-2.88146300	1.24432600	-0.00001800
N	-5.13154800	-0.31980200	0.00003700
N	-6.12809000	0.20582900	0.00005100
H	-3.90176700	-1.94149000	0.00005200
C	-0.23300300	0.23899200	-0.00009000
C	1.07915100	-0.54531800	0.00013500
C	2.31333200	0.33103900	-0.00003700
O	3.43341200	-0.41624200	-0.00001100
O	2.32070300	1.54171900	-0.00016600
C	4.70245200	0.29354900	-0.00011600
C	5.80835000	-0.74056300	0.00011700
H	-1.41806900	-1.36169100	0.87372400
H	-1.41805100	-1.36207600	-0.87323800
H	-0.27413700	0.89412100	-0.87301400
H	-0.27418900	0.89453200	0.87252100
H	1.14624400	-1.20427000	0.87289700
H	1.14629400	-1.20471700	-0.87228200
H	4.74078200	0.93290100	-0.88438900
H	4.74073600	0.93325500	0.88390200
H	6.77766500	-0.23543700	0.00003100

H	5.75367400	-1.37501500	0.88768600
H	5.75370800	-1.37538400	-0.88719000

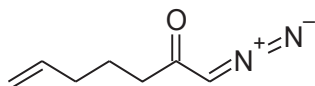


Diazocetona 13 (vácuo)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-2.62875600	0.76559600	0.00019000
C	-1.35003500	-0.09521000	-0.00001000
C	-0.08750800	0.76408200	0.00012200
C	1.19855400	-0.05859400	0.00001400
C	2.42581500	0.74101100	-0.00009300
O	1.20467000	-1.27526100	0.00011600
N	3.57073200	0.10263700	-0.00010500
N	4.51546200	-0.51168400	-0.00011600
H	2.47481900	1.81912200	-0.00015800
C	-3.85413400	-0.02871200	0.00000300
C	-4.85121600	-0.69895000	-0.00017700
H	-2.63092100	1.42436100	0.87721900
H	-2.63092300	1.42476300	-0.87653800
H	-1.34953600	-0.75169000	-0.87279700
H	-1.34948600	-0.75203200	0.87251700
H	-0.06820700	1.42699200	0.87504900
H	-0.06820300	1.42727400	-0.87458800
H	-5.73458500	-1.28871400	-0.00038200

Diazocetona 13 (clorofórmio)

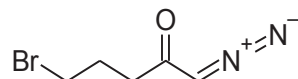
Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-2.62478800	0.76557800	0.00016000
C	-1.35032600	-0.10187200	-0.00001000
C	-0.08659200	0.75502000	0.00013300
C	1.19973700	-0.06254900	0.00001500
C	2.41980300	0.73879600	-0.00006400
O	1.20980000	-1.28436900	0.00007300
N	3.56765500	0.10630000	-0.00009600
N	4.51942400	-0.49626600	-0.00012700
H	2.46374600	1.81717900	-0.00009300
C	-3.85454500	-0.02381400	0.00000100
C	-4.85633400	-0.68937600	-0.00014000
H	-2.62352800	1.42340800	0.87708600
H	-2.62352700	1.42375500	-0.87650600
H	-1.35425100	-0.75571800	-0.87514600
H	-1.35423100	-0.75603800	0.87488400
H	-0.06682200	1.41774700	0.87433100
H	-0.06681800	1.41805300	-0.87382900
H	-5.74425200	-1.27438000	-0.00031600

**Diazocetona 14 (v\u00e1cuo)**

\u00c1tomo	Coordenadas cartesianas (\u00c5)		
	X	Y	Z
C	2.51534700	-0.50029100	0.00039500
C	1.18895500	0.26904900	0.00012600
C	-0.02504000	-0.65685400	0.00036700
C	-1.35963700	0.08236100	0.00020300
C	-2.53427600	-0.79146200	-0.00007700
O	-1.44496300	1.29838900	0.00004000
N	-3.71880500	-0.23055800	-0.00034000
N	-4.70274100	0.31938200	-0.00055200
H	-2.51278100	-1.87071200	-0.00008600
C	3.72749500	0.40652100	0.00016400
C	4.99432100	-0.00178800	-0.00040600
H	2.55580900	-1.16018600	0.87616600
H	2.55587200	-1.16073000	-0.87495900
H	1.14091800	0.92666100	-0.87314200
H	1.14086100	0.92718000	0.87299700
H	-0.00653300	-1.32056000	0.87482900
H	-0.00652100	-1.32105000	-0.87372200
H	3.52494800	1.47635100	0.00051700
H	5.81643600	0.70480500	-0.00050700
H	5.25852100	-1.05585200	-0.00079700

Diazocetona 14 (clorof\u00f3rmio)

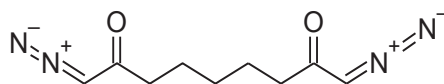
\u00c1tomo	Coordenadas cartesianas (\u00c5)		
	X	Y	Z
C	2.51230300	-0.49770700	0.00039700
C	1.19068500	0.28042000	0.00003000
C	-0.02540700	-0.64245200	0.00020700
C	-1.36151400	0.08802700	-0.00006400
C	-2.52655200	-0.78933900	-0.00004100
O	-1.45465400	1.30971100	-0.00012600
N	-3.71478000	-0.23751300	-0.00014800
N	-4.70668000	0.29711600	-0.00025300
H	-2.49727600	-1.86851400	0.00007100
C	3.73052800	0.40085500	0.00023400
C	4.99583600	-0.01584700	-0.00033500
H	2.54717000	-1.15772700	0.87580200
H	2.54734700	-1.15830400	-0.87456100
H	1.14992000	0.93622700	-0.87521100
H	1.14976100	0.93677000	0.87485400
H	-0.00776800	-1.30659400	0.87372200
H	-0.00766400	-1.30709200	-0.87292200
H	3.53583700	1.47240200	0.00064700
H	5.82236600	0.68609900	-0.00037500
H	5.25248100	-1.07191900	-0.00078400

**Diazocetona 15 (vácuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-1.61627500	0.85134500	0.00017400
C	-0.38513100	-0.03953900	0.00001600
C	0.89186400	0.80657500	0.00027500
C	2.16629300	-0.03656700	0.00021700
C	3.40267300	0.74338000	0.00005900
O	2.15179400	-1.25461700	0.00021300
N	4.54058800	0.09109100	-0.00001300
N	5.48016100	-0.53044700	-0.00006700
H	3.46601200	1.82094900	-0.00000300
Br	-3.29386900	-0.20463100	-0.00019400
H	-1.67894300	1.47684200	0.88907400
H	-1.67884300	1.47729800	-0.88841200
H	-0.39294300	-0.69296300	-0.87466400
H	-0.39301400	-0.69338000	0.87438100
H	0.92344400	1.46712400	0.87605500
H	0.92355900	1.46750100	-0.87521500

Diazocetona 15 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-1.60724300	0.85224300	0.00017100
C	-0.38482700	-0.04892200	0.00003800
C	0.89397800	0.79399200	0.00029700
C	2.16867700	-0.04311200	0.00020800
C	3.39625000	0.74027600	0.00006700
O	2.15970600	-1.26733500	0.00020000
N	4.53851300	0.09676700	-0.00001400
N	5.48730600	-0.50993100	-0.00008100
H	3.45147700	1.81836200	0.00002300
Br	-3.29785500	-0.20042300	-0.00019900
H	-1.67170700	1.47437000	0.89025500
H	-1.67158700	1.47479800	-0.88962300
H	-0.39801200	-0.69864700	-0.87746100
H	-0.39810800	-0.69903600	0.87724400
H	0.92668800	1.45426800	0.87525600
H	0.92678600	1.45467000	-0.87435200

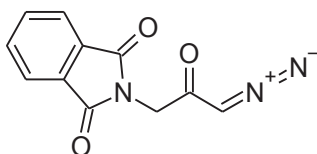
**Diazocetona 16 (v\u00e1cuo)**

\u00c1tomo	Coordenadas cartesianas (\u00c5)		
	X	Y	Z
C	-2.54599900	-0.71835300	0.00007200
C	-3.83549000	0.09713300	-0.00010100
C	-5.05897600	-0.70772600	-0.00002100
O	-3.85089000	1.31590000	-0.00001100
N	-6.20905800	-0.07949700	0.00002700
N	-7.16032100	0.52535600	0.00005300
H	-5.09968700	-1.78639600	0.00001400
C	-1.27768900	0.13368200	-0.00012400
C	0.00000000	-0.71331700	0.00008900
C	1.27768900	0.13368200	-0.00011700
C	2.54599900	-0.71835200	0.00008600
C	3.83549000	0.09713400	-0.00007400
C	5.05897600	-0.70772600	-0.00002500
O	3.85089000	1.31590000	0.00001600
N	6.20905800	-0.07949700	0.00001400
N	7.16032100	0.52535500	0.00003500
H	5.09968500	-1.78639600	-0.00000700
H	-2.56707200	-1.38192700	0.87453200
H	-2.56708400	-1.38233700	-0.87407000
H	-1.28724700	0.79374600	-0.87271800
H	-1.28726200	0.79417200	0.87214500
H	-0.00000200	-1.37371700	0.87767500
H	0.00000200	-1.37415300	-0.87717000
H	1.28725100	0.79374600	-0.87271000
H	1.28725700	0.79417200	0.87215300
H	2.56706600	-1.38192700	0.87454500
H	2.56709000	-1.38233500	-0.87405800

Diazocetona 16 (clorof\u00f3rmio)

\u00c1tomo	Coordenadas cartesianas (\u00c5)		
	X	Y	Z
C	-2.54404700	-0.70135700	0.00007500
C	-3.83869000	0.10040500	-0.00009500
C	-5.04931200	-0.71370400	0.00000200
O	-3.86720000	1.32518600	-0.00004600
N	-6.20625300	-0.09921700	0.00003000
N	-7.16794300	0.48818000	0.00003800
H	-5.07731700	-1.79286200	0.00006600
C	-1.27704700	0.15200100	-0.00010800
C	0.00000000	-0.69620800	0.00007900
C	1.27704700	0.15200100	-0.00010100
C	2.54404700	-0.70135600	0.00008800
C	3.83869000	0.10040600	-0.00006600
C	5.04931200	-0.71370300	-0.00000300
O	3.86720000	1.32518700	-0.00001300
N	6.20625300	-0.09921700	0.00001800
N	7.16794400	0.48817900	0.00002200
H	5.07731600	-1.79286200	0.00004000
H	-2.56365800	-1.36541100	0.87358700
H	-2.56366200	-1.36580600	-0.87313300
H	-1.28264100	0.80963700	-0.87497000
H	-1.28264500	0.81002000	0.87446400

H	-0.00000200	-1.35507900	0.87804100
H	0.00000200	-1.35546200	-0.87759700
H	1.28264500	0.80963900	-0.87496100
H	1.28264000	0.81001900	0.87447200
H	2.56365100	-1.36541400	0.87359800
H	2.56366800	-1.36580200	-0.87312200

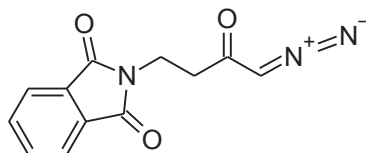
**Diazocetona 17 (v acuo)**

�tomo	Coordenadas cartesianas (�)		
	X	Y	Z
C	-1.44082700	0.00182200	-1.26024700
C	-2.38086100	0.00031800	-0.03845000
C	-3.79476600	0.00052600	-0.39093200
O	-1.96076000	-0.00106100	1.09960400
N	-4.66860700	-0.00067100	0.58755500
N	-5.36431300	-0.00185300	1.47275200
H	-4.19311500	0.00163100	-1.39412000
N	-0.05816900	0.00126900	-0.86766100
C	0.66064500	1.16911400	-0.56226500
C	1.98184700	0.69673900	-0.05426100
C	1.98136700	-0.69688900	-0.05521200
C	0.65981200	-1.16757400	-0.56379900
C	3.08400500	1.41980100	0.36930500
C	4.20105200	0.69762300	0.80057200
C	4.20064900	-0.70041800	0.79943400
C	3.08315500	-1.42126700	0.36707100
O	0.25458900	2.29497900	-0.71744100
O	0.25291300	-2.29285100	-0.72041300
H	-1.63386700	-0.88742100	-1.86536300
H	-1.63394100	0.89257300	-1.86314000
H	3.07323400	2.50304700	0.36618700
H	5.08213200	1.22823700	1.14262400
H	5.08132800	-1.23210000	1.14086400
H	3.07145200	-2.50450100	0.36314000

Diazocetona 17 (clorof ormio)

�tomo	Coordenadas cartesianas (�)		
	X	Y	Z
C	1.44099600	0.00266900	-1.24360600
C	2.39576500	0.00113200	-0.03553300
C	3.79869300	-0.00089700	-0.40476400
O	1.98455900	0.00157900	1.11140000
N	4.68681600	-0.00160900	0.56159100
N	5.40269500	-0.00221200	1.42930900
H	4.18405300	-0.00148500	-1.41321900
N	0.06020100	0.00127100	-0.83649200
C	-0.66329700	-1.16431100	-0.54302200
C	-1.99149800	-0.69743800	-0.05329600
C	-1.99212200	0.69701400	-0.05221300
C	-0.66447500	1.16576000	-0.54151700
C	-3.09885300	-1.42220300	0.35376400
C	-4.22302200	-0.70078200	0.77057300
C	-4.22371900	0.69711600	0.77143000
C	-3.10010000	1.42017200	0.35598300
O	-0.25099600	-2.29193900	-0.69026700
O	-0.25315400	2.29393100	-0.68778600
H	1.62838300	0.89054900	-1.85117700
H	1.62944500	-0.88221100	-1.85524400
H	-3.09187900	-2.50530800	0.35111600
H	-5.10784100	-1.23284300	1.09938200

H	-5.10930700	1.22791000	1.10021300
H	-3.09431500	2.50328800	0.35449000



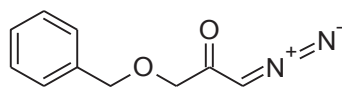
Diazocetona 18 (v acuo)

�tomo	Coordenadas cartesianas (�)		
	X	Y	Z
C	-1.84985200	-0.08463000	-0.30892900
C	-3.31965200	0.04645600	0.07285700
C	-4.25691300	-0.29503600	-0.99603400
O	-3.67798600	0.40844300	1.17936700
N	-5.53883200	-0.19825000	-0.73744500
N	-6.62196700	-0.09235600	-0.44641100
H	-3.98744800	-0.62601700	-1.98715700
C	-0.92753800	0.24764600	0.86606300
N	0.48059000	0.14305800	0.50280800
C	1.29968300	1.24668700	0.21041500
C	2.65175200	0.67695100	-0.07086400
C	2.57967700	-0.70810500	0.06046400
C	1.17840400	-1.07111100	0.42855800
C	3.83493300	1.31163100	-0.40882000
C	4.96070200	0.50755700	-0.61491700
C	4.88834500	-0.88233100	-0.48325400
C	3.68783800	-1.51327400	-0.14131100
O	0.94296200	2.40026600	0.19967000
O	0.70032700	-2.16359400	0.62654800
H	-1.64389200	0.58358100	-1.15293500
H	-1.66079100	-1.10513000	-0.65832500
H	-1.11958300	-0.43091600	1.69719300
H	-1.09807800	1.26668000	1.20994500
H	3.87987100	2.38959500	-0.50698500
H	5.90565100	0.96743000	-0.88028700
H	5.77828800	-1.47856900	-0.64864200
H	3.62074100	-2.58937000	-0.03551300

Diazocetona 18 (clorof ormio)

�tomo	Coordenadas cartesianas (�)		
	X	Y	Z
C	-1.84883900	0.00000700	-0.31481900
C	-3.31967400	0.00010200	0.07985300
C	-4.24635400	-0.00021700	-1.04383800
O	-3.68410400	0.00040000	1.24724800
N	-5.53045200	-0.00029600	-0.77760600
N	-6.61757700	-0.00036200	-0.48463300
H	-3.96979300	-0.00036800	-2.08704100
C	-0.92800300	0.00047000	0.90763600
N	0.48101700	0.00030600	0.53202600
C	1.23979800	1.16312300	0.33892500
C	2.61401900	0.69699200	-0.00734500
C	2.61384700	-0.69708100	-0.00715000
C	1.23951100	-1.16275800	0.33925500
C	3.75859200	1.42094400	-0.29484700

C	4.92092700	0.69848300	-0.58728300
C	4.92075600	-0.69930700	-0.58708100
C	3.75824100	-1.42139700	-0.29444500
O	0.82002900	2.29394500	0.44370500
O	0.81943600	-2.29344100	0.44434500
H	-1.65172100	0.87762000	-0.93947400
H	-1.65169300	-0.87804900	-0.93883500
H	-1.10769200	-0.88226600	1.51986400
H	-1.10765100	0.88369900	1.51916600
H	3.75250300	2.50408300	-0.29216400
H	5.83686900	1.22981000	-0.81724500
H	5.83656800	-1.23092500	-0.81688500
H	3.75188200	-2.50453300	-0.29144900

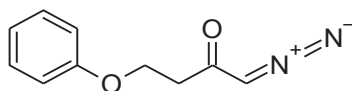
**Diazocetona 19 (vácuo)**

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-1.41800500	-1.01661900	0.13678100
C	-2.55959000	0.00052500	0.05397600
C	-3.87107300	-0.62116000	-0.12937600
O	-2.38993700	1.19732800	0.15960700
N	-4.92316300	0.16044600	-0.13728800
N	-5.78303500	0.88855500	-0.13667700
H	-4.05477300	-1.67655200	-0.26355900
O	-0.18969600	-0.37085000	-0.02219100
C	0.92462700	-1.22221400	0.18612500
C	2.21031600	-0.43959800	0.05602700
C	3.41799800	-1.12726300	-0.09886500
C	4.62277700	-0.43383400	-0.18111800
C	4.63149600	0.95945900	-0.11802100
C	3.42960500	1.64872800	0.02743300
C	2.22502000	0.95519100	0.11567400
H	-1.48780700	-1.51139500	1.12117000
H	-1.56727900	-1.79669700	-0.62766100
H	0.91432900	-2.04878900	-0.54073900
H	0.85983400	-1.67173400	1.19046400
H	3.41841000	-2.21194900	-0.15737000
H	5.55208600	-0.97954100	-0.30150800
H	5.56771300	1.50199700	-0.18677400
H	3.42768700	2.73230900	0.07087800
H	1.28632500	1.48822300	0.22169900

Diazocetona 19 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	1.42848800	0.96931000	0.12364100
C	2.54911800	-0.05737700	-0.03148700
C	3.87682100	0.52457700	0.11004200
O	2.34819800	-1.24004600	-0.25385700
N	4.91228600	-0.26811000	-0.01464600
N	5.76354500	-0.99642500	-0.13068900
H	4.08813000	1.56430800	0.31143600
O	0.17470800	0.34852700	0.02442200
C	-0.90691100	1.27854000	0.17505700
C	-2.21074700	0.53276600	0.07929500
C	-2.85832800	0.38748300	-1.15129500
C	-4.05230200	-0.32610200	-1.24549800
C	-4.61192000	-0.90284300	-0.10560700
C	-3.97402500	-0.76205700	1.12710400
C	-2.78101800	-0.04723900	1.21700800
H	1.55151900	1.47238000	1.09587700
H	1.55885900	1.73941700	-0.65378700
H	-0.84210900	2.04374500	-0.60958900
H	-0.82130200	1.78077700	1.14788100
H	-2.42474200	0.83456000	-2.03991400

H	-4.54487700	-0.43103300	-2.20567900
H	-5.54097800	-1.45725100	-0.17687200
H	-4.40608600	-1.20668300	2.01661100
H	-2.28753900	0.06131300	2.17730000



Diazocetona 20 (vácuo)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	1.41618200	-0.79335300	0.00002800
C	2.69088500	0.03857500	0.00008400
C	3.92487700	-0.74216000	0.00015800
O	2.67831400	1.25941900	-0.00021900
N	5.06332100	-0.09096500	0.00000800
N	6.00415000	0.52855200	-0.00011700
H	3.98556800	-1.81983800	0.00031300
C	0.16383100	0.06795000	0.00009200
O	-0.94535400	-0.83027700	0.00001100
C	-2.21130300	-0.31223800	0.00000600
C	-3.25073400	-1.25060800	-0.00010000
C	-4.57150700	-0.82354700	-0.00011200
C	-4.87721800	0.54013200	-0.00001900
C	-3.84091800	1.46705900	0.00008600
C	-2.50604000	1.05367600	0.00010000
H	1.41607200	-1.45084300	-0.87641100
H	1.41607600	-1.45099700	0.87634500
H	0.13716200	0.71036900	0.88567300
H	0.13717700	0.71052000	-0.88537700
H	-2.99851000	-2.30435500	-0.00017200
H	-5.36845400	-1.55893300	-0.00019500
H	-5.90899000	0.87088600	-0.00003000
H	-4.06178000	2.52875400	0.00015900
H	-1.71862300	1.79528400	0.00018300

Diazocetona 20 (clorofórmio)

Átomo	Coordenadas cartesianas (Å)		
	X	Y	Z
C	-1.41924500	-0.78500500	0.00019700
C	-2.69461300	0.04290200	0.00024400
C	-3.92049800	-0.73972600	-0.00017800
O	-2.68444700	1.26921400	0.00040100
N	-5.06237400	-0.09488500	-0.00023100
N	-6.01087600	0.51175900	-0.00025400
H	-3.97594800	-1.81776300	-0.00045100
C	-0.16545600	0.07318100	0.00008100
O	0.94586900	-0.82893000	0.00006600
C	2.21224900	-0.31297000	0.00000400
C	3.25151400	-1.25286900	0.00002500
C	4.57379400	-0.82739800	-0.00003800
C	4.88119200	0.53651100	-0.00012300
C	3.84495400	1.46504200	-0.00014300
C	2.50907200	1.05331000	-0.00008000
H	-1.42452500	-1.44184600	0.87668000
H	-1.42460500	-1.44197800	-0.87618300

H	-0.13245300	0.71285800	-0.88674700
H	-0.13235500	0.71295300	0.88683400
H	3.00108900	-2.30729100	0.00009300
H	5.36941200	-1.56421700	-0.00002100
H	5.91333100	0.86629800	-0.00017300
H	4.06667200	2.52657800	-0.00020900
H	1.72297700	1.79615100	-0.00009800

Fonte: O autor (2019)

Capítulo 2

ESTUDO *IN SILICO* DAS LIGAÇÕES REALIZADAS PELA MOLÉCULA DE AMURENSININA NO SÍTIO DE LIGAÇÃO DO RECEPTOR ESPECÍFICO DE N- METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento das estruturas tridimensionais dos receptores e seus ligantes, assim como a identificação das interações entre eles permite uma melhor compreensão sobre suas funções. A partir desses dados é possível planejar, alterar e direcionar com maior eficiência o desempenho de um ligante, que pode ser uma droga de uso terapêutico.

Atualmente, pesquisadores se utilizam de uma importante ferramenta computacional para a análise e simulação das interações entre ligante e receptor, chamada de docagem molecular (*molecular docking*) ou ancoragem molecular. A docagem molecular é frequentemente utilizada por grupos de pesquisa como ferramenta para prever ou confirmar tipos de ancoragem realizadas por ligantes e receptores e outras propriedades estruturais pertinentes (MORRIS, 2008).

A docagem molecular é interessante para o meio científico, visto que ele pode gerar informações sobre a interação entre um receptor e seu ligante em um curto espaço de tempo, de forma não onerosa, em relação aos custos e recursos requeridos pela pesquisa experimental *in vitro* ou *in vivo*. Além disso, os resultados obtidos por meio de ferramentas computacionais têm se mostrado cada vez mais satisfatórios e concordantes com os dados *in vitro*; isso denota a importância de aliar estudos experimentais e teóricos para o melhor entendimento e veracidade da ancoragem molecular.

A amurensinina é uma isopavina, a qual depende do intermediário diazocetona para a sua completa síntese. As isopavinas são alcaloides derivados de plantas do gênero *Papaver*, no qual se encontram as papoulas (BOIT, 1959). Elas podem apresentar uma atividade biológica importante no tratamento de doenças de desordem neurológica, como a síndrome de Down, o Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ELA), demência senil, acidente vascular cerebral, epilepsia e atrofia olivo-ponto-cerebelar (WEBER, 1992; CHILDERS, 1992), pois elas são consideradas antagonistas não competitivos ou bloqueadores não competitivos do complexo receptor específico N-metil-D-Aspartato (NMDA) associado ao canal iônico (CHILDERS, 1990).

Existem poucos estudos que abordam as propriedades da amurensinina na literatura. Em vista da potencial importância da amurensinina como um antagonista do receptor NMDA, foram realizados estudos teóricos por meio de métodos baseados em ancoragem molecular, que objetivam analisar as propriedades de interação entre a amurensinina e o receptor. A disposição destas informações poderá contribuir para o planejamento de novos

fármacos envolvidos em tratamentos neurológicos e outras aplicações que envolvam a amurensinina.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar simulações de ancoragem molecular envolvendo a amurensinina (ligante) e o receptor NMDA GluN1A/GluN2B, a fim de avaliar as possíveis interações desse ligante no domínio ATD desse receptor. Compreender e comparar os tipos de interações entre a amurensinina e o antagonista ifenprodil com a região do domínio ATD do receptor NMDA.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Desenhar a estrutura tridimensional da amurensinina e prever o estado de protonação mais adequado para o ligante por meio dos programas MarvinSketch, ACD/Schemsketch, PyMol, AutoDock Tools;
- b) Selecionar a estrutura tridimensional do receptor NMDA em bancos de dados e prepará-la para docagem molecular utilizando os softwares AutoDock Tools;
- c) Realizar as simulações de ancoragem molecular entre a amurensinina e o receptor NMDA por meio do programa AutoDock Vina;
- d) Visualizar e analisar os resultados da docagem molecular por meio dos programas PyMol e BIOVIA Discovery Studio;
- e) Realizar testes de validação do método realizando simulações de ancoragem molecular entre o ifenprodil e o receptor NMDA por meio dos programas AutoDock Vina.

1.2 JUSTIFICATIVA

A amurensinina é uma isopavina que apresenta potencial atividade biológica no tratamento de doenças de desordem neurológica, como a síndrome de Down, o Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, demência senil, acidente vascular cerebral, epilepsia e atrofia olivo-ponto-cerebelar (PAOLETTI, 2013; DALMAU, 2008; MOSKAL, 2014; ENDELE, 2010; LESCA, 2013).

A simulação da ancoragem molecular da amurensinina no receptor NMDA e estudo das propriedades das interações entre ligante e receptor propicia um conhecimento mais

aprofundado das características e propriedades desta molécula, podendo assim auxiliar no direcionamento de estudos experimentais para o planejamento de novos fármacos envolvidos em tratamentos neurológicos e outras aplicações que envolvam a amurensinina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RECEPTOR ESPECÍFICO N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) ASSOCIADO AO CANAL IÔNICO

Os neurotransmissores exercem papel crucial para que ocorra o perfeito funcionamento e desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). Eles são liberados a partir das vesículas pré-sinápticas para ativar receptores de glutamato metabotrópicos ou ionotrópicos (MEIKLEJOHN, 1986, TRAYNELIS, 2010) que estão presentes de forma dispersa no sistema nervoso central (LU, 2017). Essa ativação por um neurotransmissor normalmente ocorre por um estímulo provocado pelo aminoácido L-glutamato (MEIKLEJOHN, 1986, TRAYNELIS, 2010), que tem como propósito gerar uma excitação neural pós-sináptica.

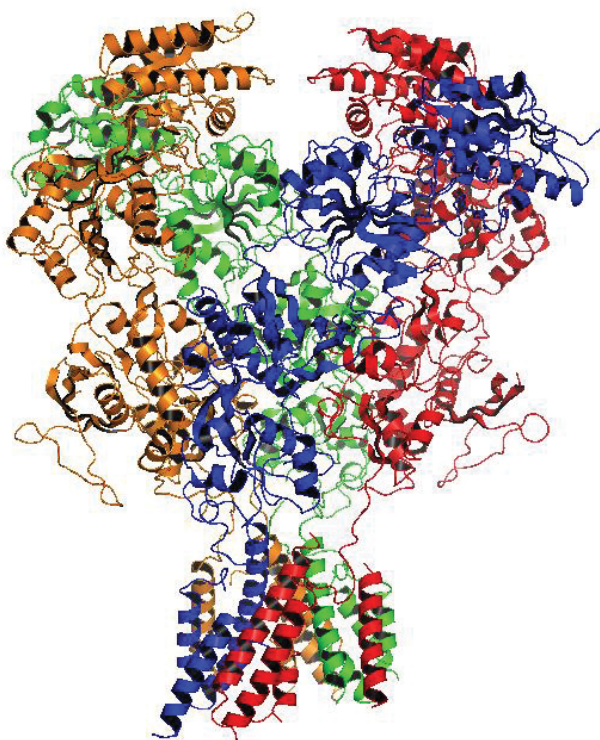
Os receptores ionotrópicos são canais iônicos dependentes de voltagem e levam ao influxo dos íons cálcio (Ca^{2+}) e/ou sódio (Na^+), além do efluxo de potássio (K^+). Eles são classificados em três famílias principais: os receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), os de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os de cainato (receptores de cainato) (CARCIA, 1988).

Estudos mostram que a hiperativação, inibição ou disfunção destes receptores está relacionada ao desenvolvimento de doenças diversas, como esquizofrenia, acidente vascular encefálico, doença de Alzheimer (PAOLETTI, 2013), encefalite anti-NMDAR (DALMAU, 2008) e depressão (MOSKAL, 2014). As alterações no receptor NMDA também podem estar associadas a doenças de ordem neural, como a afasia epiléptica e retardo mental (ENDELE, 2010; LESCA, 2013).

A estrutura comum dos receptores NMDA são conjuntos heterotetraméricos compostos por quatro subunidades derivadas de 3 famílias: GluN1, GluN2 (isoformas A-D) (MONYER, 1992; MORIYOSHI, 1991) (FIGURAS 17 e 18) e GluN3 (isoformas A-B) (HASHIMOTO, 2017). Os receptores são formados por duas subunidades GluN1 e uma ou duas subunidades GluN2, que podem ser iguais ou diferentes, formando di-heterotetrâmeros ou tri-heterotetrâmeros (assimétricos), respectivamente (LU, 2017), uma ou duas subunidades GluN3. Essas subunidades estão relacionadas a uma arquitetura de domínio e uma sequência de aminoácidos (MONYER, 1992; MORIYOSHI, 1991), formando um poro central que constitui o canal iônico (TRAYNELIS, 2010).

Segundo Karakas (2014), a estrutura do receptor NMDA lembra um “balão de ar quente” (FIGURA 17). Receptores NMDA tri-heterotetraméricos com as subunidades GluN1/GluN2A/GluN1/GluN2B são prevalentes no cérebro, e receptores NMDA di-heteroméricos com as subunidades GluN1/GluN2A ou GluN1/GluN2B (AL-HALLAQ, 2007) prevalecem no córtex e hipocampo (TOVAR, 2013).

FIGURA 17- ESTRUTURA GENÉRICA DO RECEPTOR NMDA (PDB 4PE5).



FONTE: Adaptado de KARAKAS (2014)

LEGENDA: Cadeia A: laranja; cadeia B: verde; Cadeira C: vermelha; cadeia D: azul.

A estrutura de cada subunidade é composta por: 1- dois domínios extracelulares: um domínio de ligação ao ligante (LBD) e um domínio amino terminal (ATD); 2- um domínio intracelular carboxi-terminal (CTD); 3- um domínio transmembrana (TMD), onde está localizado o canal condutor de íons (LU, 2017).

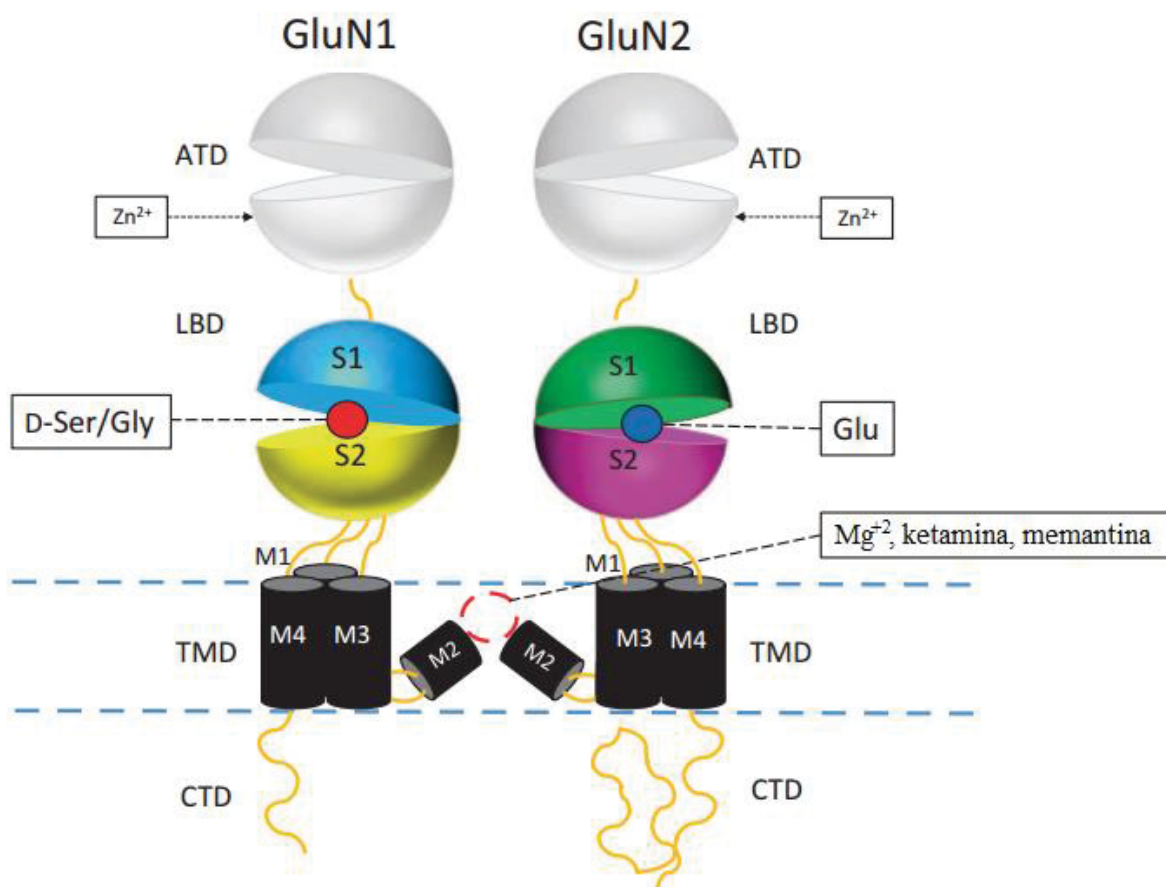
O domínio ATD é composto pelos lóbulos R1 e R2, unidos por *loops* (KARAKAS, 2009), e possui sítios ativos para a ligação de agonistas e antagonistas. O amino-terminal é localizado no lado superior do R1, e no lado inferior do R2 está presente um ligante o qual conecta ao domínio ATD com o domínio LBD (KUNISHIMA, 2000). Entre o R1 e R2 existe uma fenda, a qual separa os dois lóbulos (GIELEN, 2008), e é dividida em três regiões diferentes: um sítio que acomoda íons de sódio e cloro na extremidade externa da fenda, um

sítio ativo com resíduos polares com afinidade ao zinco e um sítio ativo localizado no fundo da fenda e que influencia na ligação do ifenprodil, substância antagonista do receptor (KARAKAS, 2009), utilizado para tratamento de hipertensão, vasospasmo, doença vascular periférica, choque (Vadilex (Sanofi)), para aliviar sintomas de vertigem causados por enfarte cerebral (medicamento Cerocral (Sanofi)), utilizado em tratamentos de doenças vasculares periféricas (medicamento Furezanil (Tsuruhara Seiyaku)), para melhorar o metabolismo da circulação cerebral (medicamento Iburonol (Towa Yakuhin)), entre outros (DRUGBANK, 2020)

O domínio LBD lembra o formato de uma “concha”, em que os primeiros 400 - 450 resíduos de aminoácidos se dobram em um domínio semi-autônomo (TRAYNELIS, 2010) e é composto por dois segmentos de aminoácido: S1 e S2, sendo que o S1 está localizado no lado amino-terminal da hélice transmembrana M1 e o S2 se localiza entre as hélices M3 e M4 (TRAYNELIS, 2010). O domínio LBD também possui sítios ativos para a ligação de agonistas e antagonistas, sendo que o sítio de ligação para o agonista está localizado entre os dois segmentos de aminoácido S1 e S2, onde faz interações atômicas com grupos α -carboxil e α -amino (ERREGGER, 2004; MAYER, 2006; HANSEN, 2007).

O domínio TMD é formado por um *loop* de reentrância de membrana, M2, e três hélices transmembrana: M1, M3 e M4 (TRAYNELIS, 2010), formando o canal iônico heterotetramérico (GAJEK, 2012). A hélice M3 se localiza no centro do canal iônico e entre as subunidades M1, M2 e M4 (KARAKAS, 2014). As hélices M1, M2 e M3 contribuem para a formação do canal iônico e apresentam uma pequena homologia de sequência com o canal iônico invertido de potássio (WO, 1995; KUNER, 2003). As hélices curtas pré-M1 são paralelas à membrana e contornam o núcleo do canal iônico, agregado por hélices M3 (SOBOLEVSKY, 2009), fazendo contato com as extremidades amino-terminais e carboxila das hélices transmembranas M3 e M4 (TRAYNELIS, 2010). As hélices M1 e M4 são responsáveis por formar a camada externa do canal iônico, enquanto a M2 é responsável pela seletividade do canal (FIGURA 18).

FIGURA 18- REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA DE UMA CADEIA DO RECEPTOR NMDA GLUN1/GLUN2.



FONTE: Adaptado de HASHIMOTO (2017).

LEGENDA: ATD: domínio amino terminal; LBD: domínio de ligação ao ligante. Ele é composto por dois segmentos de aminoácido S1 e S2, onde existe os sítios de ligação para os agonistas glutamato, serina e glicina; TMD: domínio transmembrana, formado pelas hélices transmembranas M1, M2, M3 e M4. Antagonistas bloqueadores não competitivos do canal iônico (Mg^{2+} , ketamina, memantina) se interagem principalmente com a hélice M2; CTD: domínio intracelular carboxi-terminal.

No arranjo entre as subunidades da sequência GluN1-GluN2-GluN1-GluN2, os domínios TMD formam uma parte do poro do canal iônico de simetria de ordem quatro e os domínios LBD e ATD formam pares de dímeros relacionados, com simetria de ordem dois (FURUKAWA, 2005; KARAKAS, 2014; KARAKAS, 2011; LEE, 2014). Essa simetria rotacional de ordem dois é uma característica própria que os receptores de glutamato apresentam, diferente da simetria observada em outros canais iônicos, como os receptores nicotínicos de acetilcolina pentaméricos e os canais de potássio tetraméricos (MACKINNON, 2003; MIYAZAWA, 2003; SOBOLEVSKY, 2004; WOLLMUTH, 2004).

Devido aos receptores tri-heteroméricos apresentarem as subunidades GluN2A e GluN2B, ocorre uma descontinuidade da simetria de ordem dois nas camadas dos domínios

ATD e LBD e também da pseudo simetria de ordem quatro presente no domínio TMD que normalmente é verificada nos receptores di-heteroméricos (LU, 2017).

Na região do domínio ATD a subunidade GluN2A permanece com uma conformação de fenda fechada, diferente de GluN2B, a qual permanece com a conformação de fenda aberta (LU, 2017). No domínio ATD estas duas subunidades interagem entre si por meio de *loops* superiores da subunidade GluN1A e os *loops* inferiores das subunidades GluN2B. No domínio LBD a interação é inversa, por meio dos *loops* inferiores da subunidade GluN1A e pelos *loops* superiores da subunidade GluN2B (KARAKAS, 2014).

O receptor NMDA em sua perfeita atividade apresenta as subunidades ligadas entre si (MONYER, 1992; SCHORGE, 2003; ULBRICH, 2007, 2008) e o canal iônico bloqueado pelo íon magnésio (Mg^{2+}) em seu potencial de repouso. Para que ocorra a ativação do receptor é preciso que ocorra uma despolarização do potencial da membrana pós-sináptica (CARCIA, 1988), para então o magnésio, que é voltagem dependente, seja removido da entrada do canal (MAYER, 1984; NOWAK, 1984). Com isso a glicina e o glutamato conseguem se ligar à subunidade GluN1 (FURUKAWA, 2003; FURUKAWA, 2005; YAO, 2008, LU, 2017) e à subunidade GluN2 (A – D) do receptor NMDA, respectivamente (FURUKAWA, 2005, LU, 2017).

Para que ocorra a abertura do canal iônico do receptor, a glicina e o L-glutamato precisam estar ligados concomitantemente às subunidades GluN1 e GluN2, respectivamente (JOHNSON, 1987; BENVENISTE, 1991; CLEMENTS, 1991). O agonista, ao se ligar no domínio LBD induz o fechamento de sua fenda. Como consequência deste rearranjo conformacional, são alterados segmentos curtos ligados ao domínio TMD, o qual por sua vez altera o rearranjo da hélice transmembrana M3 e com isso desobstrui a abertura do canal iônico (ERREGGER, 2004; MAYER, 2006; HANSEN, 2007).

A hélice M3 presente na subunidade GluN1 está conectada ao segmento de aminoácidos S2 do domínio LBD. Lu et al. (2017) sugerem que a hélice M3 pode ter sua conformação alterada por interferência do domínio ATD assimétrico da subunidade GluN2 e pela interface dos domínios ATD-LBD entre as subunidades GluN1 e GluN2A e entre GluN1 e GluN2B. O segmento de aminoácidos S2 da subunidade GluN1 pode ser movimentado em direção ao domínio TMD em virtude do discreto contato entre o domínio ATD da subunidade GluN2B e GluN1 e consequência disso é um deslocamento da hélice M3 para fora do eixo do poro central (LU, 2017). Por este motivo a hélice M3 intermedia a ação da ligação de um agonista com o bloqueio do canal iônico, pois quando o agonista se liga ao sítio, a hélice M3 se movimenta e desobstrui o canal.

A extremidade do *loop* do poro, o qual está próximo ao canal iônico e tem como função selecionar a entrada de íons (MACKINNON, 1995), juntamente com a hélice M3, forma uma cavidade piramidal, que provavelmente aprisiona o antagonista MK-801, que apresenta em sua estrutura dois anéis aromáticos posicionados em direção à hélice M3 das subunidades GluN2A e GluN2B (LU, 2017). Foi constatado que o sítio ativo é localizado dentro da sequência de aminoácidos SYTANLAAF, posições 643-653 e 645-651 das subunidades GluN1 e GluN2B respectivamente.

A velocidade de abertura e ativação do canal iônico do receptor NMDA é de aproximadamente 10 ms (DZUBAY, 1996) e sua inativação pode acontecer em um período de dezenas a milhares de milissegundos (ATTWELL, 2005; TRAYNELIS., 2010). Com o canal iônico aberto ocorre um fluxo de íons monovalentes (MACDERMOTT, 1986; LU, 2017) e principalmente o cálcio (Ca^{2+}) (MAYER, 1987). O cálcio promove sinais elétricos e químicos nas células pós-sinápticas (MACDERMOTT, 1986; LU, 2017) e desencadeia uma cascata de transdução de sinais dependentes de Ca^{2+} que controlam a intensidade de neuroplasticidade e de conectividade neural (KHIZROEV, 2004; GRANGER, 2014).

O canal somente volta ao seu estado normal após a fenda do domínio LBD abrir permitindo a desligamento do agonista do sítio ativo. A abertura da fenda pode ser ocasionada devido à ligação do próprio agonista ao sítio de ligação; isso desencadeia uma alteração conformacional que diminui a sensibilidade do sítio ativo (SUN, 2002; JIN, 2003; 2005; HORNING, 2004; ARMSTRONG, 2006; WESTON, 2006).

2.2 EXCITOTOXICIDADE

A excitotoxicidade é provocada pela estimulação excessiva por neurotransmissores, o que pode acarretar dano ou morte celular. Ela pode ocorrer em eventos que caracterizem um trauma no SNC, um quadro isquêmico ou hemorrágico, em que as células ficam privadas de energia para manter a homeostase iônica (LIPTON, 1998). O excesso de glutamato no meio facilita a ativação do receptor NMDA, o qual permite o influxo de íons Ca^{2+} para dentro da célula. Esse acúmulo intracelular de Ca^{2+} pode causar um inchaço osmótico, lise e morte celular (LIPTON, 1998), ativando enzimas do tipo proteases, fosfolipases e endonucleases, as quais podem danificar estruturas da célula, como as membranas e o próprio DNA. As mitocôndrias também são prejudicadas, pois elas não suportam tamponar esse excesso de Ca^{2+} , o que resulta na formação de espécies reativas de oxigênio (LIPTON, 1998). Os neurônios, que estão carregados positivamente (despolarizados), promovem o desbloqueio

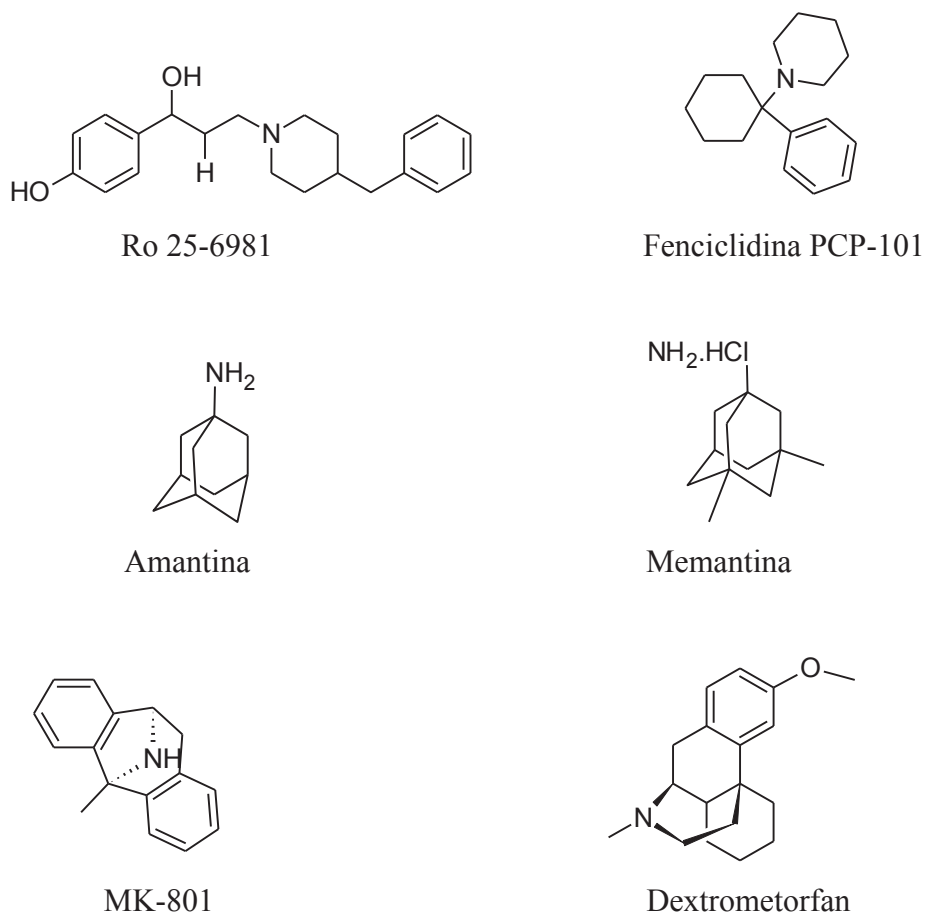
do canal iônico ocasionado pelo magnésio, facilitando um maior influxo de íons pelo canal, tornando o reestabelecimento da homeostasia iônica dificultada (ZEEVALK, 1992; KUSHNAREVA, 2005).

2.3 AGONISTAS, ANTAGONISTAS E MODULADORES DO RECEPTOR NMDA

O canal iônico do receptor de NMDA pode ser modulado por várias moléculas, e os antagonistas seletivos para o GluN2B têm bastante importância para o tratamento de várias doenças neurológicas. Contudo eles podem também apresentar atividade nos receptores de serotonina, receptores α -1- adrenérgicos, canais de potássio codificados pelo gene hERG e canais de cálcio (LYNCH, 1996).

Para reduzir estas atividades, foram desenvolvidos fármacos análogos àqueles utilizados em tratamentos neurológicos, mas com uma quantidade menor de átomos de nitrogênio e um maior número de oxigênio (KAWAI, 2007; MOSLEY, 2009), como o Ro 25-6981, a fenciclidina PCP-101 (FISCHER, 1997; TANIGUCHI, 1997; TAHIROVIC, 2008). Tais fármacos apresentam uma menor afinidade com os receptores α -1- adrenérgicos e canais de potássio codificados pelo gene hERG, reduzindo os efeitos colaterais do tratamento. (KAWAI, 2007; MOSLEY, 2009). Pesquisas demonstram que moléculas que se ligam ao domínio TMD como a MK-801 e a memantina podem ser bastante benéficos em tratamentos que envolvem distúrbios relacionados à excitotoxicidade (ESPOSITO, 2011) (FIGURA 19).

FIGURA 19- FÁRMACOS UTILIZADOS EM TRATAMENTOS NEUROLÓGICOS.



Fonte: O autor (2020)

Os moduladores alostéricos que se ligam aos sítios ativos da porção do domínio ATD são capazes de regular a probabilidade de abertura do canal iônico do receptor e sua velocidade de fechamento, como por exemplo o zinco que se liga às subunidades GluN2A e GluN2B, o ifenprodil que se liga à GluN2B e as poliaminas que se ligam à GluN2B (YANG, 2011; CUBUKCU, 2014; IKEDA, 2012). Na porção do domínio LBD os sítios ativos também são destinados a moduladores alostéricos, agonistas ou antagonistas, capazes de controlar a abertura do canal iônico (GAJEK, 2012).

A fenciclidina (PCP) é um antagonista não competitivo que se liga ao canal iônico associado ao receptor NMDA e o bloqueia, tornando-o impermeável para os íons. Uma desvantagem deste fármaco é seu efeito colateral psicotomimético que provocou ataxia em vários testes envolvendo animais. Por outro lado, nestes estudos foi constatado que o antagonista não competitivo demonstra uma maior potência em bloquear as respostas induzidas pelo NMDA *in vivo* e protege as células da morte nos casos de isquemia cerebral (CHILDERS, 1990).

Outro antagonista do receptor NMDA, mais potente que o PCP, é o maleato de dizocilpina (MK-801) o qual exerce uma atividade similar ao PCP, se liga ao mesmo sítio ativo (sítio ativo de alta afinidade ao PCP) e evita a letalidade e indução de morte celular promovida pelo NMDA. Entretanto, estudos ainda não conseguiram distinguir entre a habilidade destas substâncias antagonizarem a ação dos NMDA e seus efeitos colaterais provedores de ataxia (CHILDERS, 1990).

O MK-801, o PCP, a ketamina, o Mg^{2+} , as poliaminas, a fenciclidina, derivados de aminoadamantano, amantadina, memantina, pentamidina, dextrometorfano e seu metabólito dextrorfano e a 9-tetra-hidroaminoacridina (TRAYNELIS, 2010) são classificados como antagonistas bloqueadores não competitivos do canal iônico e são bloqueadores voltagem dependentes. Para que essas moléculas exerçam o bloqueio é necessário que um agonista ative o receptor para que elas tenham acesso ao canal iônico e se liguem ao seu sítio alostérico (LIPTON, 2004), para então bloquear a atividade do receptor NMDA (NEELY, 1986; HUETTNER, 1988; KISKIN, 1989).

Em condições de pH ácido ocorre um aumento da interação do MK-801 com o receptor (DRAVID, 2007). Muitas vezes o MK-801 pode ficar preso no receptor e, deste modo, é chamado de “bloqueador de captura” (BRACKLEY, 1993; PARSONS, 1995; BLANPIED, 1997; MAGAZANIK, 1997). Os bloqueadores do receptor NMDA têm a vantagem de não interferir na transmissão sináptica, porém é observado que, quando a hiperativação do receptor ocasionada por alguma patologia neurológica diminui, ocorre um benefício terapêutico (CHEN, 2006). Derivados de amantadina com uma estrutura maior (ANTONOV, 1996; 1998) e tetrapentilamônio também são bloqueadores e aparentemente se ligam na mesma cavidade dos bloqueadores de captura, contudo, eles impedem o fechamento do canal devido ao seu tamanho (TRAYNELIS, 2010).

A memantina tem habilidade para se ligar em diversos sítios ativos, como um sítio localizado na superfície, próximo à extremidade extracelular do poro na subunidade GluN1/GluN2A. Estudos sugerem que esta ligação garante que o canal iônico não seja fechado completamente (SOBOLEVSKY, 1998a; 1998b; BOLSHAKOV, 2003).

A maioria dos bloqueadores são pouco ou não seletivos, com valores de especificidade 10 vezes menores para subtipos de GluN2 (YAMAKURA, 1993). Por outro lado, os bloqueadores derivados de aril-poliamina, como o N1-dansil-espermina e tribenziltriamina TB-3-4, demonstram possuir alta potência e seletividade, visto que seu IC_{50} (concentração inibitória 50%) é quarenta vezes menor em GluN2A quando comparado ao GluN2D nos receptores NMDA (CHAO, 1997; IGARASHI, 1997; JIN, 2007).

Na tentativa de melhorar a ação de bloqueadores, foi testada a substituição de duas aminas secundárias na porção de poliamina por um oxigênio ou metileno e o resultado foi a perda de atividade do receptor. Contudo, a substituição de apenas um nitrogênio por um metileno resultou em um aumento de 100 vezes na eficiência do bloqueador no receptor NMDA (MELLOR, 2003).

O dextrometorfan também é um antagonista não competitivo do receptor NMDA. O sítio ativo ao qual ele se liga provavelmente é diferente daquele utilizado pelo PCP e MK-801. Este fármaco apesar de apresentar uma eficiência menor em comparação ao PCP e MK-801, apresenta uma melhor eficácia em relação à sua atividade antagonista versus efeito colateral (ataxia). Ao ser metabolizado pelo organismo humano, este fármaco é transformado em dextrorfan; estudos sugerem que se ele se liga ao mesmo sítio ativo que o PCP e o MK-801 e, a partir deste fato, a ocorrência de ataxia em pacientes pode ser levada novamente em questão (CHILDERS, 1990).

Pesquisas demonstraram que as conantoquinas apresentam entre 17 e 27 aminoácidos, sem ligações dissulfeto e vários resíduos de γ -carboxiglutamato e podem se comportar como antagonistas competitivos e não competitivos nos receptores NMDA (PROROK, 2007). Estudos indicam que a conantoquina-G, além de se ligar ao sítio ativo da subunidade GluN2, também pode se ligar ao resíduo Met-739 localizado fora do sítio ativo, mas dentro da região S2 do domínio LBD (TEICHERT, 2007). O etanol foi identificado como um antagonista não competitivo dos receptores NMDA (CHEN, 1998; KANEMITSU, 2003; OZ, 2004), entretanto a dose exigida para que o efeito seja terapêutico está acima do limite considerado tóxico (OTTON, 2009).

O ifenprodil é um antagonista não competitivo, voltagem independente, que se liga parcialmente ao domínio ATD da subunidade GluN2B do receptor de NMDA, podendo inibir sua atividade em até 90% apresentando eficiência maior em GluN1/GluN2B em comparação ao GluN1/GluN2A/GluN1/GluN2B (WILLIAMS, 1993; HESS, 1998; HATTON, 2005).

O inibidor alostérico Ro 25-6981 se liga em uma área de interface do receptor (MEYERSON, 2014; SOBOLEVSKY, 2009, KARACAS, 2014; LEE, 2014); e sugere-se ser necessário que ocorra uma alteração tanto na conformação da estrutura do domínio ATD como na estrutura do domínio LBD para que haja a ativação do receptor NMDA (REGAN, 2015; KARACAS, 2014; LEE, 2014), como ilustra o estudo da estrutura do domínio ATD complexada ao zinco (2009) ou ao Ifenprodil (2011), de autoria de Karacas, em que a subunidade GluN2B se encontra em uma conformação fechada (KARACAS, 2014; LEE,

2014; LARAKAS 2009; KARAKAS 2011), representando uma conformação inibida (TAJIMA, 2016).

Uma das funções do domínio ATD é controlar a abertura do canal iônico e a velocidade de sua inativação (GIELEN, 2009; YUAN, 2009), além de possuir sítios ativos para moduladores alostéricos, como o zinco que se liga à GluN2A e GluN2B e o ifenprodil e poliaminas que se ligam à GluN2B (KARAKAS, 2009; 2011; MONY, 2011) e regulam a atividade do canal iônico do receptor (ZHU, 2015).

Além da inibição promovida por antagonistas, é sabido que prótons também podem inibir a abertura do canal iônico do receptor (TRAYNELIS, 1990), logo o pH básico pode interferir e estabilizar o domínio ATD da subunidade GluN2A, de modo que o canal iônico permaneça fechado, mesmo sem a ligação de algum antagonista (LU, 2017).

O sítio ativo para glicina está presente no domínio LBD, subunidade GluN1, e o glutamato se liga à subunidade GluN2 (FURUKAWA, 2005; KARAKAS, 2014; KARAKAS, 2011; LEE, 2014). Tanto a glicina quanto demais agonistas, como serinas e alaninas, se ligam na região da fenda, entre os segmentos de aminoácidos S1 e S2. A ligação da glicina com a subunidade GluN1 ocorre por meio de seu grupo α -carboxil o qual forma pontes de hidrogênio com os resíduos Arg-522, Thr-518 e Ser-688 do sítio ativo; e do grupo de amino, que interage com o oxigênio carbonílico da Pro-516, com o oxigênio carboxílico do Asp-732 e com a hidroxila da Thr-518 (FURUKAWA, 2003).

Na subunidade GluN2A o sítio de ligação do glutamato interage com o grupo α e γ -carboxilato do agonista via resíduo Arg-518 e Tyr-730, respectivamente (TRAYNELIS, 2010, FURUKAWA, 2005). No domínio LBD da subunidade GluN2A o sítio ativo está localizado na região do resíduo Asp-731. Visto que o Asp-731 apresenta um grupo metileno muito curto, para o grupo α -amino do agonista glutamato interagir com o receptor, ele forma ligações de hidrogênio com os resíduos Glu-413 e Tyr-761 (WILLIAMS, 1996; LAUBE, 2004; CHEN, 2005). Quando um neurotransmissor agonista se liga ao domínio LBD, este desencadeia uma alteração considerável na conformação do receptor NMDA, incluindo um fechamento de parte da estrutura com dois lóbulos. Esta conformação é necessária para a abertura ou fechamento do canal iônico do receptor NMDA (ARMSTRONG, 1998; FURUKAWA, 2005; MAYER, 2005) e sabe-se que na presença de agonistas, o receptor NMDA se encontra no estado ativo, o que pode desencadear a abertura de seu canal iônico (TAJIMA, 2016).

Existem sítios ativos para moduladores alostéricos na subunidade GluN2 e as mudanças conformacionais ocasionadas pela ligação destes moduladores se propaga do

domínio ATD para o domínio LBD através da conexão existente entre os dois domínios. Em receptores tri-heteroméricos são observadas numerosas interações entre os domínios ATD e LBD das subunidades GluN1/GluN2A, o que conseqüentemente facilita a transdução de qualquer movimento ocorrido no domínio ATD até o domínio TMD e ocorre uma maior influência na modulação do canal iônico (GIELEN, 2009; HANSEN, 2010; FURUKAMA, 2012).

O mesmo fenômeno não é observado nas subunidades GluN1 e GluN2B, visto que o domínio ATD é separado do domínio LBD por uma fina camada de solvente. Por este motivo estudos demonstram que os receptores tri-heteroméricos são mais sensíveis aos moduladores específicos da subunidade GluN2A em comparação àqueles com especificidades para as subunidades GluN2B (HANSEN, 2014; STROEBEL, 2014).

Pesquisas afirmam que a ligação de moduladores de feniletilamina ao seu sítio ativo localizado no domínio ATD, promovem alterações na interface entre os domínios ATD das subunidades GluN e estas alterações repercutem ao longo do receptor (LU, 2017). Segundo pesquisas, a ligação de feniletilamina no domínio ATD induz o domínio ATD da subunidade GluN2 a fechar e isto faz com que ele fique mais próximo do domínio ATD da subunidade GluN1. Estas alterações são menos observadas na subunidade di-heteromérica GluN1/GluN2B (ZHU, 2016; TAJIMA, 2016).

Na ausência do inibidor zinco ou em pH básico, o domínio ATD da subunidade GluN2A adota uma conformação fechada, mas quando o Ro se liga ao domínio ATD, sua conformação varia entre aberta e fechada (LU, 2017). O domínio ATD da subunidade GluN2A e o lóbulo R1 do domínio ATD da subunidade GluN1 interagem intensamente, fazendo com que as modificações conformacionais aconteçam com maior intensidade na subunidade GluN1 em comparação à GluN2B (LU, 2017). A presença de duas subunidades GluN2 em um receptor faz com que haja uma maior diversidade de estrutura e funções, com maiores potências para sinalizar sinapses químicas e possui uma maior probabilidade de ser alvo potencial para agentes terapêuticos (LU, 2017).

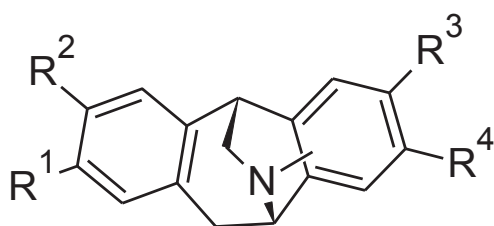
O antagonista competitivo, ácido 5,7-diclorocinurênico (DCKA) se liga ao segmento de aminoácidos S1 do domínio LBD e seu carboxilato forma uma ligação de hidrogênio com os resíduos Thr-518 e Arg-523 enquanto o grupo amino forma uma ligação de hidrogênio com o resíduo Pro-516; interações de Van der Waals são observadas entre os resíduos dos anéis aromáticos do Trp-731 e Phe-408 e os átomos de cloro do DCKA (BARON, 1991; FURUKAWA, 2003). Quando o antagonista competitivo se liga ao domínio LBD de GluN2B ocorre uma mudança conformacional interrompendo a conexão

normalmente existente entre os domínios ATD e LBD, conseqüentemente desconectando o agonista de seu sítio ativo (ZHU, 2016).

2.4 ISOPAVINAS

As isopavinas são classificadas como alcaloides isoquinolinos derivados de plantas da família Papaveraceae (MATUROVÁ, 1966) e apresentam em comum a tetra-hidroisoquinolina na região central de suas estruturas (WEBER, 1992; CHILDERS, 1990). As primeiras estruturas de isopavinas a serem determinadas foram as das amurensinina e amurensina, e também foi verificado que a (-)-amurensinina é a (-)-amurensina na forma não fenólica, após sofrer metilação. A estrutura genérica das isopavinas pode ser vista na FIGURA 20 e exemplo delas são mostradas na FIGURA 21 (TAMBAR, 2006).

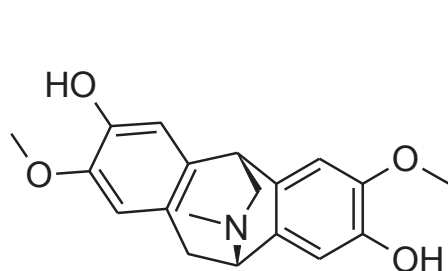
FIGURA 20- ESTRUTURA GERAL DAS ISOPAVINAS.



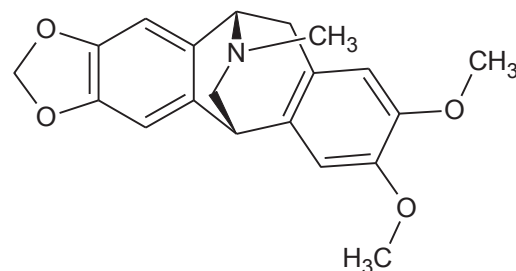
FONTE: O autor (2019)

Estudos demonstram que as isopavinas podem apresentar atividade biológica importante no tratamento de doenças de desordem neurológica, como a síndrome de Down, o Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ELA), demência senil, acidente vascular cerebral, epilepsia e atrofia olivo-ponto-cerebelar (WEBER, 1992; CHILDERS, 1990), pois elas são consideradas antagonistas não competitivos ou bloqueadores não competitivos do complexo receptor específico N-methyl-D-Aspartato (NMDA) associado ao canal iônico (CHILDERS, 1990).

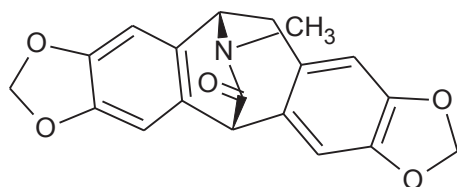
FIGURA 21- EXEMPLOS DE ISOPAVINAS DERIVADAS DE PRODUTOS NATURAIS.



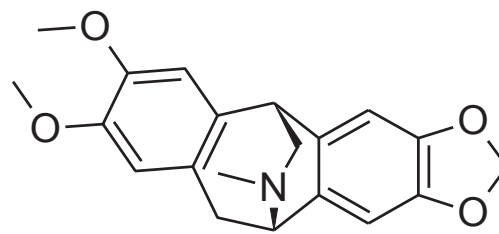
Talidina



Amurensinina



Roelactamina



Reframina

FONTE: O autor (2019)

2.5 AMURENSININA

A amurensinina ($C_{20}H_{21}NO_4$), número de registro CAS 343934-15-6, é um alcaloide que foi descoberto ao ser sintetizado por acidente. Em 1955, o pesquisador Guthrie e colegas de pesquisa promoveram a reação de uma pirrolina com um composto cristalino e submeteram à um tratamento com ácido sulfúrico e aminoacetal, obtendo a amurensinina, até então não classificada como tal (GUTHRIE, 1955). Mais tarde, Battersby e Yeowell revisaram a estrutura e a classificaram como uma isopavina (SCHOPF, 1949; BATTERSBY, 1955; BATTERSBY, 1958). Anos mais tarde, a amurensinina foi isolada da planta *Meconopsis napaulensis* (SLAVFK, 1976) e identificada por meio da comparação com o sal de amurensinina (SLAVFK, 1977).

Além da amurensinina ser encontrada em espécies de *Meconopsis* (SLAVFK, 1977), ela já foi identificada nas espécies de plantas *Papaver alpinum*, *Papaver taticum*,

Papaver pyrenaicum, *Papaver suaveolens*, e de algumas variedades de *Papaver nudicaule* (BOIT, 1959; BOIT, 1960; MATUROVÁ, 1962; 1966).

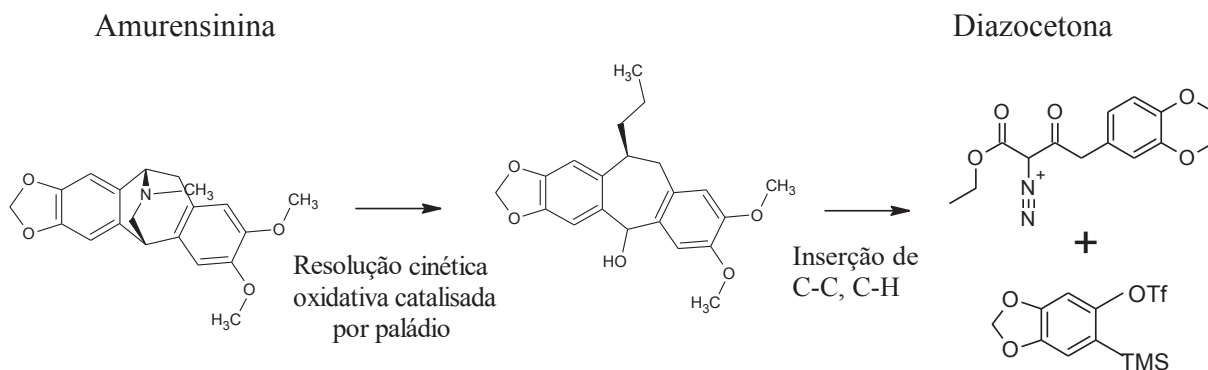
A estrutura da amurensinina apresenta um grupo metilenodioxi e um grupo N-metil (SANTAVÝ, 1966), mantendo a característica de estrutura com núcleo de tetra-hidroisoquinolina tetracíclica (BOIT, 1960; GÖZLER, 1983). Por meio do espectro de ressonância magnética nuclear (RMN), foram observados quatro prótons aromáticos: dois na posição para (δ 3,27) e dois na posição orto (δ 3,37 e δ 3,47), um quarteto para representar o grupo metilenodioxi (δ 4,07, δ 4,10, δ 4,15 e δ 4,17), um singleto para representar o grupo N-metil (δ 7,50) e múltiplos sinais para representar 6 outros prótons. Além deles, foram observados picos para representar dois grupos metoxis (δ 6,14 e δ 6,22).

Ao analisar espectros de infravermelho ($900-800\text{ cm}^{-1}$), Santavý (1966) detectou a presença de um anel aromático (A) substituído nas posições 1, 2, 4 e 5 e outro anel aromático (B) tetra substituído nas posições 1, 2, 3 e 4 na estrutura da amurensinina, e presumiu que se os sinais representantes dos prótons aromáticos na posição para forem sobrepostos, o grupo metilenodioxi está ligado ao anel aromático A.

Carrillo (1997) desenvolveu uma proposta simples de síntese da amurensinina a partir de 1,2-diariletilamina quiral, na qual se obtém a amurensinina pura. Em 2006, Tambar propôs uma retrosíntese da síntese convergente e enantioseletiva da amurensinina através de reações seletivas de inserção de ligações C-H e C-C, na qual a diazocetona faz parte da síntese como um intermediário. Segundo o autor, a retrosíntese tem seu início ao desconectar o átomo de nitrogênio de um dos carbonos da estrutura e conseqüentemente deixando o hidróxi-éster vulnerável. Com esta desconexão a hidroxila ligada ao ciclo-heptano pode ser acessada pelo ceto-éster. Esta estrutura reage facilmente em uma reação intramolecular para inserção de ligação C-C a qual envolve alquilação de acil de arinos.

Tambar também deduziu a partir destas informações que o arino e o β -cetoéster (diazocetona) são as prováveis substâncias para a reação de inserção de ligação de carbonos, e que a diazocetona foi gerada através de uma reação de inserção de ligação C-H. Esta reação está ilustrada na FIGURA 22.

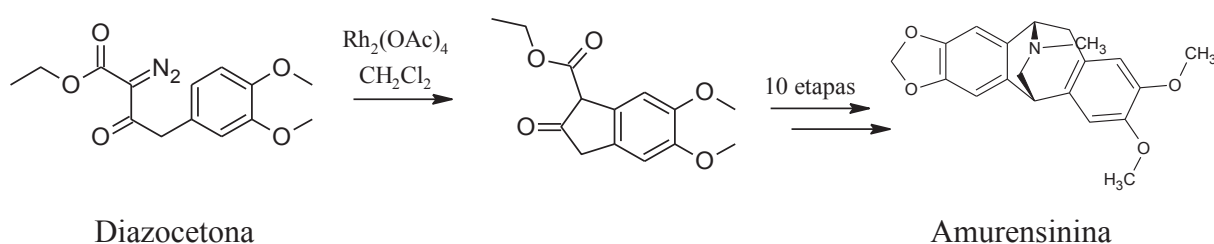
FIGURA 22- ESQUEMA DE RETROSSÍNTESE PARA A OBTENÇÃO DA AMURENSININA.



FONTE: Adaptado de TAMBAR (2006)

Em 2008, Shyam, et al demonstrou a síntese da amurensinina a qual envolve uma diazocetona e a inserção intramolecular de C-H (FIGURA 23).

FIGURA 23- SÍNTESE DA AMURENSININA.



FONTE: Adaptado de SHYAM (2008)

2.6 DOCAGEM MOLECULAR

A docagem molecular (*molecular docking*) é um método computacional utilizado para prever tridimensionalmente quais são os possíveis locais de interação entre um ligante e um receptor, e qual é a natureza destas possíveis ligações, bem como sua afinidade e conformação, a fim de definir qual é o melhor modo de ligação (MORRIS, 2008).

Este método apresenta grande importância para o desenvolvimento de novos fármacos, pois por meio dele é possível estudar o tipo de estrutura-atividade, otimizar o desenho de um fármaco, encontrar um fármaco candidato por varredura virtual em bancos de dados de proteínas e ligantes, entre outras aplicações (MORRIS, 2008). Alguns softwares existentes para realizar a docagem molecular são: AutoDock (<http://autodock.scripps.edu>),

DOCK (dock.compbio.ucsf.edu; FlexX), GOLD (http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/lifesciences/gold/) e ICM (http://www.molsoft.com/docking.html).

Atualmente a docagem molecular é frequentemente utilizada por grupos de pesquisa e está presente em diversos artigos científicos, sendo utilizada como ferramenta para prever ou confirmar ancoragem entre ligantes e receptores e outras propriedades estruturais pertinentes. Visto o variado número de softwares que executam o *docking*, e levando em consideração que eles geram uma previsão de interações moleculares, é sugerido que os pesquisadores validem o método, seja através da utilização de mais de um software ou pela realização da docagem molecular entre um receptor e seu ligante que já possuem sua estrutura de interação, resolvida experimentalmente, depositada em bancos de dados de estruturas e observar se a ancoragem realizada confere com os dados obtidos via cristalografia. Um dado importante que revela a qualidade da docagem molecular é o desvio da raiz quadrada média (RMSD) das coordenadas cartesianas dos átomos do ligante com as conformações cristalográficas ancoradas (MORRIS, 2008).

Para realizar o *docking* são necessárias as estruturas tridimensionais do receptor e do ligante. Estas estruturas podem ser encontradas em bancos de dados, como o *Protein Data Bank* (PDB), o qual coleciona vários tipos de proteínas cristalizadas, o ZINC15 e *Binding MOAD* que são bancos de dados de compostos químicos, entre eles, ligantes. Tanto o receptor quanto o ligante são preparados e então é realizada a docagem molecular, na qual poderão ocorrer diferentes tipos de ancoramento com diferentes graus de afinidade (*Ibidem*).

O software pode utilizar funções de avaliação empírica, levando em consideração a força de campo ou baseado em dados registrados. Ambos os métodos de pesquisa podem ser divididos em duas categorias: estocástico e sistemático. O sistemático é determinista, ou seja, realizando a pesquisa em espaços determinados, contudo tem a sua qualidade dependente da granularidade da amostra no campo pesquisado; e o estocástico realiza alterações aleatórias nas variáveis e prioriza um critério determinado pelo usuário, portanto o resultado pode variar (MORRIS, 2008; SOUZA, 2006). Esses métodos de pesquisa podem ser considerados globais ou locais. Este segundo terá como base o local mais próximo ou de energia mínima à conformação atual, enquanto o método global pesquisa, sem restrições espaciais, onde há uma energia mínima. Estudos têm empregado um método híbrido de pesquisa, englobando a técnica local e global (MORRIS, 1998).

2.7 PREPARO DO RECEPTOR

A qualidade do *docking* vai depender da homologia do modelo do receptor e o preparo deste é extremamente necessário, os hidrogênios devem ser adicionados, pois eles não ficam explícitos quando submetidos à cristalografia de raios X; as moléculas de água presentes devem ser retiradas, como também os ligantes que possam interferir na ancoragem molecular (BATISTA, 2018).

2.8 PREPARO DO LIGANTE

O ligante pode apresentar ligações flexíveis em sua estrutura e diferentes pontos de torções. Visto que diferentes conformações do ligante geram um número maior de possibilidades de conformeros, o tempo demandado para o *docking* será maior, assim como sua complexibilidade na pesquisa por sítios ligantes (MULAKALA, 2006; LAEDERACH, 2005; ROCKEY, 2000).

Após a realização da docagem molecular, os resultados devem ser analisados levando em consideração a complementaridade química entre ligante e receptor, a qualidade e veracidade das ligações formadas, as possíveis interações entre as cargas de um grupo do ligante com cargas opostas de cadeias laterais do receptor, ou mesmo a presença de grupos hidrofóbicos em uma das estruturas, a comparação com as interações realizadas por este mesmo ligante e mesmo receptor cristalizados, os valores de RMSD é considerado satisfatório quando não excede 2Å (MORRIS, 2008). Uma das tendências da docagem é encontrar regiões no receptor onde haja possibilidade de ligação do ligante que envolva menor quantidade de energia, o que não significa que tal região seja um sítio ativo (MORRIS, 2008).

2.9 PROGRAMAS

2.9.1 AutoDock Tools

O AutoDock Tools é um programa computacional disponível gratuitamente no qual os arquivos de estrutura tridimensional de receptor e do ligante são configuradas para o processo de docagem. Neste programa é possível remover moléculas não pertencentes à estrutura do receptor estudado, como também adicionar hidrogênios faltantes. No AutoDock

Tools é definido o posicionamento e dimensões do *Grid* (grade), que delimita a região do receptor para a qual o programa calculará a possibilidade de o ligante interagir de forma estável. Quando não há informação conhecida sobre o possível local de interação do ligante, as dimensões do *Grid* devem incluir todo o receptor. Quando há conhecimento prévio da localização do sítio de ligação, é possível determinar o *Grid* apenas na região de ligação. Com o encaixe concluído, é possível visualizar a interação em formato tridimensional (PINES, 2019).

O AutoDock Tools requer cargas atômicas parciais ao ligante, visto que ele utiliza um modelo de átomo unido para o receptor e ligante e por isso, apenas ligações polares de hidrogênio são visualizadas, visto que o software é calibrado com cargas de Gasteiger para ambos ligante e receptor (GASTEIGER, 1978).

A função de pontuação deste software usa como princípio o campo de força da mecânica molecular AMBER (CORNELL, 1995) e mais dois termos: visto que ocorre perda de entropia conformacional na ligação, é adicionado um termo empírico com a finalidade de corrigir esta perda (MORRIS, 1998; HUEY, 2007) e ocorre mudança de energia livre de solvatação na ligação, logo um outro termo é adicionado para corrigir esta alteração (HUEY, 2007).

2.9.2 AutoDock Vina

O programa AutoDock Vina é utilizado para processar a docagem molecular entre um receptor e um ligante. O software funciona por comando DOS e obedece aos parâmetros determinados pelo operador da docagem. Ele analisa com precisão as diferentes formas de como e onde o ligante pode se ligar ao receptor e calcula o grau de afinidade, em Kcal/mol, de cada possível interação. Ele foi projetado e desenvolvido pelo Dr. Oleg Trott no Laboratório de Gráficos Moleculares do Instituto de Pesquisa Scripps (PINES, 2019).

2.9.3 Software de visualização

A ancoragem molecular realizada pelos programas AutoDock Tools e Gold Suite pode ser analisada pelos programas de visualização PyMol e BIOVIA Discovery Studio, programas onde se pode visualizar o complexo ligante-receptor e suas características próprias e as resultantes da docagem, como as diferentes formas de ancoragem do ligante no receptor e as ligações intermoleculares envolvidas. Por estes programas é possível analisar

entre as ancoragens obtidas, qual delas apresenta maiores interações previamente previsíveis e um número maior de ligações intermoleculares com resíduos do sítio ativo importantes para a efetivação da ancoragem molecular (BATISTA, 2018), e a partir desses dados propor um complexo ligante-receptor com características provavelmente bem próximas da realidade.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

3.1.1 Hardware

Para a realização do estudo, foi utilizado um computador com processador Intel® Core™ i7-2630, 4 núcleos, 8 processadores lógicos, 2.0 GHz, 8 GB RAM, com sistema operacional Windows 10 Home.

3.1.2 Softwares/ programas/ banco de dados

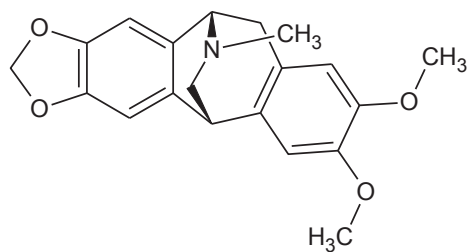
Os softwares utilizados foram: ACD/Schemsketch™ (Freeware 2017.2.1) (ACD/CHEMSKETCH, 2017), AutoDock Tools 1.5.6 (SOLOMON, 2008), AutoDock Vina (TROTT; OLSON, 2010), PyMol version 0.99 (DELANO, 2002), MarvinSketch 19.19 (CHEMAXON, 2019), BIOVIA Discovery Studio 2019 (Dassault Systèmes BIOVIA, 2019).

O banco de dados utilizado foi o *Protein Data Bank* (PDB), um banco de dados público *online* de estruturas tridimensionais resolvidas experimentalmente, disponível em <https://www.rcsb.org>.

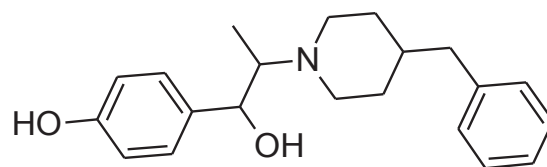
3.1.3 Estruturas químicas

As estruturas químicas estudadas foram os ligantes amurensinina e o ifenprodil e o receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5) de *Rattus norvegicus* (FIGURA 24). A estrutura 4PE5 foi selecionada por se tratar do canal di-heterométrico GluN1A/GluN2B, ao qual o ifenprodil especificamente se liga e por este receptor pertencer a um organismo mamífero.

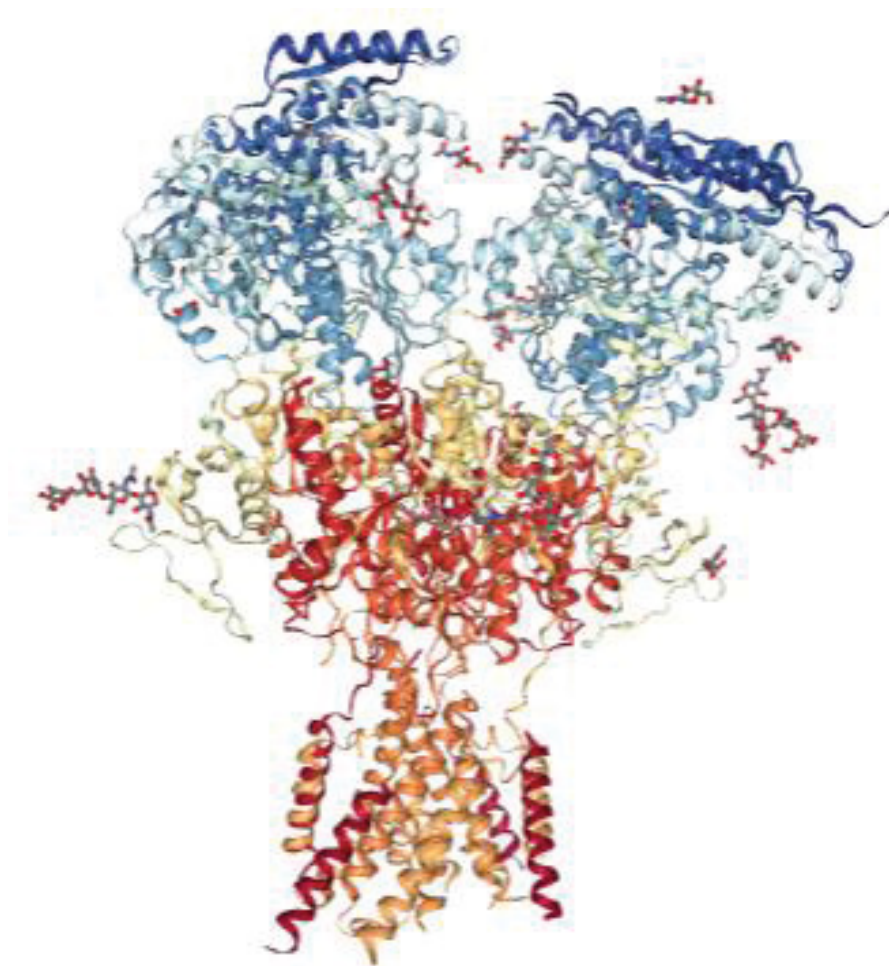
FIGURA 24- ESTRUTURAS QUÍMICAS ESTUDADAS.

Ligantes

Amurensinina



Ifenprodil

Receptor

Receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5)

FONTE: Ligantes: O autor (2019). Receptores: PDB (2014).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Preparo do receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5) para docagem

O arquivo referente à estrutura tridimensional do receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5) foi obtido no website do *Protein Data Bank* (PDB): <https://www.rcsb.org/> na extensão .pdb e preparado para docagem utilizando o programa AutoDock Tools. O provável sítio de interação da amurensinina no receptor está localizado na cadeia B (sítio de ligação do ifenprodil), deste modo as cadeias A, C e D foram deletadas, bem como os ligantes presentes no receptor.

As moléculas de água provenientes da técnica de cristalização para resolução da estrutura por difração de raios X também foram removidas nesta etapa, visto que elas não pertencem à molécula e podem interferir na docagem. Posteriormente foram adicionados átomos de hidrogênios faltantes ao receptor, dado que o software não os detecta. O arquivo final foi salvo com a extensão .pdbqt.

A etapa seguinte foi a determinação da localização e das dimensões do *Grid* (caixa virtual que delimita a região onde o ligante realizará as possíveis interações com receptor). Para a simulação da docagem foi considerado o domínio ATD da cadeia B do receptor, onde está localizado o sítio de ligação do ifenprodil. Os dados de dimensão e localização do *Grid* foram salvos em um arquivo com a extensão .txt.

Para a validação da docagem, o ifenprodil foi docado na região do domínio ATD do receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5). O receptor foi preparado da mesma forma observada nas docagens anteriores deste estudo e as dimensões do *Grid* foram as mesmas, com o objetivo de limitar a região ATD do receptor.

Após o processamento das informações e a conclusão dos processos de docagem molecular, os dados foram analisados nos programas PyMol e BIOVIA Discovery Studio para visualização do complexo formado e suas possíveis conformações e interações.

3.2.2 Preparo dos ligantes para a docagem molecular

A estrutura tridimensional da amurensinina (ligante) não foi encontrada nos bancos de dados públicos de estruturas químicas, deste modo ela foi desenhada tridimensionalmente via programa ACD/SchemsketchTM e salva em um arquivo com extensão .mol. Para a docagem este arquivo foi convertido para .pdb por meio do programa PyMol, extensão

reconhecida pelos programas de docagem utilizados. O cálculo para a predição do estado de protonação da amurensinina foi realizado por meio do programa MarvinSketch.

O ligante foi preparado para a docagem molecular no programa AutoDock Tools, o qual detectou os pontos de torção da molécula e realizou o cálculo do ângulo das torções. O arquivo da estrutura do ligante foi salvo na extensão .pdbqt.

Para realizar a docagem molecular foi gerado um comando com as informações do receptor, do ligante e das dimensões do *Grid* para o programa AutoDock Vina. Após o processamento das informações e a conclusão dos processos de docagem molecular, os arquivos obtidos foram analisados nos programas PyMol e BIOVIA Discovery Studio. Para realizar a validação do método, o ifenprodil foi obtido e preparado da mesma maneira que a amurensinina.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

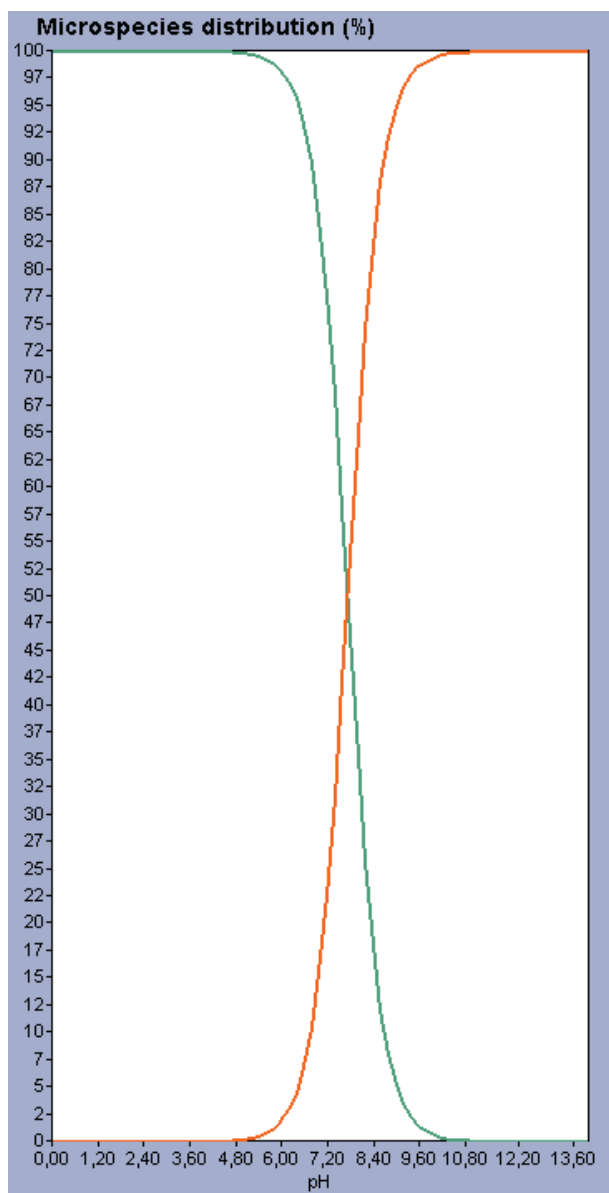
4.1 PREDIÇÃO DO ESTADO DE PROTONAÇÃO MAIS ADEQUADO PARA O LIGANTE

Sabendo que os receptores NMDA funcionam normalmente em pH fisiológico de 7,0 a 7,4 (WILLIANS, 2009), e que em casos em que ocorre uma injúria no cérebro ou o paciente é portador de uma doença neural, como o Alzheimer, este pH pode diminuir tornando o ambiente ácido (NEDERGAARD, 1991; PRASAD, 2018), foi considerado que o pH poderia variar entre o pH fisiológico e um pH mais ácido.

O cálculo para a predição do estado de protonação da amurensinina foi realizado por meio do programa MarvinSketch e foi observado que ela se encontra predominantemente protonada em $\text{pH} < 7,6$ e predominantemente não protonada em $\text{pH} > 7,8$ na temperatura de 298 K (FIGURA 25).

Foram realizadas docagens moleculares considerando os dois estados de protonação do ligante, visto que em pH 7,2 a porcentagem de amurensinina protonada e não protonada é em torno de 73% e 27%, respectivamente, conforme a TABELA 6. As estruturas da amurensinina não protonada e protonada estão presentes na FIGURA 26.

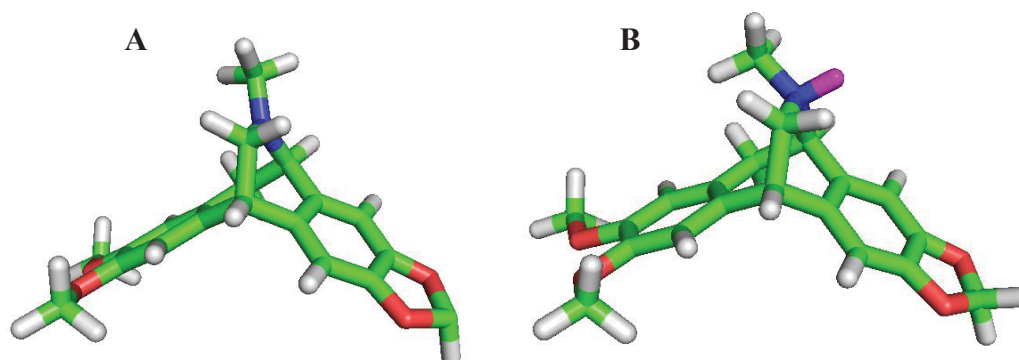
FIGURA 25- ESTADO DE PROTONAÇÃO DO LIGANTE AMURENSININA.



LEGENDA: linha laranja: amurensinina em seu estado fundamental; linha verde: amurensinina protonada.

FONTE: O autor (2019)

FIGURA 26- ESTRUTURA DA MOLÉCULA DE AMURENSININA



LEGENDA: A: não protonada; B: protonada.
 FONTE: O autor (2019).

TABELA 6- ESTADO DE PROTONAÇÃO DA AMURENSININA DE ACORDO COM A VARIAÇÃO DE pH, À TEMPERATURA DE 298 K.

pH	% Amurensinina	% Amurensinina protonada
5,60	0,72	99,28
5,80	1,14	98,86
6,00	1,80	98,20
6,20	2,82	97,18
6,40	4,40	95,60
6,60	6,79	93,21
6,80	10,36	89,64
7,00	15,48	84,52
7,20	22,49	77,51
7,40	31,50	68,50
7,60	42,16	57,84
7,80	53,60	46,40
8,00	64,68	35,32
8,20	74,37	25,63
8,40	82,14	17,86
8,60	87,94	12,06

FONTE: O autor (2019).

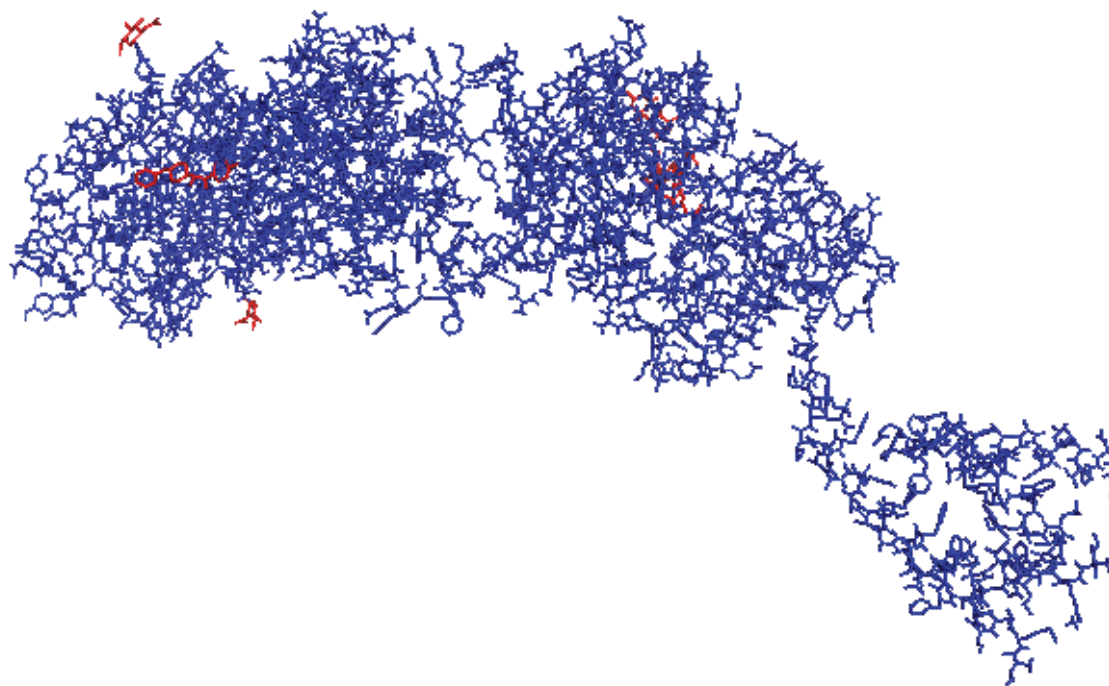
4.2 VISUALIZAÇÃO E ANÁLISE DO PREPARO DO RECEPTOR E DA DOCAGEM MOLECULAR ENTRE O RECEPTOR NMDA E OS LIGANTES

4.2.1 Receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5)

A docagem molecular foi realizada entre a cadeia B do receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5) e o ligante amurensinina. Na FIGURA 27 é possível observar

que a sobreposição entre a cadeia B docada e a cadeia B original (arquivo do PDB íntegro) deixa proeminente apenas os ligantes que foram removidos propositalmente da cadeia B antes de ser realizada a docagem molecular. Na FIGURA 28 é possível observar a localização dos átomos de hidrogênios que foram acrescentados à cadeia B utilizada no processo de docagem.

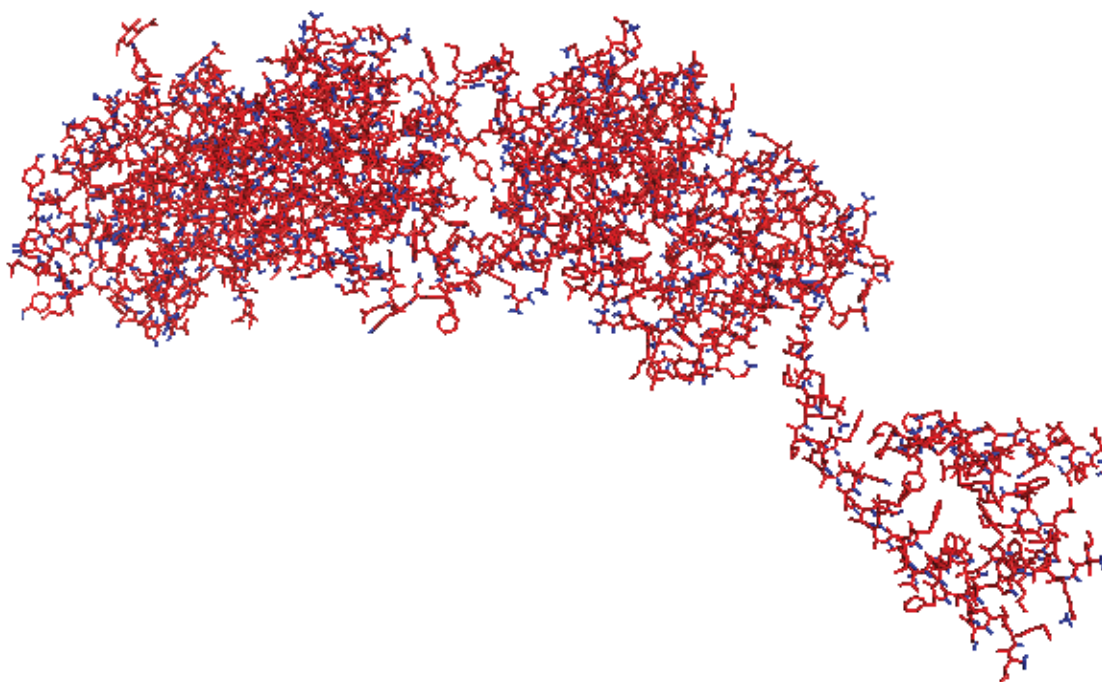
FIGURA 27- SOBREPOSIÇÃO ENTRE A CADEIA B DO RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B APÓS REALIZADA A DOCAGEM MOLECULAR E A CADEIA B ORIGINAL (PDB 4PE5).



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: cadeia B do receptor NMDA GLUN1A/GLUN2B (em azul), cadeia B original (PDB 4PE5) (em vermelho).

FIGURA 28- SOBREPOSIÇÃO ENTRE A CADEIA B ORIGINAL (PDB 4PE5) DO RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B E A CADEIA B COM ACRÉSCIMO DE HIDROGÊNIOS PARA A DOCAGEM MOLECULAR.



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: receptor NMDA GLUN1A/GLUN2B (em vermelho) e a cadeia B com acréscimo de hidrogênios para a docagem molecular (em azul).

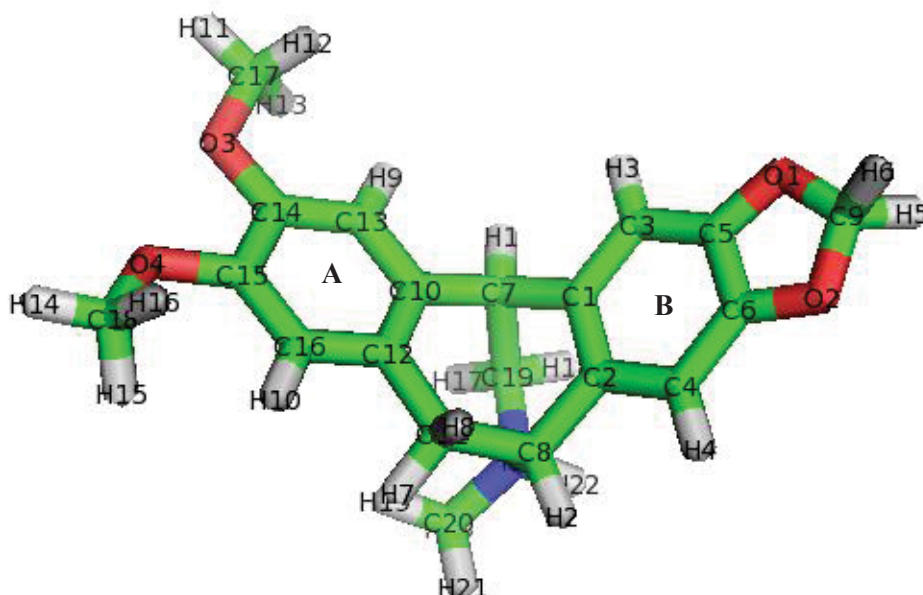
A TABELA 7 apresenta dados referentes à interação entre o receptor NMDA e o ligante amurensinina. O programa Autodock Vina libera como resultado, nove possibilidades de conformeros (conformações estruturais resultantes da interação receptor-ligante) com os valores de RMSD e de afinidade de interação. Foram usados números de pontos do *Grid* nas dimensões $x=126$; $y=126$; $z=126$, com as coordenadas: $x=6.778$; $y=20.361$; $z=8.222$ para determinar o espaço para a realização da docagem molecular. O modo 1 é o indicado pelo programa como conformero obtido mais plausível, de acordo com o algoritmo utilizado e valor de $RMSD=0$. Logo, para o ancoramento da amurensinina não protonada e amurensinina protonada na região do sítio de ligação do ifenprodil, foram obtidos valores de energia iguais a $-7,9$ Kcal/mol e $-8,1$ Kcal/mol, respectivamente. Esses valores são representativos de afinidade de ligação e indicam, no caso em questão, a conformação do ligante que interage com maior afinidade com o receptor. Para melhor analisar os dados, o programa atribui números aos átomos dos ligantes para identificá-los (FIGURAS 29 e 30).

TABELA 7- DADOS REFERENTES À AFINIDADE DO LIGANTE AMURENSININA COM O RECEPTOR, CALCULADOS PELO PROGRAMA AUTODOCK VINA.

Modo	Amurensinina não protonada			Amurensinina protonada		
	Afinidade (Kcal/mol)	Distância a partir do modo que apresenta melhor afinidade		Afinidade (Kcal/mol)	Distância a partir do modo que apresenta melhor afinidade	
		Limite inferior (RMSD)	Limite superior (RMSD)		Limite inferior (RMSD)	Limite superior (RMSD)
1	-7,9	0,000	0,000	-8,1	0,000	0,000
2	-7,3	26,675	29,344	-7,7	2,407	3,529
3	-6,7	50,305	52,373	-7,7	12,757	16,149
4	-6,6	13,234	14,947	-7,5	3,414	4,842
5	-6,4	34,525	36,623	-7,2	11,414	13,944
6	-6,3	14,751	16,411	-7,2	3,575	5,373
7	-6,0	34,369	37,025	-7,0	4,251	6,104
8	-5,9	26,717	28,490	-6,9	6,316	8,500
9	-5,9	26,564	28,984	-6,8	32,233	34,072

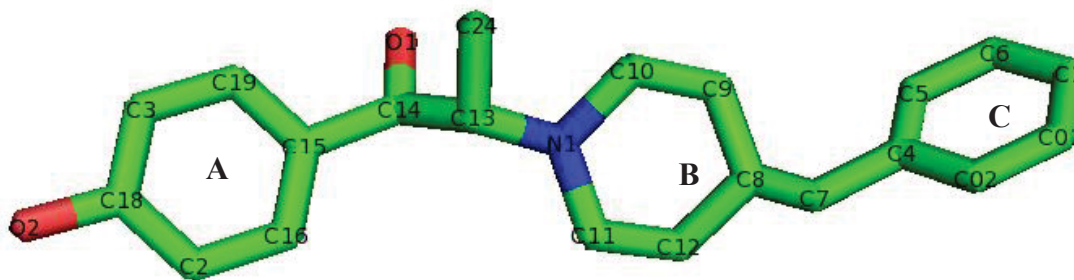
FONTE: O autor (2019).

FIGURA 29- IDENTIFICAÇÃO NUMÉRICA DOS ÁTOMOS DA NUMERAÇÃO AMURENSININA. OS ANÉIS FORAM IDENTIFICADOS COMO A E B.



FONTE: O autor (2019).

FIGURA 30- IDENTIFICAÇÃO NUMÉRICA DOS ÁTOMOS DO IFENPRODIL. OS ANÉIS FORAM IDENTIFICADOS COMO A, B e C.

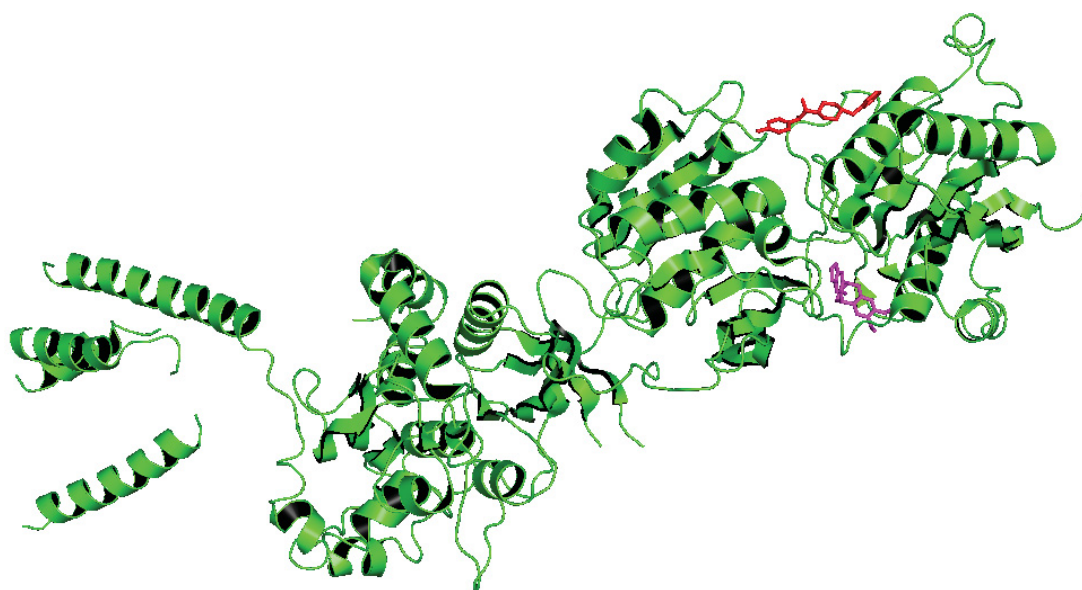


FONTE: O autor (2019).

A afinidade e detalhes das interações da amurensinina não protonada e do ifenprodil na região do domínio ATD podem ser observados nas FIGURAS 31, 32 e 33 e nas TABELAS 8 e 9, onde estão citados os tipos de interação entre os ligantes e o receptor. Para termos de verificação as interações do ifenprodil com o receptor foram comparadas por meio dos programas Discovery Studio Visualizer e PyMol com aquelas registradas no PDB.

O ifenprodil e a amurensinina não protonada apresentaram interações com resíduos da região do domínio ATD, a qual está limitada entre o resíduo 27 e o resíduo 405 (KARAKAS, 2014). Além disso, ambos ligantes interagiram com resíduos de tirosina, fenilalanina, leucina e prolina. Foi observado que os programas PyMol e Discovery Studio Visualizer detectaram um menor número de interações do ifenprodil com o receptor (11 ligações) quando comparado ao número de interações entre a amurensinina não protonada e o receptor (15 ligações). A média das distâncias de interação entre o ifenprodil e o receptor foi menor ($3,89 \text{ \AA} \pm 2,07$) em comparação à média das distâncias de interação entre a amurensinina não protonada e o receptor ($4,22 \text{ \AA} \pm 1,80$), sugerindo que a soma das ligações do ifenprodil apresentam uma força maior. Estudos envolvendo a docagem molecular de moléculas também observaram interações de ligantes com sítios de ligação por meio de carbonos e hidrogênios, envolvendo o anel aromático e o resíduo Leu (CORREA, 2015), e também por ligações de hidrogênio com o resíduo Tyr (SOUZA, 2012).

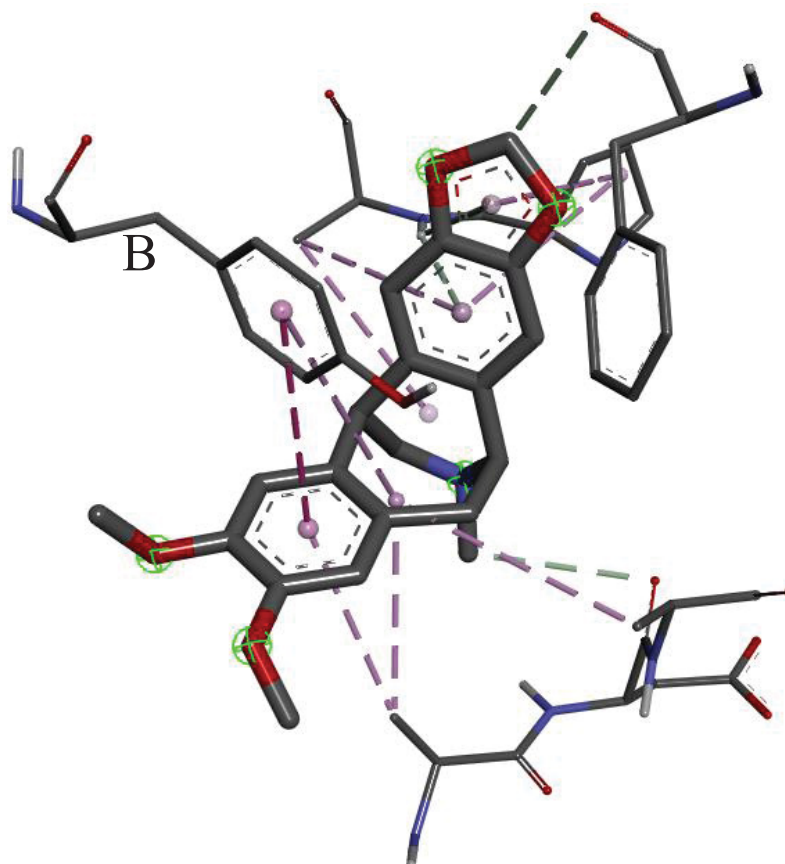
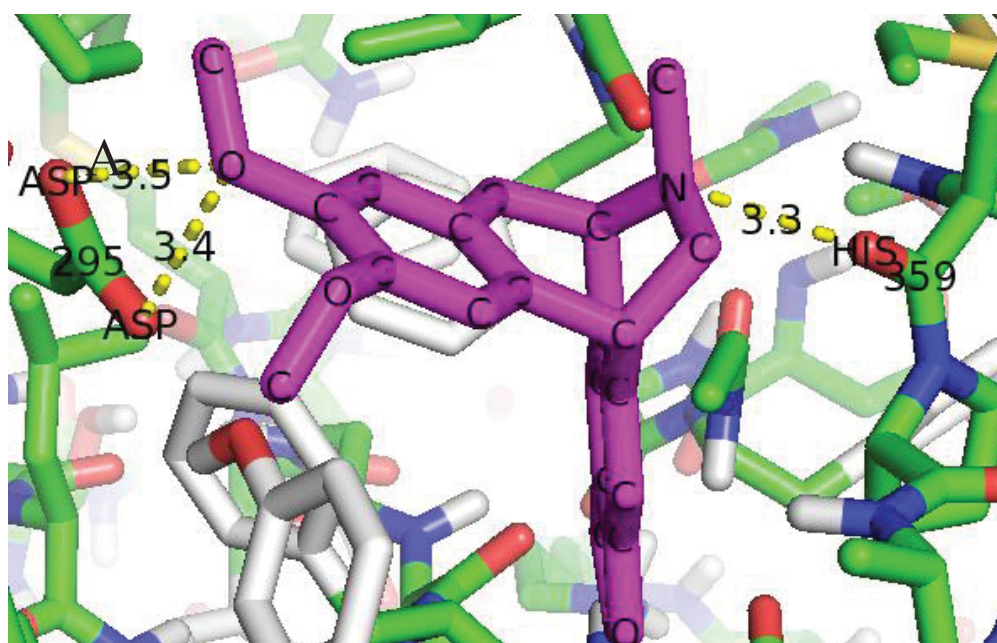
FIGURA 31- CADEIA B DO RECEPTOR NMDA COM OS LIGANTES IFENPRODIL E AMURENSININA NÃO PROTONADA.



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: ifenprodil (vermelho) e amurensinina não protonada (rosa).

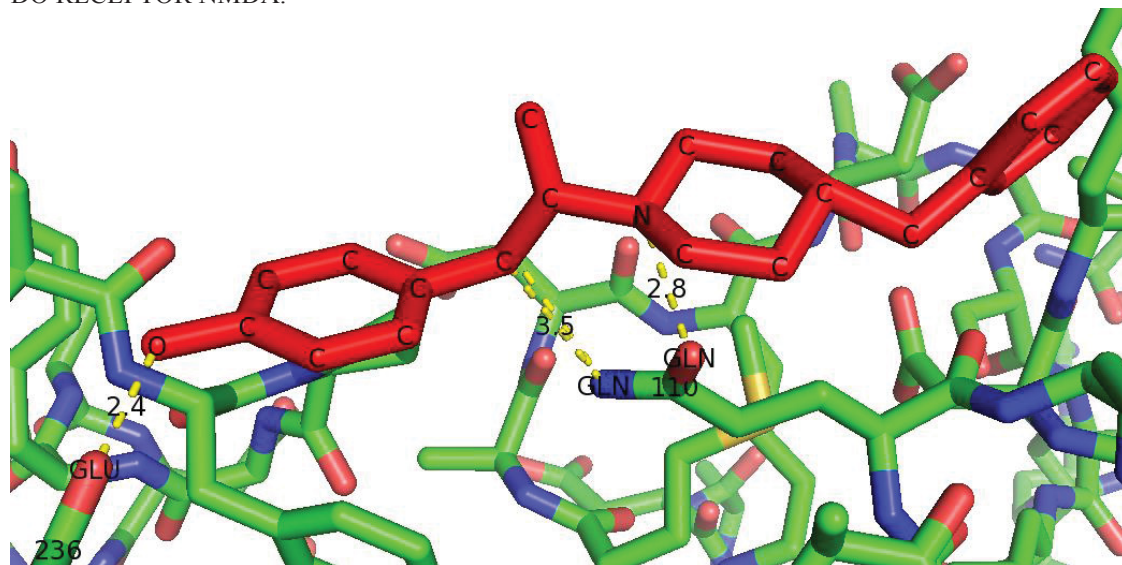
FIGURA 32- LIGANTE AMURENSININA NÃO PROTONADA LIGADA À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.



FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: Ligante amurensinina. As interações polares entre o ligante e o domínio ATD estão representadas por linhas tracejadas; os valores na figura são as medidas das ligações em Å. A- Programa PyMol; B- Programa BIOVIA Discovery Studio.

FIGURA 33-LIGANTE IFENPRODIL RETIRADO DO PDB LIGADA À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.



FONTE: Adaptado de PDB (2014).

LEGENDA: ligantes ifenprodil (vermelho). As interações polares entre os ligantes e o sítio de ligação estão representadas por linhas tracejadas; os valores na figura são as medidas das ligações em Å.

TABELA 8- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES PRESENTES ENTRE A AMURENSININA NÃO PROTONADA DOCADA NA REGIÃO DO DOMÍNIO ATD NO RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B.

Tipo de interação Amurensinina: resíduo de aminoácidos	Distância (Å)	Categoria	Tipo de ligação	Software para visualização
O-3: ASP-295	3,5	Hidrofilico	Ligação de hidrogênio	PyMol
N-1: HIS-359	3,3	Hidrofilico	Ligação de hidrogênio	PyMol
C-9: PHE-146	3,4	Hidrofilico	Ligação de carbono hidrogênio	Discovery Studio Visualizer
C-22: ASP-348	3,6	Hidrofilico	Ligação de carbono hidrogênio	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: LYS-361	2,9	Hidrofilico	Ligação de hidrogênio	Discovery Studio Visualizer
Ciclopentano: LYS-361	3,3	Hidrofilico	Ligação de hidrogênio	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático A: TYR 287	4,8	Hidrofóbico	π - π em forma de T	Discovery Studio Visualizer e PDB
C-12: ARG-347	4,2	Hidrofóbico	Alquil	Discovery Studio Visualizer
C-12: LEU-349	5,2	Hidrofóbico	Alquil	Discovery Studio Visualizer
Ciclo-heptano: LYS-361	4,8	Hidrofóbico	Alquil	Discovery Studio Visualizer
C-12: TYR-287	5,1	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: PRO-360	5,4	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: LYS-361	4,8	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer
Ciclopentano: PRO-360	5,0	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático A: ARG-347	4,1	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer

FONTE: O autor (2019).

TABELA 9- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES ENTRE O IFENDRODIL E O RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B DEPOSITADO NO PDB (4PE5).

Tipo de interação Ifenprodil: resíduo de aminoácidos	Distância (Å)	Categoria	Tipo de ligação	Software para visualização
O-1:GLN-110 (cadeia B)	2,97	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	Discovery Studio Visualizer, PyMol e PDB
O-1:SER-132 (cadeia A)	3,01	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	Discovery Studio Visualizer, PyMol e PDB
O-2:GLU-236 (cadeia B)	2,39	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	Discovery Studio Visualizer, PyMol e PDB
Anel aromático A: LEU-135 (cadeia A)	3,15	Hidrofóbico	π -sigma	Discovery Studio Visualizer e PDB
Anel aromático A: PHE-176 (cadeia B)	5,40	Hidrofóbico	π - π em forma de T	Discovery Studio Visualizer e PDB
Anel aromático A: PRO-177 (cadeia B)	5,41	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: ALA-107 (cadeia B)	5,24	Hidrofóbico	Alquil	Discovery Studio Visualizer e PDB
C-24:LEU-135 (cadeia A)	4,34	Hidrofóbico	Alquil	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático C: ILE-111 (cadeia B)	4,64	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer e PDB
N-1:GLN-110 (cadeia B)	2,8	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	PyMol
O-1:GLN-110 (cadeia B)	3,5	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	PyMol
C-6:TYR-109 (cadeia A)		Hidrofóbico	Alquil	PDB
C-2:TYR-109 (cadeia A)		Hidrofóbico	Alquil	PDB
C-1:PHE-114 (cadeia B)		Hidrofóbico	Alquil	PDB
C-6: PHE-114 (cadeia B)		Hidrofóbico	Alquil	PDB

FONTE: O autor (2019).

Foram verificadas também as interações existentes entre a amurensinina protonada e o domínio ATD; essas interações podem ser visualizadas na FIGURA 34 e na TABELA 10, onde estão listadas as características das interações entre os ligantes e o receptor. As interações observadas entre a amurensinina protonada e o receptor foram menores (6 ligações) daquelas observadas entre a amurensinina não protonada e o receptor. Por outro lado, a média das distâncias de interação ($3.9 \text{ \AA} \pm 1.74$) foi menor daquele observado entre

a amurensinina não protonada e o receptor. Todavia isso pode ser explicado devido à variedade de natureza das ligações da amurensinina não protonada e o maior número de ligações hidrofóbicas, as quais apresentam uma força menor em relação às ligações de hidrogênio. Entretanto, vale salientar que a amurensinina não protonada apresentou 15 ligações, dentre elas ligações hidrofóbicas e hidrofílicas e estão distribuídas ao longo da estrutura do ligante, o que supostamente contribui para sua estabilidade, não podendo definir o grau de afinidade do ligante pela média das distâncias de interação entre a amurensinina não protonada, a amurensinina protonada e os resíduos de aminoácido presentes no sítio de ligação do ifenprodil da cadeia B do receptor neste caso.

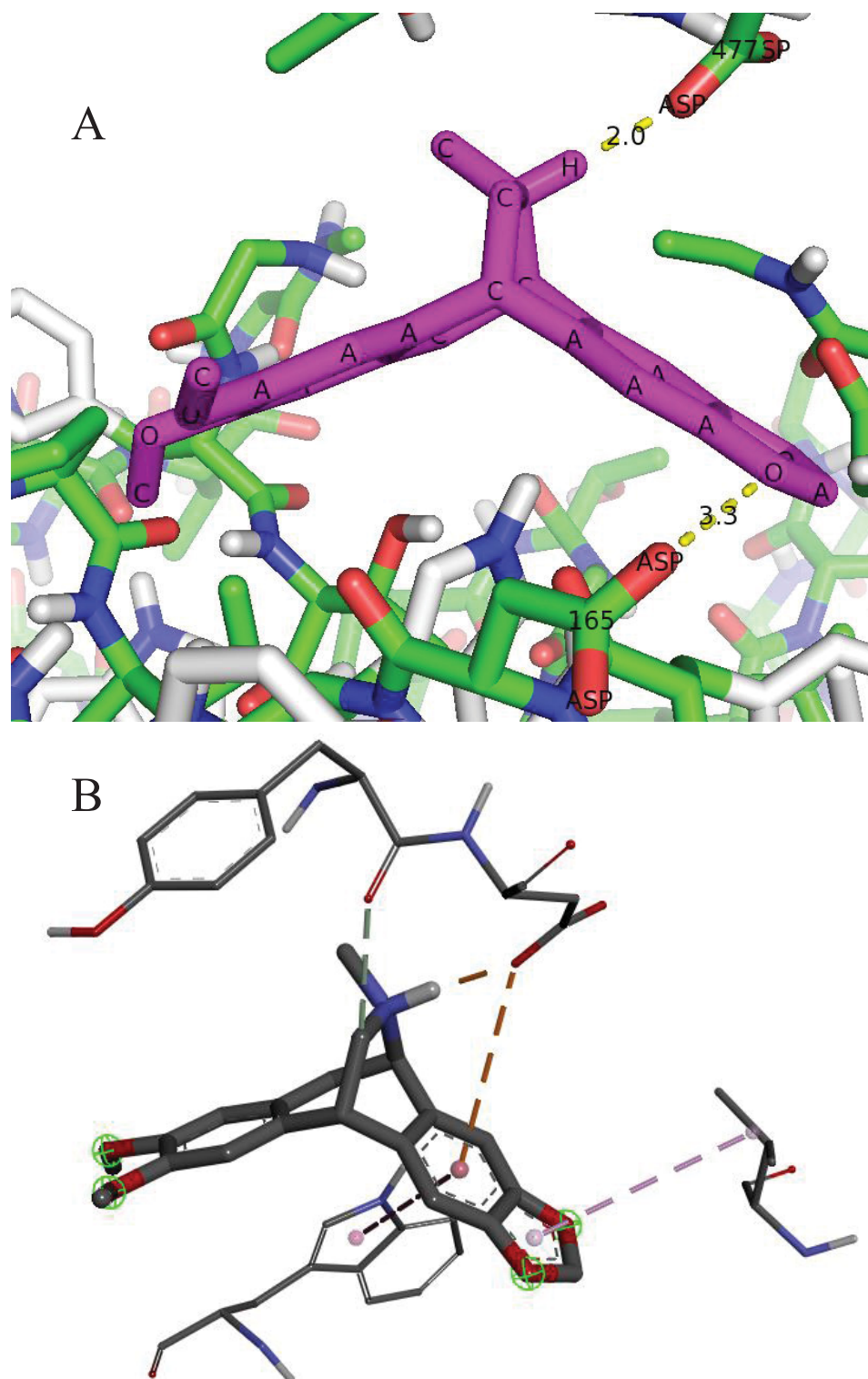
As ligações hidrofílicas são consideradas as ligações mais fortes dentre as outras existentes, porém não é possível confirmar qual das amurensininas apresentaria uma interação mais forte com o receptor. É observado que a amurensinina protonada apresenta a ligação de hidrogênio de um comprimento mais curto (2 Å) em comparação às demais ligações existentes entre a amurensinina protonada, não protonada e o receptor. Por outro lado, o número de ligações hidrofílicas observadas na amurensinina protonada (3 ligações) é menor daquelas observadas na amurensinina não protonada (6 ligações). Estudos envolvendo a docagem molecular de moléculas também observaram interações de ligantes com sítios de ligação por meio de carbonos e hidrogênios, envolvendo o anel aromático e o resíduo Leucina (CORREA, 2015), e também por ligações de hidrogênio com o resíduo Tirosina (SOUZA, 2012), interações que também são observadas entre a amurensinina e o receptor.

TABELA 10- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES PRESENTES ENTRE A AMURENSININA PROTONADA E DOCADA NO DOMÍNIO ATD NO RECEPTOR GLUN1A/GLUN2B.

Tipo de interação Amurensinina protonada: resíduo	Distância (Å)	Categoria	Tipo de ligação	Software para visualização
NH-1:ASP:477	2,0	Hidrofilico	Ligação de carbono hidrogênio	PyMol e Discovery Studio Visualizer
O1: ASP-165	3,3	Hidrofilico	Ligação de hidrogênio	PyMol
CH-19: TYR-476	3,1	Hidrofilico	Ligação de carbono hidrogênio	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: ASP-477	4,4	Eletrostático	π -anion	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: TRP 166	5,7	Hidrofóbico	Alquil	Discovery Studio Visualizer
Ciclopentano: VAL-390	4,9	Hidrofóbico	π -alquil	Discovery Studio Visualizer

FONTE: O autor (2019).

FIGURA 34- LIGANTE AMURENSININA PROTONADA LIGADA À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA.



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: ligante amurensinina protonada. As **interações polares entre o ligante e a região do domínio ATD** estão representadas por linhas tracejadas e os valores são as medidas das ligações em Å. A- Programa PyMol; B- Programa BIOVIA Discovery Studio.

4.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO

Para realizar a simulação de docagem envolvendo o ifenprodil e o receptor NMDA GluN1A/GluN2B (PDB 4PE5) realizada pelo programa AutoDock Vina, foram usados números de pontos do *Grid* nas dimensões $x=126$; $y=126$; $z=126$, com as coordenadas: $x=6.778$; $y=20.361$; $z=8.222$ para determinar o espaço para a realização da docagem molecular. O modo 1 é o indicado pelo programa como confórmero obtido mais plausível, de acordo com o algoritmo utilizado. Logo, para o ancoramento do ifenprodil na região do domínio ATD, foi obtido valor de energia igual a $-8,2$ Kcal/mol, valor de energia muito próxima daquela obtida na simulação de docagem molecular da amurensinina protonada.

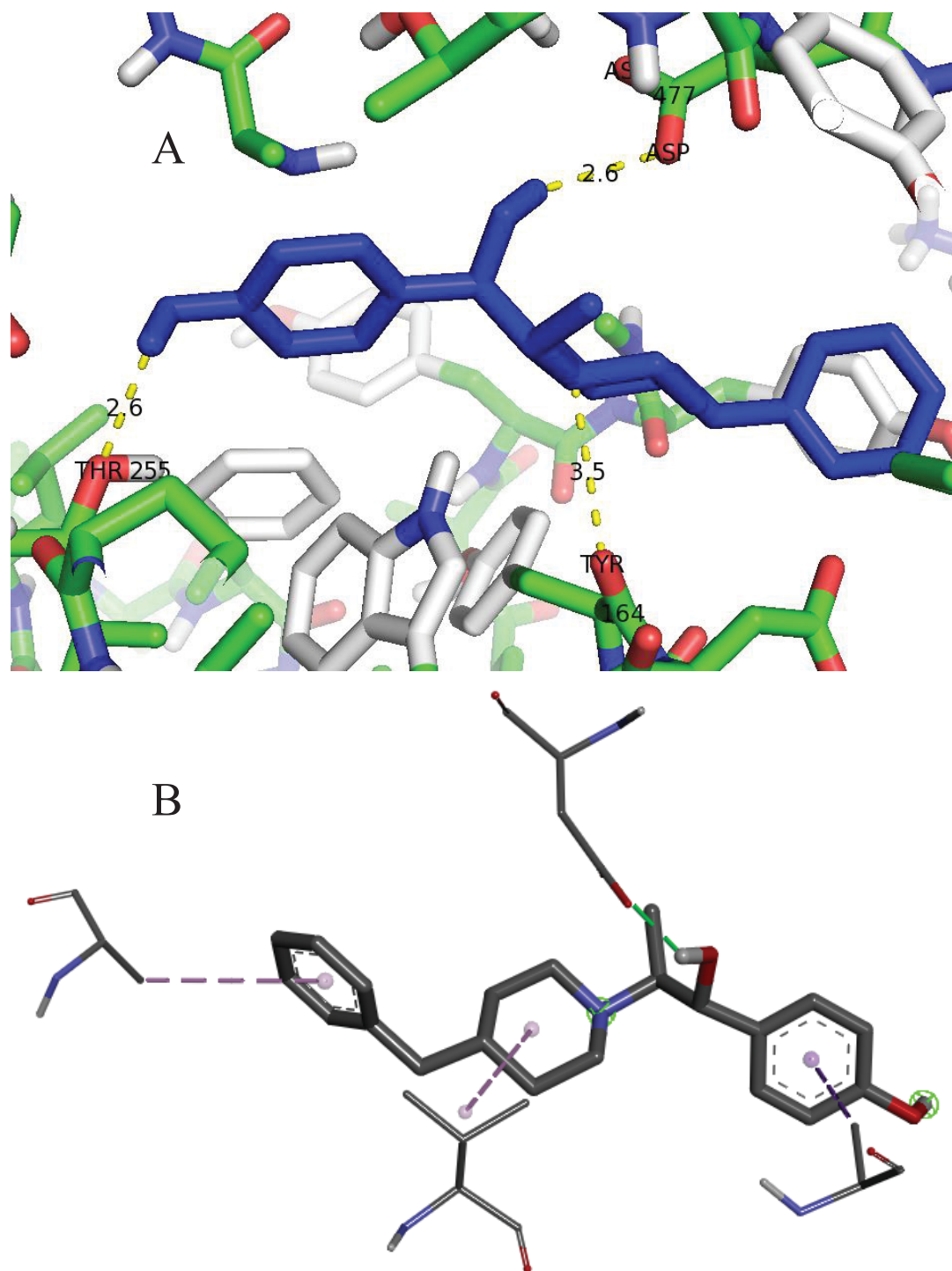
As interações químicas obtidas pela docagem molecular entre a amurensinina protonada e o receptor NMDA não foram idênticas daquelas obtidas entre o ifenprodil e o mesmo receptor. Os dados gerados mostram que o ifenprodil interagiu com o domínio ATD na simulação, contudo apresentou interações diferentes que podem ser visualizadas na FIGURA 35 e na TABELA 11. Esse resultado era esperado, uma vez que as estruturas da amurensinina e do ifenprodil são semelhantes, mas não idênticas. É importante ressaltar que uma vez que a simulação de docagem demonstrou que o ifenprodil interage com o domínio ATD, isso valida o processo executado conferindo confiabilidade aos dados referentes à afinidade de interação existente entre a amurensinina com os resíduos de aminoácido desse local. O fato do ifenprodil interagir com o domínio ATD em uma localização distinta daquela observada experimentalmente por cristalografia é um resultado passível, visto que as condições ambientais *in silico* são diferentes daquelas presentes em experimentos *in vitro* ou *in vivo* (MENG, 2011).

TABELA 11- CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES ENTRE O IFENDRODIL E O RECEPTOR NMDA GLUN1A/GLUN2B

Tipo de interação Ifenprodil: resíduo	Distância (Å)	Categoria	Tipo de ligação	Software para visualização
N-1: TYR-164	3,5	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	PyMol
OH-2: THR-255	2,6	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	PyMol
OH-1: ASP-477	2,6	Hidrofílico	Ligação de hidrogênio	PyMol e Discovery Studio Visualizer
Anel aromático A: ARG 393	3,8	Hidrofóbico	π -sigma	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático B: VAL 390	4,6	Hidrofóbico	Ligação alquil	Discovery Studio Visualizer
Anel aromático C: LYS-454	4,9	Hidrofóbico	Ligação π -alquil	Discovery Studio Visualizer

FONTE: O autor (2020).

FIGURA 35- LIGANTE IFENPRODIL LIGADO À REGIÃO DO DOMÍNIO ATD DO RECEPTOR NMDA..



FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: ligante ifenprodil docado. As interações polares entre o ligante e o sítio de ligação são mostradas como linhas tracejadas; os valores são as medidas das interações em Å. A- Programa PyMol; B- Programa BIOVIA Discovery Studio.

5 CONCLUSÃO

Os dados e informações obtidos acerca das interações químicas entre a amurensinina e o receptor NMDA, por meio de docagem molecular, indicam que esse ligante apresenta afinidade com o receptor sustentada, principalmente, pelas ligações de hidrogênio e interações entre os átomos de carbono dos anéis aromáticos das estruturas da amurensinina não protonada e protonada e vários resíduos de aminoácidos de caráter apolar.

Os resíduos de aminoácidos envolvidos nas interações com a amurensinina não protonada e protonada estão localizados na região do domínio ATD e possivelmente ela se comporta como um antagonista do receptor NMDA, visto a possibilidade de sua ligação no mesmo domínio proteico do antagonista ifenprodil e por apresentar potencial para tratar sintomas de doenças.

Mais análises devem ser levadas em conta, como a realização da dinâmica molecular e posteriormente a realização de experimentos práticos, uma vez que o antagonista ifenprodil é um modulador alostérico e apresenta potencial para tratar sintomas de doenças.

REFERÊNCIAS

- AL-HALLAQ, R. A.; CONRADS, T. P.; VEENSTRA, T. D.; WENTHOLD, R. J. NMDA di-heteromeric receptor populations and associated proteins in rat hippocampus. **J. Neurosci**, v. 27, p. 8334–8343, 2007. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2155-07.2007.
- ANTONOV, S. M.; JOHNSON, J. W. Voltage-dependent interaction of open-channel blocking molecules with gating of NMDA receptors in rat cortical neurons. **J Physiol**, v. 493, p. 425– 445, 1996.
- ANTONOV, S. M.; GMIRO, V. E.; JOHNSON, J. W. Binding sites for permeant ions in the channel of NMDA receptors and their effects on channel block. **Nat Neurosci**, v. 1, p.451– 461, 1998.
- ARMSTRONG, N.; SUN, Y.; CHEN, G. Q.; GOUAUX, E. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainate. **Nature**, v. 395, p. 913–917, 1998.
- ARMSTRONG, N.; JASTI, J.; BEICH-FRANDSEN, M.; GOUAUX, E. Measurement of conformational changes accompanying desensitization in an ionotropic glutamate receptor. **Cell** v. 127, p. 85–97, 2006.
- ATTWELL, D.; GIBB, A. Neuroenergetics and the kinetic design of excitatory synapses. **Nat. Rev. Neurosci**, v. 6, p. 841–849, 2005.
- BARON, B.M.; SIEGEL, B.W.; SLONE, A.L.; HARRISON, B.L.; PALFREYMAN, M.G.; HURT, S.D. [3H]5,7-dichlorokynurenic acid, a novel radioligand labels NMDA receptor-associated glycine binding sites. **Eur. J. Pharmacol**, v. 206, p. 149–154, 1991.
- BATISTA, V.S.; NASCIMENTO-JUNIOR, N.M. Molecular docking: considerations of a low cost and suitable methodology and some successful applications. *Medicinal & Analytical Chemistry International Journal*. v. 2, n. 3, p. 1-13. 2018.
- BATTERSBY, A. R.; BINKS, R. Pavine. Part I. The structure and chemistry of pavine. **J. Chem. Soc.**, p. 2888-2896, 1955. DOI: 10.1039/JR9550002888
- BATTERSBY, A. R.; YEOWELL, D. A. Pavine. Part II. The structure of isopavine **J. Chem. Soc.**, v. 0, p. 1988-1991, 1958.
- BENVENISTE, M.; MAYER, M. L. Structure-activity analysis of binding kinetics for NMDA receptor competitive antagonists: the influence of conformational restriction. **Br. J. Pharmacol**. v. 104, p. 207–221, 1991.
- BLANPIED, T.A.; BOECKMAN, F.A.; AIZENMAN, E.; JOHNSON, J. W. Trapping channel block of NMDA-activated responses by amantadine and memantine. **J Neurophysiol**, v. 77, p. 309–323, 1997.
- BOIT, H. -G. FLENTJE, H. Neue Alkaloide aus Papaver amurense. **Naturwiss**, v. 46, p. 514-515, 1959.

BOIT, H.-G.; FLENTJE, H. Nudaurin, Muramin und Amurensin, drei neue Papaver-Alkaloide. **Naturwiss**, v. 47, p. 180. 1960.

BOLSHAKOV, K. V.; GMIRO, V. E.; TIKHONOV, D. B.; MAGAZANIK, L. G. Determinants of trapping block of N-methyl-d-aspartate receptor channels. **J Neurochem**. v. 87, p. 56 – 65, 2003.

BRACKLEY, P. T.; BELL, D. R.; CHOI, S. K.; NAKANISHI, K.; USHERWOOD, P. N. Selective antagonism of native and cloned kainate and NMDA receptors by polyaminecontaining toxins. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 266, p. 1573–1580, 1993.

CARCIA, P. Perpendicular magnetic anisotropy in Pd/Co and Pt/Co thin-film layered structures. **J. Appl. Phys.** v. 63, p. 5066, 1988. DOI: 10.1063/1.340404

CHAO, J.; SEILER, N.; RENAULT, J.; KASHIWAGI, K.; MASUKO, T.; IGARASHI, K.; WILLIAMS, K.; N1-dansyl-spermine and N1-(n-octanesulfonyl)-spermine, novel glutamate receptor antagonists: block and permeation of N-methyl-D-aspartate receptors. **Mol Pharmacol**. v. 51, p. 861– 871, 1997.

CHAZOT, P. L.; STEPHENSON, F. A.; Molecular dissection of native mammalian forebrain NMDA receptors containing the NR1 C2 exon: Direct demonstration of NMDA receptors comprising NR1, NR2A, and NR2B subunits within the same complex. **J. Neurochem**. v. 69, p. 2138–2144, 1997. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.69052138.x

CHEMAXON. **MarvinSketch** version 6.2.2. 2014. Disponível em: <<http://www.chemaxon.com>> Acesso em 10/07/2019.

CHEN, L.; HUANG, L. Y.; Dynorphin block of N-methyl-D-aspartate channels increases with the peptide length. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 284, p. 826–831, 1998.

CHEN, P. E.; GEBALLE, M. T.; STANSFELD, P. J.; JOHNSTON, A. R.; YUAN, H.; JACOB, A. L.; SNYDER, J. P.; TRAYNELIS, S. F.; WYLLIE, D. J. Structural features of the glutamate binding site in recombinant NR1/NR2A N-methyl-D-Aspartate receptors determined by site-directed mutagenesis and molecular modeling. **Mol Pharmacol**. v. 67, p. 1470–1484, 2005.

CHEN, H. S.; LIPTON, S. A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. **J Neurochem**, v.97, p.1611–1626, 2006.

CHILDERS, JR. et al. **10,11-dihydro-5-alkyl-12-substituted-10,5-(minomethano)-5h-dibenzoadcycloheptenes as neuroprotectant agents**. Depositante: Wayne E. Childers, Jr., Yardley; Magid A. Abou-Gharbia, G. Procurador: American Home Products Corporation, U.S. n. patente 4,940,789, 1990.

CLEMENTS, J. D.; WESTBROOK, G. L. Activation kinetics reveal the number of glutamate and glycine binding sites on the N-methyl-d-aspartate receptor. **Neuron**. v. 7, p. 605–613, 1991.

CORNELL, W. D.; CIEPLAK, P.; BAYLY, C. I.; GOULD, I. R.; MERZ, J.; KENNETH, M.; FERGUSON, D. M.; SPELLMEYER, D. C.; FOX, T.; CALDWELL, J.W.;

KOLLMAN, P. A. A second-generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 117, p. 5179–5197, 1995.

CORREA, D. S. **Modelagem por homologia da tubulina do *Plasmodium falciparum* e o estudo de lignanas ariltetralônicas antimaláricas por docking molecular**. 2015. 141 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2015.

CUBUKCU, M. et al. Spin-orbit torque magnetization switching of a three-terminal perpendicular magnetic tunnel junction. **Appl. Phys. Lett.** v.104, n. 042406, 2014.

DALMAU, J.; GLEICHMAN, A. J.; HUGHES, E. G.; ROSSI, J. E.; PENG, X.; LAI, M.; DESSAIN, S. K.; ROSENFELD, M. R.; BALICE-GORDON, R.; LYNCH, D. R. AntiNMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. **Lancet Neurol.** v. 7, p. 1091–1098, 2008.

DASSAULT SYSTÈMES BIOVIA, **Discovery Studio Visualizer**, v.17.0.2.1076, San Diego: Dassault Systèmes, 2019.

DELANO, W. L. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 0.99. **Schrödinger, LLC**. 2002.

DRAVID, S.M.; ERREGER, K.; YUAN, H.; NICHOLSON, K.; LE, P.; LYUBOSLAVSKY, P.; ALMONTE, A.; MURRAY, E.; MOSELY, C.; BARBER, J. et al. Subunit-specific mechanisms and proton sensitivity of NMDA receptor channel block. **J Physiol.** v. 581, p. 107–128, 2007.

DRUGBANK. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB08954>> Acesso em 28/01/2020.

DZUBAY, J.A.; JAHR, C. E. Kinetics of NMDA channel opening. **J. Neurosci.** v. 16, p. 4129–4134, 1996.

ENDELE, S.; ROSENBERGER, G.; GEIDER, K.; POPP, B.; TAMER, C.; STEFANOVA, I.; MILH, M.; KORTUM, F.; FRITSCH, A.; PIENKA, F. K. et al. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. **Nat. Genet.** v. 42, p. 1021–1026, 2010.

ERREGER, K.; CHEN, P. E.; WYLLIE, D. J.; TRAYNELIS, S. F. Glutamate receptor gating. **Crit Rev Neurobiol.** v. 16, p. 187–224, 2004.

ESPOSITO, E.; PATERNITI, I.; MAZZON, E.; GENOVESE, T.; GALUPPO, M.; MELI, R.; BRAMANTI, P.; CUZZOCREA, S. MK801 attenuates secondary injury in a mouse experimental compression model of spinal cord trauma. **BMC Neurosci.** v. 12, n. 31, 2011. DOI: 10.1186/1471-2202-12-31

FISCHER, G.; MUTEL, V.; TRUBE, G.; MALHERBE, P.; KEW, J. N.; MOHACSI, E.; HEITZ, M.P.; KEMP, J. A.; Ro 25-6981, a highly potent and selective blocker of N-methyl-D-aspartate receptors containing the NR2B subunit. Characterization in vitro. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 283, p. 1285–1292, 1997.

FURUKAWA, H.; GOUAUX, E. Mechanisms of activation, inhibition and specificity: crystal structures of the NMDA receptor NR1 ligand-binding core. **EMBO J.** v. 22, p. 2873–2885, 2003.

FURUKAWA, H.; SINGH, S. K.; MANCUSO, R.; GOUAUX, E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. **Nature.** v. 438, p. 185–192, 2005.

GAJEK, M. al. Spin torque switching of 20 nm magnetic tunnel junctions with perpendicular anisotropy. **Appl. Phys. Lett.** v. 100, n. 132408, 2012. DOI: 10.1063/1.3694270.

GASTEIGER, J.; MARSILI, M. A new model for calculating atomic charges in molecules. **Tetrahedron Lett.** v. 34, p. 3181–3184, 1978.

GIELEN, M.; LE GOFF, A.; STROEBEL, D.; JOHNSON, J. W.; NEYTON, J.; PAOLETTI, P. Structural rearrangements of NR1/NR2A NMDA receptors during allosteric inhibition. **Neuron.** v. 57, p. 80–93, 2008. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.11.021

GIELEN, M.; SIEGLER RETCHLESS, B.; MONY, L.; JOHNSON, J. W.; PAOLETTI, P. Mechanism of differential control of NMDA receptor activity by NR2 subunits. **Nature.** v. 459, p. 703–707, 2009.

GÖZLER, B.; Lantz, M. S.; SHAMMA, M. J. The Pavine and Isopavine Alkaloids. **Nat. Prod.**, v. 46, p. 293-309, 1983. DOI: 10.1021/np50027a001

GRANGER, A. J.; NICOLL, R. A. Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view, 10 years on. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.** p. 369, n. 20130136, 2014. DOI: 10.1098/rstb.2013.0136

GUTHRIE, D. A.; FRANK, A. W.; PURVES, C. B. The Polyhydroxyphenol Series. IX. The Synthesis of Papaverine and Papaverdine by the Pomeranz-Fritsch Method. **Can. J. Chem.** v. 33, p. 729-742, 1955.

HANSEN, K. B.; YUAN, H.; TRAYNELIS, S. F. Structural aspects of AMPA receptor activation, desensitization and deactivation. **Curr Opin Neurobiol.** v. 17, p. 281–288, 2007.

HANSEN, K. B.; FURUKAWA, H.; TRAYNELIS, S. F. Control of assembly and function of glutamate receptors by the amino-terminal domain. **Mol. Pharmacol.** v. 78, p. 535–549, 2010. doi:10.1124/mol.110.067157

HANSEN, K. B.; OGDEN K. K.; YUAN, H.; S. F. TRAYNELIS, Distinct functional and pharmacological properties of triheteromeric GluN1/GluN2A/GluN2B NMDA receptors. **Neuron.** v. 81, p. 1084–1096 (2014). doi:10.1016/j.neuron.2014.01.035

HASHIMOTO, K. The NMDA Receptors. 1 ed. Japan: Humana Press, 2017. Ebook. DOI: 10.1007/978-3-319-49795-2.

HATTON, C. J.; PAOLETTI, P. Modulation of triheteromeric NMDA receptors by N-terminal domain ligands. **Neuron**. v. 46, p. 261–274, 2005.

HESS, S. D.; DAGGETT, L. P.; DEAL, C.; LU, C. -C.; JOHNSON, E. C.; VELICELEBI, G. Functional characterization of human N-methyl-D-aspartate subtype 1A/2D receptors. **J Neurochem**. v. 70, p. 1269–1279, 1998.

HORNING, M. S.; MAYER, M. L. Regulation of AMPA receptor gating by ligand binding core dimers. **Neuron**. v. 41, p. 379–388, 2004.

HUETTNER, J. E.; BEAN, B. P. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. **Proc Natl Acad Sci. USA**. v. 85, p. 1307–1311, 1988.

HUEY, R.; MORRIS, G. M.; OLSON, A. J.; GOODSELL, D.S. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. **J Comput Chem**. v. 28, n. 6, p. 1145–1152, 2007.

IGARASHI, K.; SHIRAHATA, A.; PAHK, A. J.; KASHIWAGI, K.; WILLIAMS, K. Benzylpolyamines: novel, potent N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 283, p. 533–540, 1997.

IKEDA, S. et al. Recent progress on perpendicular anisotropy magnetic tunnel junctions for nonvolatile VLSI. **SPIN02**. v. 2, n. 3, 2012. <https://doi.org/10.1142/S2010324712400036>

JIN, R.; BANKE, T. G.; MAYER, M. L.; TRAYNELIS, S. F.; GOUAUX, E. Structural basis for partial agonist action at ionotropic glutamate receptors. **Nat Neurosci**. v. 6, p. 803–810, 2003.

JIN, L.; SUGIYAMA, H.; TAKIGAWA, M.; KATAGIRI, D.; TOMITORI, H.; NISHIMURA, K.; KAUR, N.; PHANSTIEL, O.; KITAJIMA, M.; TAKAYAMA, H. et al. Comparative studies of anthraquinone- and anthracene-tetraamines as blockers of N-methyl-D-aspartate receptors. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 320, p. 47–55, 2007.

JOHNSON, J.W.; ASCHER, P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. **Nature**. v. 325, p. 529–531, 1987.

KANEMITSU, Y.; HOSOI, M.; ZHU, P. J.; WEIGHT, F. F.; PEOPLES, R. W.; MCLAUGHLIN, J. S.; ZHANG, L. Dynorphin A inhibits NMDA receptors through a pH-dependent mechanism. **Mol Cell Neurosci**. v. 24, p. 525–537, 2003.

KARAKAS, E.; SIMOROWSKI, N.; FURUKAWA, H. Structure of the zinc-bound amino-terminal domain of the NMDA receptor NR2B subunit. **EMBO J**. v. 28, p. 3910–3920, 2009. DOI: 10.1038/emboj.2009.338

KARAKAS, E.; SIMOROWSKI, N.; FURUKAWA, H. Subunit arrangement and phenylethanolamine binding in GluN1/GluN2B NMDA receptors. **Nature**. v. 475, p. 249–253, 2011.

KARAKAS, E.; FURUKAWA, H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel. **Science**. v. 344, p. 992–997, 2014.

KAWAI, M.; ANDO, K.; MATSUMOTO, Y.; SAKURADA, I.; HIROTA, M.; NAKAMURA, H.; OHTA, A.; SUDO, M.; HATTORI, K.; TAKASHIMA, T. et al. Discovery of (–)-6-[2-[4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-hydroxyethyl]-3, 4-dihydro-2(1H)-quinolinone—a potent NR2B-selective N-methyl d-aspartate (NMDA) antagonist for the treatment of pain. **Bio org Med Chem Lett**. v. 17, p. 5558–5562, 2007. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.08.014.

KHIZROEV, S.; LITVINOV, D.; Perpendicular magnetic recording: Writing process. **Journal of Applied Physics**. v. 95, p. 4521, 2004. DOI: 10.1063/1.1695092

KISKIN, N. I.; KRYSHAL, O. A.; TSYNDRENKO, A. I. A.; VOLKOVA, T. M.; GRISHIN, E. V.; Argiopine, argiopinines and pseudoargiopinines—blockers of the glutamate receptors in hippocampal neurons. **Neirofiziologiia**. v. 21, p. 748–756, 1989.

KUNER, T.; SEEBURG, P. H.; GUY, H. R. A common architecture for K⁺ channels and ionotropic glutamate receptors. **Trends Neurosci**. v. 26, p. 27–32, 2003.

KUNISHIMA, N.; SHIMADA, Y.; TSUJI, Y.; SATO, T.; YAMAMOTO, M.; KUMASAKA, T. et al. Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. *Nature*, v. 407, n. 6807, p. 971–977, 2000. DOI:10.1038/35039564.

KUSHNAREVA, Y. E.; WILEY S. E.; WARD, M. W.; ANDREYEV A. Y.; MURPHY, A. N. Excitotoxic injury to mitochondria isolated from cultured neurons. **J Biol Chem**. v. 280, n. 32, p. 28894–28902, 2005.

LAEDERACH, A.; REILLY, P. J. Modeling protein recognition of carbohydrates. **Proteins Structure Function and Bioinformatics**. v. 60, n. 4, p. 591–597, 2005.

LAUBE, B.; SCHEMM, R.; BETZ, H. Molecular determinants of ligand discrimination in the glutamate-binding pocket of the NMDA receptor. **Neuropharmacology**. v. 47, p. 994–1007, 2004.

LEE, C.H.; LU, W.; MICHEL, J. C.; GOEHRING, A.; DU, J.; SONG, X.; GOUAUX, E. NMDA receptor structures reveal subunit arrangement and pore architecture. **Nature**. v. 511, p. 191–197, 2014.

LESCA, G.; RUDOLF, G.; BRUNEAU, N.; LOZOVAYA, N.; LABALME, A.; BOUTRY-KRYZA, N.; SALMI, M.; TSINTSADZE, T.; ADDIS, L.; MOTTE, J. et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. **Nat. Genet**. v. 45, p. 1061–1066, 2013.

LIPTON, S. A. NICOTERA; P. Calcium, free radicals and excitotoxins in neuronal apoptosis. **Cell Calcium**. v. 23, n. 2-3, p. 165–171, 1998.

- LIPTON, S. A. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. **NeuroRx**. v.1, n. 1, p. 101–110, 2004 DOI:10.1602/neurorx.1.1.101.
- LU, W.; DU, J.; GOEHRING, A.; GOUAUX, E. Cryo-EM structures of the trimeric NMDA receptor and its allosteric modulation. **Science**. v. 355, p. 6331, 2017 doi:10.1126/science.aal3729
- LYNCH, D. R.; GALLAGHER, M. J. Inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors by haloperidol: developmental and pharmacological characterization in native and recombinant receptors. **J Pharmacol Exp Ther**. v. 279, p. 154–161, 1996.
- MACDERMOTT, A. B.; MAYER, M. L.; WESTBROOK, G. L.; SMITH, S. J.; BARKER, J. L. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. **Nature**. v. 321, p. 519–522, 1986. DOI:10.1038/321519a0;pmid: 3012362
- MACKINNON, R. Pore loops: an emerging theme in ion channel structure. **Neuron**. v.14, p. 889–892, 1995
- MACKINNON, R. Potassium channels. **FEBS Lett**. v. 555, p. 62– 65, 2003.
- MAGAZANIK, L. G.; BULDAKOVA, S. L.; SAMOILOVA, M. V.; GMIRO, V. E.; MELLOR, I. R.; USHERWOOD, P. N. Block of open channels of recombinant AMPA receptors and native AMPA/kainate receptors by adamantane derivatives. **J Physiol**. v. 505, p. 655–663, 1997.
- MATUROVÁ, M.; MOZA, B. K.; SITAR, J.; SANTAVÝ, F. Isolierung der alkaloiden aus einigen papaverarten der sektion scapiflora reichb. – isolierung der alkaloiden aus einigen papaverarten vi1. **Planta Medica**, v. 10, p. 124, 1962.
- MATUROVÁ, M.; PAVLÁSKOVÁ, D.; SANTAVÝ, S. Isolation of alkaloids from some types of the papaver genus. Isolation and chemistry of alkaloids of some types of papaver, **Planta Medica**, v.14, ed. 1, p. 22–41, 1966.
- MAYER, M. L.; WESTBROOK, G. L.; GUTHRIE, P. B. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. **Nature**. v. 309, p. 261–263, 1984.
- MAYER, M. L.; MACDERMOTT, A. B.; WESTBROOK, G. L.; SMITH, S. J.; BARKER, J. L. Agonist- and voltage-gated calcium entry in cultured mouse spinal cord neurons under voltage clamp measured using arsenazo III. **J. Neurosci**. v. 7, p. 3230–3244, 1987.
- MAYER, M. L. Crystal structures of the GluR5 and GluR6 ligand binding cores: molecular mechanisms underlying kainate receptor selectivity. **Neuron**. v. 45, p. 539–552, 2005.
- MAYER, M. L. Glutamate receptors at atomic resolution. **Nature**. v. 440, p. 456–462, 2006.

MEIKLEJOHN, W. H. Magneto-optics: A thermomagnetic recording technology. **IEEE**, v. 74, p. 1570–1581, 1986.

MENG, X.; ZHANG, H.; MEZEI, M.; CUI, M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. **Curr Comput Aided Drug Des.** v. 7, ed. 2, p. 146–157, 2011.

MEYERSON, J. R. et al. Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization. **Nature.** v. 514, p. 328–334, 2014.

MIYAZAWA, A.; FUJIYOSHI, Y.; UNWIN, N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. **Nature.** v. 423, p. 949–955, 2003.

MONY, L., ZHU, S., CARVALHO, S., PAOLETTI, P. Molecular basis of positive allosteric modulation of GluN2B NMDA receptors by polyamines. **EMBO J.** v. 30, p. 3134–3146, 2011.

MONYER, H.; SPRENGEL, R.; SCHOEPFER, R.; HERB, A.; HIGUCHI, M.; LOMELI, H. BURNASHEV, N.; SAKMANN, B.; SEEBURG, P. H. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. **Science.** v. 256, p. 1217–1221, 1992.

MORRIS, G. M.; GOODSELL, D. S.; HALLIDAY, R. S.; HUEY, R.; HART, W. E.; BELEW, R. K.; OLSON, A. J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. **J Comput Chem.** v. 19, p. 1639–1662, 1998.

MORRIS, G. M.; LIM-WILBY, M. Molecular Docking. **Molecular Modeling of Proteins**, p. 365–382, 2008. DOI:10.1007/978-1-59745-177-2_19

MORIYOSHI, K.; MASU, M.; ISHII, T.; SHIGEMOTO, R.; MIZUNO, N.; NAKANISHI, S. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. **Nature.** v. 354, p. 31–37, 1991.

MOSKAL J. R. et al., GLYX-13, an NMDA receptor glycine site functional partial agonist enhances cognition and produces antidepressant effects without the psychotomimetic side effects of NMDA receptor antagonists. **Expert Opin. Investig. Drugs.** v. 23, p. 243–254, 2014. doi:10.1517/13543784.2014.852536; pmid:24251380

MOSLEY, C. A.; MYERS, S. J.; MURRAY, E. E.; SANTANGELO, R.; TAHIROVIC, Y. A.; KURTKAYA, N.; MULLASSERIL, P.; YUAN, H.; LYUBOSLAVSKY, P.; LE, P. et al. Synthesis, structural activity-relationships, and biological evaluation of novel amide-based allosteric binding site antagonists in NR1A/NR2B N-methyl-D-aspartate receptors. **Bio org Med Chem.** v. 17, p. 6463–6480, 2009.

MULAKALA, C.; NERINCKX, W.; REILLY, P. J. Docking studies on glycoside hydrolase Family 47 endoplasmic reticulum alpha-(1→2)-mannosidase I to elucidate the pathway to the substrate transition state. **Carbohydrate Research.** v. 341, n. 13, p. 2233–2245, 2006.

NEDERGAARD, M.; KRAIG, R. P.; TANABE, J.; PULSINELLI, W. A. Dynamics of interstitial and intracellular pH in evolving brain infarct. **American Journal of**

Physiology-Regulatory. v. 260, n. 3, p. 581–588, 1991.
DOI:10.1152/ajpregu.1991.260.3.r581

NEELY, A.; LINGLE, C. J. Trapping of an open-channel blocker at the frog neuromuscular acetylcholine channel. **Biophys J.** v. 50, p. 981–986, 1986.

NOWAK, L.; BREGESTOVSKI, P.; ASCHER, P.; HERBET, A.; PROCHIANTZ, A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. **Nature.** v. 307, p. 462–465, 1984.

OTTON, H. J.; JANSSEN, A.; O'LEARY, T.; CHEN, P. E.; WYLLIE, D. J. Inhibition of rat recombinant GluN1/GluN2A and GluN1/GluN2B NMDA receptors by ethanol at concentrations based on the US/UK drink-drive limit. **Eur J Pharmacol.** v. 614, p. 14–21, 2009.

OZ, M.; WOODS, A. S.; SHIPPENBERG, T.; KAMINSKI, R. M. Effects of extracellular pH on the dynorphin A inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. **Synapse.** v. 52, p. 84–88, 2004.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nat. Rev. Neurosci.** v. 14, p. 383–400, 2013.

PARSONS, C. G.; QUACK, G.; BRESINK, I.; BARAN, L.; PRZEGALINSKI, E.; KOSTOWSKI, W.; KRZASCIK, P.; HARTMANN, S.; DANYSZ, W. Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists in vitro with anticonvulsive and motor impairment activity in vivo. **Neuropharmacology.** v. 34, p. 1239–1258, 1995.

PDB. **4PE5.** 2014. Disponível em: < <https://www.rcsb.org/structure/4pe5> > Acesso em 10/01/2020.

PRASAD, H.; RAO, R. Amyloid clearance defect in ApoE4 astrocytes is reversed by epigenetic correction of endosomal pH. **Proceedings of the National Academy of Sciences.** v. 115, n. 28, p. 6640–6649, 2018. doi:10.1073/pnas.1801612115

PROROK, M.; CASTELLINO, F. J.; The molecular basis of conantokin antagonism of NMDA receptor function. **Current Drug Targets.** v. 8, p. 633–642, 2007.

RAUNER C.; KÖHR, G. Triheteromeric NR1/NR2A/NR2B receptors constitute the major N-methyl-D-aspartate receptor population in adult hippocampal synapses. **J. Biol. Chem.** v. 286, p. 7558–7566, 2011. DOI:10.1074/jbc.M110.182600

REGAN, M. C.; ROMERO-HERNANDEZ, A.; FURUKAWA, H. A.; structural biology perspective on NMDA receptor pharmacology and function. **Curr. Opin. Struct. Biol.** v. 33, p. 68–75, 2015.

ROCKEY, W. M.; LAEDERACH, A.; REILLY, P. J. Automated docking of alpha-(1→4)- and alpha-(1→6)-linked glucosyl trisaccharides and maltopentaose into the soybean betaamylase active site. **Proteins-Structure Function and Genetics.** v. 40, n. 2, p. 299–309, 2000.

- SANTAVÝ, F.; MATUROVÁ, M.; HRUBAN, L. The isopavine structure of Amurensine and Amurensinine. **Chemical communications**. v.2, p. 36. 1966.
- SCHOPF, C. Konstitution und Bildungsmechanismus des Pavins. **Experientia**. v.5, n. 5, p. 201-202. 1949.
- SCHORGE, S.; COLQUHOUN, D.; Studies of NMDA receptor function and stoichiometry with truncated and tandem subunits. **J Neurosci**. v. 23, p. 1151–1158, 2003.
- SHYAM KRISHNAN, JEFFREY T. BAGDANOFF, DAVID C. EBNER, YEEMAN K. RAMTOHUL, UTTAM K. TAMBAR AND BRIAN M. STOLTZ. Pd-Catalyzed Enantioselective Aerobic Oxidation of Secondary Alcohols: Applications to the Total Synthesis of Alkaloids. **Journal of the American Chemical Society**. v.13, n.41, p.13745-13754, 2008. DOI: 10.1021/ja804738b
- SLAVFK, J.; SLAVIKOVRI, L. Collect. Czech. **Chem. Commun**. v. 41, p. 3343. 1976.
- SLAVFK, J.; SLAVIKOVRI, L. Collect. Czech. **Chem. Commun**. v. 42, p. 132. 1977.
- SOBOLEVSKY, A.; KOSHELEV, S.; Two blocking sites of amino-adamantane derivatives in openN-methyl-D-aspartate channels. **Biophys J**. v. 74, p.1305–1319, 1998a.
- SOBOLEVSKY, A. I.; KOSHELEV, S. G.; KHODOROV, B. I. Interaction of memantine and amantadine with agonist-unbound NMDA-receptor channels in acutely isolated rat hippocampal neurons. **J Physiol**. v. 512, p.47– 60, 1998b.
- SOBOLEVSKY, A. I.; YELSHANSKY, M. V.; WOLLMUTH, L. P. The outer pore of the glutamate receptor channel has 2-fold rotational symmetry. **Neuron**, v. 41, p. 367–378, 2004.
- SOBOLEVSKY, A. I.; ROSCONI, M. P.; GOUAUX, E. X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor. **Nature**. v. 462, p. 745–756, 2009.
- SOUZA, S.D. **Estudo de inibidores de colinesterases aplicando técnicas de QSAR-2D (HQSAR) e docking molecular**. 2012. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.
- SOUZA, S.F.; FERNANDES, P.A.; RAMOS, M. J. Protein-ligand docking: Current status and future challenges. **Proteins**. v. 65, n. 1, p. 15–26, 2006.
- STROEBEL D., CARVALHO S.; GRAND T.; ZHU S.; PAOLETTI P. Controlling NMDA receptor subunit composition using ectopic retention signals. **J. Neurosci**. v. 34, p. 16630–16636, 2014. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2736-14.2014
- SUN, Y.; OLSON, R.; HORNING, M.; ARMSTRONG, N.; MAYER, M.; GOUAUX, E. Mechanism of glutamate receptor desensitization. **Nature**. v. 417, p. 245–253, 2002.

TAHIROVIC, Y. A.; GEBALLE, M.; GRUSZECKA-KOWALIK, E.; MYERS, S. J.; LYUBOSLAVSKY, P.; LE, P.; FRENCH, A.; IRIER, H.; CHOI, W. B.; EASTERLING, K. et al. Enantiomeric propanolamines as selective N-methyl-D-aspartate 2B receptor antagonists. **J Med Chem.** v. 51, p. 5506–5521, 2008.

TAJIMA, N.; KARAKAS, E.; GRANT, T.; SIMOROWSKI, N.; DIAZ-AVALOS, R.; GRIGORIEFF, N.; FURUKAWA, H.; Activation of NMDA receptors and the mechanism of inhibition by ifenprodil. **Nature.** v. 534, p. 7605, 63–68, 2016.
DOI:10.1038/nature17679

TAMBAR, U. K.; EBNER, D. C.; STOLTZ, B. M. A Convergent and Enantioselective Synthesis of (+)-Amurensinine via Selective C–H and C–C Bond Insertion Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 36, p. 11752–11753, 2006.
doi:10.1021/ja0651815

TANIGUCHI, K.; SHINJO, K.; MIZUTANI, M.; SHIMADA, K.; ISHIKAWA, T.; MENNITI FS.; NAGAHISA, A. Antinociceptive activity of CP-101,606, an NMDA receptor NR2B subunit antagonist. **Br J Pharmacol.** v. 122, p. 809–812, 1997.

TEICHERT, R. W.; JIMENEZ, E. C.; TWEDE, V.; WATKINS, M.; HOLLMANN, M.; BULAJ, G.; OLIVERA, B. M. Novel conantokins from *Conus parius* venom are specific antagonists of N-methyl-D-aspartate receptors. **J Biol Chem.** v. 282, p. 36905–36913, 2007.

TOVAR, K. R.; MCGINLEY, M. J.; WESTBROOK, G. L.; Triheteromeric NMDA receptors at hippocampal synapses. **J. Neurosci.** v. 33, p. 9150–9160, 2013.
DOI:10.1523/JNEUROSCI.0829-13.2013;

TRAYNELIS, S. F.; CULL-CANDY S. G. Proton inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar neurons. **Nature.** v. 345, p. 347–350, 1990. DOI:10.1038/345347a0

TRAYNELIS, S. F., WOLLMUTH, L. P.; MCBAIN, C. J.; MENNITI, F. S.; VANCE, K. M.; OGDEN, K. K.; HANSEN, K. B.; YUAN, H.; MYERS, S. J.; DINGLEDINE, R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. **Pharmacol.** v.62, p. 405–496, 2010.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. **Journal of Computational Chemistry.** v. 31, p. 455-461, 2010. DOI 10.1002/jcc.21334

ULBRICH, M. H.; ISACOFF, E. Y. Subunit counting in membrane-bound proteins. **Nat Methods.** v. 4, p. 319–321, 2007.

ULBRICH, M. H.; ISACOFF, E. Y. Rules of engagement for NMDA receptor subunits. **Proc Natl Acad Sci, USA.** v. 105, p. 14163–14168, 2008.

WEBER, E.; KEANA, J.; BARMETTLER, P. To state of Oregon, acting by and through the Oregon State Board of Higher Education, on behalf of Oregon Health Science University and the University of Oregon, The. PCT receptor ligands and the use thereof. **Chem. Abstr.**, p.115, 1992.

WESTON, M. C.; SCHUCK, P.; GHOSAL, A.; ROSENMUND, C.; MAYER, M. L.; Conformational restriction blocks glutamate receptor desensitization. **Nat Struct Mol Biol.** V. 13, p. 1120–1127, 2006.

WILLIAMS, K. Ifenprodil discriminates subtypes of the N-methyl-D-aspartate receptor: Selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors. **Mol. Pharmacol.** v. 44, p. 851–859, 1993.

WILLIAMS, K., Separating dual effects of zinc at recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. **Neurosci. Lett.** v. 215, p. 9–12, 1996. DOI:10.1016/S0304-3940(96)12924-4

WO, Z. G.; OSWALD, R. E. Unraveling the modular design of glutamate-gated ion channels. **Trends Neurosci.** v. 18, p. 161–168, 1995.

WOLLMUTH, L. P.; SOBOLEVSKY, A. I.; Structure and gating of the glutamate receptor ion channel. **Trends Neurosci.** v. 27, p. 321–328, 2004.

YAMAKURA, T.; MORI, H.; MASAKI, H.; SHIMOJI, K.; MISHINA, M. Different sensitivities of NMDA receptor channel subtypes to non-competitive antagonists. **Neuroreport.** v. 4, p. 687–690, 1993.

YANG, H. X.; CHSHIEV, M.; DIENY, B.; LEE, J. H.; MANCHON, A.; SHIN, K. H. First-principles investigation of the very large perpendicular magnetic anisotropy at Fe|MgO and Co|MgO interfaces. **Phys. Rev.** v. 84, n. 5, p. 054401-1-054401-5, 2011.

YAO, Y.; HARRISON, C. B.; FREDDOLINO, P. L.; SCHULTEN, K.; MAYER, M. L. Molecular mechanism of ligand recognition by NR3 subtype glutamate receptors. **EMBO J.** v. 27, p. 2158–2170, 2008.

YUAN, H.; HANSEN, K. B.; VANCE, K. M.; OGDEN, K. K.; TRAYNELIS, S. F. Control of NMDA receptor function by the NR2 subunit amino-terminal domain. **J. Neurosci.** v. 29, p. 12045–12058, 2009

ZEEVALK, G. D.; NICKLAS, W. J. Evidence that the loss of the voltage-dependent Mg²⁺ block at the N-methyl-D-aspartate receptor underlies receptor activation during inhibition of neuronal metabolism. **J Neurochem.** v. 59, n.4, p. 1211-1220, 1992.

ZHU, S.; PAOLETTI, P.; Allosteric modulators of NMDA receptors: multiple sites and mechanisms. **Curr. Opin. Pharmacol.** v. 20, p. 14–23, 2015.

ZHU S. et al. Mechanism of NMDA receptor inhibition and activation. **Cell.** v. 165, p. 704–714, 2016. DOI:10.1016/j.cell.2016.03.028.