Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras De Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação Em Química

**“Estudo computacional da reatividade e do mecanismo de fragmentação de
butirolactonas e derivados”**

Jéssica Guastalli Barbieri

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências
e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências,
Área: Química

RIBEIRÃO PRETO - SP

2021

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras De Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação Em Química

Jéssica Guastalli Barbieri

Estudo computacional da reatividade e do mecanismo de fragmentação de
butirolactonas e derivados

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências
e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências,
Área: Química

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Vessecchi Lourenço

RIBEIRÃO PRETO - SP

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Barbieri, Jessica Guastalli

Estudo computacional da reatividade e do mecanismo de fragmentação de butirolactonas e derivados. Ribeirão Preto, 2021.

175 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Química.

Orientador: Vessecchi, Ricardo

1. Termoquímica computacional. 2. QTAIM. 3. Lactona. 4. Espectrometria de massas. 5. Afinidade protônica.

BARBIERI, JESSICA G. Estudo computacional da reatividade e do mecanismo de fragmentação de butirolactonas e derivados. 2021. Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: Química.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer à agência de fomento CNPq, pois seu auxílio foi muito importante para o desenvolvimento de minha pesquisa; à educação pública, que foi essencial para minha formação e vem resistindo de forma corajosa ao sucateamento nos últimos anos; e ao programa de permanência estudantil, que assegurou a minha manutenção na área científica, assim como a conclusão deste projeto. Agradeço as demais agências de fomento CAPES e FAPESP pelos demais auxílios indiretos a esta pesquisa e por suas contribuições à ciência brasileira.

Um agradecimento especial, também, a todos os cientistas que participaram da elaboração das vacinas contra a covid-19 e os trabalhadores da área de saúde, sobretudo aos que estavam na linha de frente de combate ao vírus.

Gostaria de agradecer ao meu pai Lucrécio, à minha mãe Claudete, aos meus irmãos Diego e Marcela, que me auxiliaram e me incentivaram em todos os passos da minha vida. À minha prima Anelize, Beto e à sua filha Alice, por trazerem magia ao meu mundo. E à vó Bel, visto que sua companhia me ajudou muito, além de tornar meu dia mais agradável.

Agradeço às “meninas” (Julia, Mariana, Marina, Paola e Stephanie), que me ajudaram muito, mesmo distantes, dando todo apoio emocional que eu precisava.

Aos meus amigos de graduação e de pós graduação, que levarei para o resto da minha vida: Bruno Esposto, Bruno Edson, Cintya, Gabriela, Jonas, Vania e Natália.

Ao grupo do café, que marcaram uma importante fase de minha vida e que me ensinaram muito nos longos bate-papos: Leticia, Gilberto, Rafael, Fabio, Douglas e Danilo.

Às minhas colegas de quarto, Paloma, Taís e, de forma mais intensa, Isabela, que, além dos quartos, compartilharam uma parte importante da minha vida e que, em nossas conversas, me ensinaram muito.

À casa 109, dona das melhores festas juninas, que me trouxe muita alegria e muitos amigos que me ensinaram muito. De forma especial, gostaria de mencionar o Guilherme, Alan, Yasmim, Andrea e Nayara, minha psicóloga de caminhada.

Agradeço ao professor Ricardo Vessicchi, que com muita paciência me orientou em muitos momentos da minha vida para além da área acadêmica, onde seus ensinamentos me motivaram e moldaram ao longo de todo o percurso. À Viviane, que muitas vezes alegrou minhas tardes com deliciosos bolinhos.

Aos professores Luis Gustavo e Miller, que com comentários tão pertinentes contribuíram com a minha formação e pesquisa.

Aos funcionários da USP que me ajudaram e contribuíram para a minha formação de forma direta e indireta.

Aos membros da banca pelas contribuições a pesquisa e ao meu desenvolvimento acadêmico.

Ao meu anjo da guarda Guilherme, que me ajudou sempre que conseguia, que constantemente me enchia de chocolate, principalmente quando eu estava de TPM, e que me mostrou a uma nova família em Ribeirão Preto.

Ao Miau, Bombom e Tina que me atrapalhavam de forma muito carinhosa.

Agradeço à todas pessoas que passaram por mim e que emanaram carinho, ao passo que de alguma forma fizeram eu seguir esse caminho.

Agradeço a todas as pessoas que resistem e mantêm a esperança no Brasil.

“Não é, porém, a esperança um cruzar de braços e esperar. Movo-me na esperança enquanto luto e, se luto com esperança, espero. (...)”

Paulo Freire, Pedagogia do oprimido, 17ª ed. Rio de Janeiro, Paz e Terra, 1987.

“NÃO ENTRE EM PÂNICO”

Douglas Adams, O Guia do mochileiro das Galáxias.

RESUMO

Barbieri, Jessica G. **Estudo computacional da reatividade e do mecanismo de fragmentação de butirolactonas e derivados**. 2021, 175 p. – Dissertação de Mestrado da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Com o objetivo de explorar o sítio de reatividade molecular, o qual pode ser considerado como o ponto inicial para sugerir o possível mecanismo de fragmentação em espectrometria de massas, estudos computacionais foram realizados para a interpretação da reatividade e dos possíveis mecanismos de dissociação de butirolactonas e derivados. Inicialmente, foi realizado o teste para o modelo computacional tendo como compostos de referência a butirolactona e o butenolido, onde o modelo M06-2X/def2-TZVP foi o que melhor descreveu as propriedades físico-químicas de interesse. De posse dos resultados, os parâmetros computacionais foram determinados através dos modelos B3LYP/6-31+G(d,p) e M06-2X/def2-TZVP. A reatividade de 22 derivados da butirolactona foi explorada através das análises do mapa de potencial eletrostático molecular, orbitais de fronteira, cargas atômicas, índices de Fukui, afinidade protônica, basicidade em fase gasosa, acidez em fase gasosa e afinidade catiônica por sódio. Pela análise dos parâmetros supracitados, identificou-se a tendência da protonação ocorrer na carbonila lactônica e notou-se que o substituinte influencia no sítio de reatividade. A entalpia de formação foi estimada através do uso de reações isodésmicas. Também, a energia de ionização e a afinidade eletrônica foram calculadas adiabaticamente e pelo teorema de Koopmans. Estudou-se as variações nas geometrias de equilíbrio e as análises topológicas da densidade eletrônica pelo método QTAIM (*quantum theory of atoms in molecules*). Através dessas análises foi possível sugerir a tendência do rompimento de certas ligações químicas durante o processo de dissociação. Em alguns casos, o enfraquecimento das ligações pode sugerir que fragmentos provindos dos substituintes seriam observados nos espectros de massas. A protonação foi o evento que mais influenciou nas variações da densidade eletrônica do anel lactônico e, na maioria dos casos, foi possível caracterizar a possibilidade de abertura desse anel pelo rompimento das ligações vizinhas ao átomo de oxigênio lactônico, o que corrobora com as observações experimentais dos fragmentos característicos CO, CO₂ e H₂O nos espectros de massas. Ao final, a química computacional foi utilizada para o estudo das possíveis vias de fragmentação para a enterolactona em ambos os modos de ionização. Algumas considerações

puderam ser realizadas, como a indicação que em modo positivo deve ocorrer a migração do próton para possibilitar a abertura do anel lactônico.

Palavras-chave: Termoquímica computacional. QTAIM. Lactona. Espectrometria de massas. Afinidade protônica.

ABSTRACT

Barbieri, Jessica G. **Computational studies of the reactivity and fragmentation mechanism of butyrolactone and derivatives.** 2021, 175 p - Dissertation project, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto of the Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

To explore the molecular reactivity site, which may be considered as the starting point to suggest the possible fragmentation mechanism in mass spectrometry, computational studies have been performed for the interpretation of the reactivity and possible mechanisms of dissociation of butyrolactone and derivatives. First, the test for the computational model was carried out with butyrolactone and butenolide as reference compounds, where the M06-2X/def2-TZVP model was the best model to describe the physicochemical properties of interest. With this in mind, the computational parameters were obtained using the B3LYP/6-31+G(d,p) and M06-2X/def2-TZVP models. The reactivity of 22 butyrolactone derivatives was studied using the molecular electrostatic potential map, frontier orbitals, atomic charges, Fukui indices, proton affinity, gas-phase basicity, gas-phase acidity, and sodium cationic affinity. Through these aforementioned parameters, we could observe the tendency of protonation to occur in lactic carbonyl and noted that the substituent influences the reactivity site. Isodesmic reactions were proposed to obtain formation enthalpy. Moreover, ionization energy and electron affinity were calculated by adiabatic and Koopmans methods. In addition, variations in equilibrium geometries and topological analysis of electronic density were studied using the QTAIM (quantum theory of atoms in molecules) method. Through these analyses, it was possible to suggest fragmentation tendencies and specific bond cleavages during the dissociation process. In some cases, the weakening of the bonds may suggest that fragments from substituents would be observed in the mass spectra. The protonation was the event that most influenced the variations of the electronic density of the lactonic ring and it was possible to characterize the possibility of opening of this ring by breaking the neighboring bonds to the lactonic oxygen, which corroborates the experimental observations of the characteristic fragments CO, CO₂ and H₂O in the mass spectra. Finally, computational chemistry was used to predict the fragmentation pathways for enterolactone in both ionization modes. Some considerations could be performed, such as the indication that in a positive mode the proton migration should occur to allow the opening of the lactic ring.

Keywords: Computational thermochemistry. QTAIM. Lactone. Mass spectrometry. Proton affinity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Afinidade protônica (AP), em kcal mol ⁻¹ , para a butirolactona e erro em relação ao valor experimental de 200,8 kcal mol ⁻¹ . ⁷⁵	35
Tabela 2. Basicidade em fase gasosa (BG), em kcal mol ⁻¹ , para a butirolactona e erro em relação ao valor experimental de 193,10 kcal mol ⁻¹ . ⁷⁵	36
Tabela 3. Afinidade protônica (AP), em kcal mol ⁻¹ , para a butenolido e erro em relação ao valor experimental de 199,8 kcal mol ⁻¹ . ⁶⁹	36
Tabela 4. Entalpia de reação (ΔH_{rx}), entalpia de formação (ΔH_f) e os respectivos erros ($\Delta\Delta H_f$ e $\Delta\Delta H_{rx}$) para o butenolido, calculadas pela Eq. 1 em kcal mol ⁻¹	37
Tabela 5. Entalpia de reação (ΔH_{rx}), entalpia de formação (ΔH_f) e os respectivos erros ($\Delta\Delta H_f$ e $\Delta\Delta H_{rx}$) para o butenolido, calculadas pela Eq. 2 em kcal mol ⁻¹	37
Tabela 6. Entalpia de reação (ΔH_{rx}), entalpia de formação (ΔH_f) e os respectivos erros ($\Delta\Delta H_f$ e $\Delta\Delta H_{rx}$) para a butirolactona, calculadas pela Eq. 3 em kcal mol ⁻¹	37
Tabela 7. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol ⁻¹ , para os derivados 1-10, calculadas para as Equações isodésmicas propostas (Eq. 1-8).	40
Tabela 8. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol ⁻¹ , para os derivados 13-16 calculadas para as Equações isodésmicas propostas (Eq. 5-13).	42
Tabela 9. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol ⁻¹ , para os derivados 18 e 19, calculadas para as Equações isodésmicas propostas (Eq. 22-31).	44
Tabela 10. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol ⁻¹ , para os derivados 21 e 22, calculadas para as Equações isodésmicas propostas (Eq. 32-38).	44
Tabela 11. Entalpia de formação média (ΔH_f), em kcal mol ⁻¹ , para os derivados 1-22.	45
Tabela 12. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol ⁻¹ , para os enântiômeros da molécula 13, calculadas para as Equações isodésmicas propostas (Eq. 1-5).....	49
Tabela 13. Energias de ionização (EI) e afinidade eletrônica (AE) em eV para os derivados de butirolactonas estudados, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	51
Tabela 14. Valores, em u.a., da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 1 e suas espécies protonadas, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	66

LISTA DE FIGURA

Figura 1. Esquema ilustrativo de alguns processos que podem ocorrer na fonte de ionização em espectrometria de massas, com as principais propriedades que devem reger os estudos...	21
Figura 2. Esquema metodológico exemplificando o uso da química computacional em estudos de espectrometria de massas.....	22
Figura 3. Importância do estudo de butirolactonas: ampla diversidade estrutural e algumas importantes propriedades biológicas.	25
Figura 4. Grupos de butirolactonas com suas respectivas propriedades biológicas/farmacológicas.	26
Figura 5. Principais fragmentos neutros e sítios de reatividade encontrados na literatura para os núcleos dos derivados de butirolactonas. ^{66,83}	29
Figura 6. Estrutura química dos derivados de butirolactonas 1-22.....	31
Figura 7. Estrutura da butirolactona, 1a, e do butenolido, 1b.	35
Figura 8. Reações isodésmicas rotuladas de Eq. 1, Eq. 2 e Eq. 3 ⁷⁹ , utilizadas para o cálculo da entalpia de formação do butenolido e da butirolactona usando modelos computacionais. .	37
Figura 9. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 1-6.....	39
Figura 10. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 7-12.....	39
Figura 11. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 13-16.....	41
Figura 12. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 17.....	41
Figura 13. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para o composto 18 e 19.....	43
Figura 14. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 20 e 22.	43
Figura 15. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 21.	44
Figura 16. Entalpia de formação (ΔH_f) com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos monossustituídos derivados de butirolactona (1, 3, 5, 7, 9 e 11). Equação da reta: $y = -9,97843x - 55,0411$ ($R^2 = 0,93096$).	47
Figura 17. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os enantiômeros da molécula 13.	49
Figura 18. $EI_{koopmans}$ versus $EI_{adiabática}$, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Equação da reta: $0,60676x + 1,87189$ ($R^2 = 0,75633$).	52

Figura 19. AE_{koopmans} versus $AE_{\text{adiabática}}$ para as moléculas 1-4,6-12,14,16-19, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Equação da reta: $1,0434x+1,19015$ ($R^2=0,90732$).	52
Figura 20. Numeração para os derivados da butirolactona estudados.	53
Figura 21. Comprimentos de ligação (Å) em B3LYP/6-31+G(d,p) para os isômeros substituídos com fenila.	54
Figura 22. Comprimentos de ligação (Å) em B3LYP/6-31+G(d,p) para os isômeros substituídos com benzila.	54
Figura 23. MEP para as moléculas 1-22. (Isovalor=0,0004 e escala de cor de $-5,1.10^{-2}$ à $5,1.10^{-2}$).	56
Figura 24. HOMO para as butirolactonas 1-22, calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	57
Figura 25. FERMO para as butirolactonas 1-22, calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	57
Figura 26. Geometrias de equilíbrio (Å) para 7 e 8 protonadas mais estáveis, calculadas no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	63
Figura 27. Comprimentos de ligação (Å) com diferentes modelos computacionais em M06-2X/def2-TZVP e B3LYP/6-31+G(d,p) para 5, 5_P1, 5_P2 e 5_P3.	65
Figura 28. Geometrias de equilíbrio e comprimentos de ligação (Å) para a molécula 1 neutra e suas respectivas formas protonadas. Calculadas no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	65
Figura 29. Gráficos moleculares para 1, 1_P1, 1_P2 e 1_P3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja, obtidos utilizando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	66
Figura 30. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 1 e suas formas protonadas 1_P1, 1_P2, 1_P3 e 1_P5, Figura 29. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	66
Figura 31. Comprimento de ligação (Å) para a molécula 5 neutra e suas respectivas formas protonadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	67
Figura 32. Gráficos moleculares para 5_neutra, 5_P1, 5_P2 e 5_P3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	67
Figura 33. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para 5 neutra e suas formas protonadas 5_P1, 5_P2 e 5_P3, Figura 32. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	67
Figura 34. Gráficos moleculares para 21, 21_P1, 21_P2, 21_P3, 21_P4 e 21_P5 respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	68

Figura 35. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 21 e suas formas protonadas 21_P1, 21_P2, 21_P3, 21_P4 e 21_P5, Figura 34. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	68
Figura 36. Gráfico da AP <i>versus</i> BG, em kcal mol ⁻¹ , para as butirolactonas (1-22). Equação da reta: $y = 1,0506x - 2,25728$ ($R^2 = 0,99363$) no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) (superior) e $y = 1,04912x - 2,042$ ($R^2 = 0,97683$) no modelo M06-2X/def2-TZVP (inferior).	71
Figura 37. Gráfico dos valores de BG e AP <i>versus</i> EI _{adiabática} respectivamente, em kcal mol ⁻¹ , computados com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as butirolactonas 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18 e 20. A) Equação da reta: $y = -12,4373x + 305,35341$ ($R^2 = 0,87603$) e B) Equação da reta: $-13,65321x + 323,52557$ ($R^2 = 0,89522$).....	71
Figura 38. Gráfico dos valores de AP <i>versus</i> ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação O ₁ -H ⁺ , com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 1-6, 8-12, 15, 16, 21 e 22. Equação da reta: $2379,49885x - 613,9528$ ($R^2 = 0,85716$).	72
Figura 39. Gráfico dos valores BG <i>versus</i> ρ (densidade eletrônica na ligação) no BCP da ligação O ₁ -H ⁺ , com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 1-6, 8-12, 15, 16, 21 e 22. Equação da reta: $2311,49817x - 598,20687$ ($R^2 = 0,84734$).	72
Figura 40. Gráfico moleculares para as moléculas 7, 13, 14 e 18 em sua protonada mais estável.	73
Figura 41. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 3 e 4 neutras e desprotonadas, respectivamente. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	75
Figura 42. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 3 e 4 com suas respectivas formas desprotonadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	76
Figura 43. Gráficos moleculares para 3, 3_dp, 4 e 4_dp, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	76
Figura 44. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 3 e 4, com suas formas desprotonadas 3_dp e 4_dp, Figura 43. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	77
Figura 45. ΔG _{acidez} <i>versus</i> ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação C ₂ -H obtidos no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 1, 3-7, 9-13, 15-20. Equação da reta: $1929,82376x - 185,00953$ ($R^2 = 0,86726$).	78
Figura 46. Gráficos moleculares para 1, 1_dp, 13, 13_dp, 19 e 19_dp3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	78
Figura 47. Figura ilustrativa das geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 1, 2, 18 e 20 com a interação entre o cátion Na ⁺ com a carbonila. O íon em roxo é o Na ⁺ . Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	80

Figura 48. Energia de Gibbs, em <i>itálico</i> , e entalpia (ACS), sublinhado, para a reação de cationização com sódio em kcal/mol, calculadas no modelo computacional B3LYP/6-31+G(d,p).	81
Figura 49. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 3 e 4 com suas respectivas formas sodiadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	83
Figura 50. Gráficos moleculares para 11, 13, 14, 20 e 22 com a interação entre o cátion Na ⁺ com a carbonila e o éter lactônico. O átomo em roxo é o Na ⁺ . Calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	83
Figura 51. Gráficos moleculares para 3, [3+Na] ⁺ , 4 e [4+Na] ⁺ , respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	84
Figura 52. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 3 e 4, com suas formas sodiadas [3+Na] ⁺ e [4+Na] ⁺ , Figura 51. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	84
Figura 53. Gráficos moleculares para 13, [13+Na] ⁺ , 14 e [14+Na] ⁺ , respectivamente. Calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	84
Figura 54. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 13 e 14, com suas formas sodiadas [13+Na] ⁺ e [14+Na] ⁺ , Figura 53. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	85
Figura 55. Gráficos moleculares para 21, [21+Na] ⁺ (1), [21+Na] ⁺ (2), respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	85
Figura 56. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 21, com suas formas sodiadas [21+Na] ⁺ (1) e [21+Na] ⁺ (2), Figura 55. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	85
Figura 57. ACS <i>versus</i> ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação Na ⁺ -O ₁ calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 2-6, 9, 10, 12, 15-17. Equação da reta: 3194,77681 x – 58,88331 (R ² =0,94768).	86
Figura 58. ACS <i>versus</i> BG com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 2-6, 9, 10, 12-17, 20 e 22. Equação da reta: 0,39417 x – 38,61299 (R ² =0,85895).	86
Figura 59. ACS <i>versus</i> AP com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 2-6, 9, 10, 12-17, 20 e 22. Equação da reta: 0,36914 x – 36,45677 (R ² =0,83389).	87
Figura 60. Gráfico molecular para as moléculas 1, 7, 8, 18 e 19 sodiadas [M+Na] ⁺	87
Figura 61. Gráfico molecular para a [2+Na] ⁺	88
Figura 62. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 5 e 6 com suas respectivas formas oxidadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	89
Figura 63. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 9 e 10 com suas respectivas formas oxidadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	90

Figura 64.	Gráficos moleculares para 1 e 2 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	91
Figura 65.	Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 1 e 2, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 64. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	91
Figura 66.	Gráficos moleculares para 3 e 4 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	91
Figura 67.	Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 3 e 4, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 66. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	92
Figura 68.	Gráficos moleculares para 5 e 6 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	92
Figura 69.	Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 5 e 6, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 68. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	92
Figura 70.	Gráficos moleculares para 9 e 10 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	93
Figura 71.	Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 9 e 10, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 70. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	93
Figura 72.	Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 1 e 2 com suas respectivas formas reduzidas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	94
Figura 73.	Geometrias de equilíbrio (Å) para 5 com sua respectiva reduzida. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	94
Figura 74.	Geometrias de equilíbrio (Å) e estrutura molecular em 3D para o composto 5 com sua respectiva espécie reduzida. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	95
Figura 75.	Gráficos moleculares para 1 [•] . Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	95
Figura 76.	Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 1 e 1 [•] , Figura 75. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	95
Figura 77.	Gráficos moleculares para 5 [•] . Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	96
Figura 78.	Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 5 e 5 [•] , Figura 77. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	96

Figura 79. Gráficos moleculares para 19, 19_P1, 19_P2, 19_P3, 19_P4 e 19_P5, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).	97
Figura 80. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 19 e suas formas protonadas 19_P1, 19_P2, 19_P3, 19_P4 e 19_P5, Figura 79. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	97
Figura 81. Gráficos moleculares para 19 neutra e suas formas desprotonadas 19_dp1, 19_dp2 e 19_dp3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos amarelos são pontos críticos de anel (RCPs).	98
Figura 82. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 19 neutra com suas formas desprotonadas 19_dp1, 19_dp2 e 19_dp3. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).....	99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IES – ionização por eletrospray
EM – espectrometria de massas
IES-EM – ionização por eletrospray acoplada à espectrometria de massas
EM/EM – espectrometria de massas *tandem*
CID - dissociação induzida por colisão (*Collision-Induced Dissociation*)
RMN – ressonância magnética nuclear
IE – ionização por elétrons
IE-EM - ionização por elétrons acoplada à espectrometria de massas
DFT – *Density Functional Theory*
AP – afinidade protônica
BG – basicidade em fase gasosa
EI – energia de ionização
AE – afinidade eletrônica
AC – afinidade catiônica
ACS – afinidade catiônica por sódio
 ΔG_{acidez} – acidez em fase gasosa
 ΔH_f – entalpia de formação
 ΔH_{rx} – entalpia de reação
HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*
LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
FERMO – Orbitais Moleculares de Fronteira Efetivo para a Reação (*Frontier Effective-for-Reaction Molecular*)
 E_{ox} – potencial de oxidação
 E_{red} – potencial de redução
MEP – mapa de potencial eletrostático (*molecular electrostatic potential*)
QTAIM – *Quantum Theory of Atoms in Molecules*
BCP – *Bond Critical Point*
RCP – *Ring Critical Points*
 ρ – densidade eletrônica
 $\nabla^2\rho$ – laplaciano da densidade eletrônica
NBO – *Natural Bond Orbital*
NPA – *Natural Population Analysis*
GATP – *Generalized Atomic Polar Tensors*
MK – *Merz-Singh-Kollman*
GNPS - *Global Natural Products Social Molecular Networking*
QCEIMS - *Quantum Chemical Electron Ionization Mass Spectrometry*
QCMS² - *Quantum Chemical Mass Spectrometry for Materials Science*
BDE – *Bond Dissociation Energies*
E+ZPE – energias eletrônicas mais a correção de ponto zero (*zero-point energy*)

Sumário

1	Introdução	20
1.1	Estudos computacionais e a espectrometria de massas.....	20
1.2	Lactonas e seus principais mecanismos em espectrometria de massas	24
1.3	Moléculas Estudadas.....	30
2	Objetivos.....	31
2.1	Geral.....	31
2.2	Específicos	32
3	Métodos Computacionais	32
4	Resultados e Discussão.....	35
4.1	Teste crítico ou teste do modelo computacional.....	35
4.2	Entalpia de formação	38
4.3	Testando a influência da estereoquímica nos efeitos da protonação e entalpia de formação	47
4.4	Energia de ionização e Afinidade eletrônica	50
4.5	Geometrias para as moléculas neutras	53
4.6	Cargas atômicas, Orbitais Moleculares e Mapa de Potencial Eletrostático.....	55
4.7	Basicidade em fase gasosa (BG) e Afinidade protônica (AP)	58
4.8	Geometrias e análises QTAIM para as moléculas protonadas.....	64
4.9	Acidez em fase gasosa (ΔG_{acidez})	73
4.9.1	Geometrias e QTAIM para as moléculas desprotonadas	75
4.10	Afinidade catiônica por sódio (ACS).....	78
4.10.1	Geometrias e QTAIM para as moléculas sodiadas.....	82
4.11	Geometrias e QTAIM para as moléculas oxidadas	88
4.12	Geometrias e QTAIM para as moléculas reduzidas.....	93
4.13	Estudo do mecanismo de fragmentação usando Química Computacional	96
5	Conclusões.....	105

6	Referências	107
7	ANEXOS.....	123

1 Introdução

1.1 Estudos computacionais e a espectrometria de massas

A espectrometria de massas (EM) é bastante utilizada em estudos que envolvem a elucidação estrutural e caracterização, auxiliando na identificação de grupos funcionais e propriedades físico-químicas dos íons.¹⁻⁴ A interpretação dos espectros de massas são baseadas nos diferentes processos químicos que ocorrem na fonte de ionização, como mecanismo de ionização e estabilização das espécies iônicas.⁵ Assim, a química computacional surge como ferramenta que auxilia na interpretação destes dados e o emprego de modelos computacionais é capaz de compreender melhor os parâmetros intrínsecos às moléculas, evitando atribuições duvidosas de seus picos de m/z .⁵

Entre os desenvolvimentos que mais impactaram no campo da EM, se caracteriza o surgimento de técnicas de ionização a pressão atmosférica, com destaque para a ionização por eletrospray (IES).⁶ A capacidade da IES em ionizar grandes biomoléculas e seu acoplamento com a cromatografia líquida possibilitou o estudo de compostos termolábeis e de grande massa molecular, o que expandiu a diversidade de moléculas que podem ser analisadas em EM.^{1,7} John Fenn, o idealizador desta técnica de ionização, foi agraciado com o prêmio Nobel de Química em 2002,^{8,9} enfatizando a importância da ionização por eletrospray acoplada à espectrometria de massas (IES-EM), sobretudo o seu uso na ionização de macromoléculas biológicas.¹⁰

Atualmente, a IES-EM é frequentemente utilizada em estudos de metabolômica e na elucidação estrutural de compostos orgânicos.^{7,11} A eficiência dessa fonte de ionização pelo método “brando”^{12,13} permite determinar íons precursores intensos para diversas classes de compostos.⁵ A melhoria da resolução dos espectros de massas se deve, especialmente, ao desenvolvimento e aprimoramento de seus componentes individuais, como os analisadores.¹⁰ O método de IES é constantemente combinado às técnicas de ativação, como a ativação induzida por colisão (*Collision-Induced Dissociation*, CID), que permite que os íons com alta energia interna adquirida nas colisões sucessivas com um gás de colisão, se fragmentem, o que auxilia na obtenção de informações estruturais para os íons analisados.⁵

Para compreender o mecanismo de fragmentação que ocorre em espectrometria de massas deve-se conhecer a natureza dos íons e as reações químicas que os geraram.⁵ Na geração das espécies químicas em IES, reações ácido-base produzem moléculas protonadas e desprotonadas, e reações de complexação levam à formação de moléculas cationizadas ou anionizadas. Em casos específicos, reações redox produzem radicais, comumente denominados

de íon molecular.¹³ A predominância desses processos químicos depende, sobretudo, das propriedades químicas e físicas das moléculas e de parâmetros experimentais.^{13,14} Por isso, ao conhecer a reatividade molecular dos íons em fase gasosa, tem-se uma melhor compreensão dos processos químicos que ocorrem durante a ionização e a fragmentação em espectrometria de massas, Figura 1.⁵

Reações na fonte:	Propriedades importantes para estudo:
Redox $\rightarrow M^{+\bullet}$ ou $M^{\bullet-}$	Energia de ionização (EI) Afinidade eletrônica (AE)
Protonação $\rightarrow [M+H]^+$	Afinidade protônica (AP) Basicidade em fase gasosa (BG)
Complexação $\rightarrow$ ex. $[M+Na]^+$, $[M+Cl]^-$	Afinidade catiônica (AC)
Desprotonação $\rightarrow [M-H]^-$	ΔG_{acidez} pK_a

Figura 1. Esquema ilustrativo de alguns processos que podem ocorrer na fonte de ionização em espectrometria de massas, com as principais propriedades que devem reger os estudos.

A compreensão da reatividade auxilia, sobretudo, na interpretação dos espectros de massas para moléculas complexas, que apresentam diferentes grupos funcionais. Assim, ferramentas computacionais para o cálculo de algumas grandezas físico-químicas do analito podem auxiliar na avaliação dos sítios de reatividade e facilitar a compreensão dos dados experimentais.^{5,15}

A aplicação direta dos mecanismos de fragmentação na elucidação estrutural tem sido cada dia mais motivada e as revistas especializadas na área de espectrometria de massas conduzem a estudos de mecanismos de dissociação em fase gasosa, que possuam respaldo computacional e embasamento experimental (regido por diferentes análises e técnicas) para que os dados obtidos sejam amplamente utilizados pelos mais diversos usuários.¹⁶⁻²⁰

Um esquema hipotético dos estudos de Química Computacional usados na interpretação dos espectros de massas pode ser observado na Figura 2. Os estudos computacionais são conduzidos para compreender a reatividade e os mecanismos de fragmentação.^{5,21} A Figura 2 demonstra que, inicialmente, busca-se estabelecer o sítio de reatividade molecular para que o mecanismo de dissociação seja proposto. A partir desses resultados, as vias de fragmentação podem, então, serem definidas.

Essa metodologia computacional vem sendo utilizada e aprimorada em estudos de espectrometria de massas de produtos naturais ou sintéticos, com o intuito de promover uma melhor compreensão dos resultados obtidos por usuários das mais diversas áreas da espectrometria de massas.^{5,21}

Figura 2. Esquema metodológico exemplificando o uso da química computacional em estudos de espectrometria de massas.

O emprego de métodos computacionais *ab initio*, semi-empíricos e DFT (*Density Functional Theory*) para estimar propriedades termoquímicas e a energética dos íons em fase-gasosa, contribuem para a compreensão da fragmentação dos compostos ionizados em eletrospray.²² O estudo energético das reações e possíveis vias de fragmentação,^{23–26} como o cálculo da energia dos diferentes intermediários e energia de ativação, podem ser utilizadas na elucidação da via mais provável de dissociação.²³ A análise da geometria de equilíbrio poderá indicar uma quebra de ligação devido ao enfraquecimento da ligação, dando origem aos primeiros fragmentos após o processo de ionização nos espectros de massas.^{27,28} Estudos mais complexos como o QAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*), proposto por Bader,²⁹ podem contribuir para as observações experimentais e auxiliar na compreensão do mecanismo de fragmentação em espectrometria de massas,^{25,30,31} já que, nesta teoria, a análise da densidade eletrônica se apresenta muito eficiente nos estudos das ligações químicas, por conseguir caracterizar ligações inter/intra moleculares, estabilidade molecular, efeito de ressonância e força interatômica em uma dada molécula.³²

A espectrometria de massas desempenhou um papel fundamental nas últimas décadas na análise e identificação de pequenas moléculas,³³ sendo responsável por definir biomarcadores para o diagnóstico de diversas doenças.³⁴ Para isto, as compilações de espectros de massas em bibliotecas atuam como suporte na identificação dos produtos químicos detectados.³³ Neste sentido, foi desenvolvido o banco de dados gratuito GNPS (*Global Natural Products Social Molecular Networking*), que visa auxiliar no compartilhamento e organização de dados de espectrometria de massas em *tandem* (EM/EM) para produtos naturais.³⁵

A falta de dados de espectros de massas obtidos por ionização por elétrons (IE-EM) gera obstáculos na obtenção de informações estruturais e dificulta a identificação dos íons observados nos espectros.³³ Assim, a manutenção destes dados e o investimento no incremento dos mesmos é de fundamental importância. Por sua vez, a reprodução de espectros de massas e dados espectroscópicos obtidos pelas simulações de dinâmica química ganharam destaques e popularidade nos últimos tempos.³⁶ Softwares de química quântica surgem como métodos de obtenção de espectros de massas IE *in silico*³³, que podem auxiliar na identificação de estruturas dos reagentes e produtos, como também suas específicas vias de reações.³⁴

Exemplo destes softwares é o *Quantum Chemical Electron Ionization Mass Spectrometry* (QCEIMS), que foi desenvolvido para calcular os íons-fragmentos dentro dos intervalos de reação e vem sendo utilizado com eficácia para prever corretamente os espectros de massas em EI para compostos orgânicos.^{23,33}

Simulações de dinâmica molecular como a que Carrà e Spezia realizaram^{34,36} e o método desenvolvido por Cautereels et al. (2016), intitulado de *Quantum Chemical Mass Spectrometry for Materials Science* (QCMS²),²³ forneceram importantes informações sobre as fragmentações, auxiliando na determinação das vias de reações e das estruturas dos produtos, sendo capaz de atribuir os principais picos observados nos espectros experimentais, identificar impressões digitais capazes de diferenciar isômeros,^{23,34,36} e avaliar o processo de próton móvel em algumas moléculas.^{36,37}

Estas novas tecnologias são úteis nas investigações de proteômicas, glicômicas, lipidômicas e genômica (ciências “ômicas”), pois devido à falta de informações sobre as fragmentações, que são necessárias para a identificação de analitos, a espectrometria de massas *in silico* surge como instrumento apoiador nos avanços futuros do campo de espectrometria de massas.^{34,38} Assim, a construção de bancos de dados *in silico* EM/EM pode complementar os resultados experimentais e ser primordial na expansão da classe de compostos analisados por esta técnica.³⁴

Mesmo com esforços para utilizar a química quântica na previsão e a atribuição de espectros de massas, a natureza dos processos nos quais se baseiam dificultam a reprodução sistemática e popularização desses cálculos.²³ Existe uma dificuldade em se utilizar modelos para a previsão de espectros de massas de métodos de ionização branda, uma vez que as análises dependem da dissociação por colisão.^{39,40} Trabalhos estão sendo desenvolvidos neste sentido, como o trabalho pioneiro proposto por Hase e coautores,⁴¹ que utiliza simulações de trajetória clássica para compreender a dissociação induzida por colisão (CID)⁴¹ e vêm sendo amplamente aplicado para outros sistemas.³⁶

Assim, o desenvolvimento de softwares para previsão de espectros tem sido restrito às técnicas “*hard ionization*”,⁴² mesmo que outras técnicas de ionização sejam de grande interesse.²³ Deste modo, estudos neste campo são promissores e requerem maiores desenvolvimentos das metodologias computacionais, além de tentativas de se estender para diferentes técnicas experimentais utilizadas em espectrometria de massas.

O uso de ferramentas de quimioinformática⁴³ e molecular network^{35,44} estão sendo aplicados para a previsão e elucidação estrutural de produtos naturais. Porém, mecanismos de fragmentação ainda são fonte para propostas de novas estruturas e rotas sintéticas.

1.2 Lactonas e seus principais mecanismos em espectrometria de massas

Lactonas são ésteres cíclicos derivados de ácido orgânico.⁴⁵ A reatividade de lactonas é significativamente importante devido às atividades biológicas desses compostos^{46,47} e por ser, recorrentemente, encontradas em um grande número de biomoléculas presentes em produtos naturais,⁴⁸ como, por exemplo, em alcaloides,⁴⁹ lactonas sesquiterpênicas,⁴⁶ lignano-lactonas⁴⁷ e maculalactonas.⁵⁰

A butirolactona, ciclo de cinco membros, é uma das estruturas mais estáveis deste grupo.⁴⁵ É extremamente comum na natureza e possui diversas variedades de ocorrência natural, como mono-, di- e trissubstituídas, monocíclicas, anéis bicíclicos e tricíclicos.⁵¹ Em suma, butirolactonas apresentam diversas variedades estruturais e apresentam inúmeras propriedades biológicas, Figura 3.

Figura 3. Importância do estudo de butirolactonas: ampla diversidade estrutural e algumas importantes propriedades biológicas.

Um grupo de importância é o α -alquilideno no anel da butirolactona, pois apresenta distintas atividades biológicas, variando de propriedades citotóxicas, antibactericidas, antifúngicas, alergênicas, anti-inflamatórias à fitotóxicas, por exemplo.⁵² As lactonas α,β insaturadas também possuem numerosas atividades biológicas. A capacidade das mesmas de atuar como receptor de Michael é uma justificativa de suas propriedades, já que permite que os resíduos nucleofílicos de aminoácidos se liguem ao sítio reativo destes compostos.¹⁷

Maculalactonas, tribenzilbutirolactonas, são produtos naturais que têm sido isolados por cianobactérias marinhas *Kyrtuthrix maculans*, porém sua extração possui baixo rendimento.^{18,53} Devido à dificuldade em isolar as maculalactonas através de fontes naturais e por estas exibirem diversas propriedades biológicas, há interesse de sintetizar análogos estruturais desses compostos.⁵³ Esta observação sustenta parte desta pesquisa que visa estudar a partir de protótipos mais simples, estrutura mais complexas derivadas de maculalactonas.

A Figura 4 sintetiza algumas moléculas derivadas de butirolactonas com suas respectivas propriedades biológicas/farmacológicas.

<p>Germacranolides (Exemplo: Partenólídeo) Citotoxicidade; Anti-inflamatório; Antiviral;^[1] Tratamento de artrite, dores de cabeça e febres^[2]</p>	<p>Guaianolides (Exemplo: Podoandín) Antioxidantes; Anti-inflamatórios; Tratamento da doença de Alzheimer;^[3]</p>	<p>Derivados de Lignana (Exemplo: Enterolactona) Anticancerígena; Antiproliferativo; Pró-apoptótico; Anti-inflamatório; Anti-angiogênico; Anti-metastáticas;^[4] Atividade estrogênica;^[5]</p>
<p>Alantolactone (Exemplo: Eudesmanolido) Antibacteriano; Citotóxico; Defesa de plantas contra insetos;^[1]</p>	<p>Derivados Fenólicos (Exemplo*) Antibactericida; Atividade antifúngica; Inibidores de enzimas;^[6]</p>	<p>Derivado de Esteroide (Exemplo: Espironolactona) Diurético;^[7] Anti-hipertensivo;^[8] Antiandrogênica;^[8] Previne a acne;^[9]</p>
<p>Derivadas de betulina (Exemplo:*) Ação apoptótica; Anticancerígena;^[10]</p>	<p>Maculalactona (Exemplo: Maculalactona A) Anti-incrustante; inibidora de algas, bactérias e outros organismos^[11]</p>	<p>Esqueleto lignano (Exemplo: Piperphilippin IV) Antiplaquetária; atividade de agregação;^[1]</p>
<p>Epoxyeudesmanolides (Exemplo:*) Antitumoral; Antiproliferativo; Anti-inflamatório; Antifúngico; Antimicrobiano; Inseticida;^[12]</p>		

*Sem nome usual

Referências: [1] Albrecht et al. T. 2013.⁵² [2] Lu, et al. 2019.⁵⁴ [3] Amoah, et al. 2015.⁵⁵ [4] Mali et al. 2019.⁵⁶ [5] Thomson. 2009.⁵⁷ [6] Cazar, et al. 2005.⁵⁸ [7] Vardanyan e Hruby. 2006⁵⁹ [8] Leftheris et al. 2011.⁶⁰ [9] Jalian et al. 2007.⁶¹ [10] Csuk et al. 2010.⁶² [11] Bader et al. 2015.⁶³ [12] Dias, et al. 2017.⁶⁴

Figura 4. Grupos de butirolactonas com suas respectivas propriedades biológicas/farmacológicas.

O interesse em interpretar os dados de espectrometria de massas de pequenas lactonas ionizadas por eletrospray (IES) surge da necessidade de se conhecer os mecanismos de fragmentação em fase gasosa desses compostos a partir de sua protonação.^{65,66} Os primeiros estudos para a compreensão dos mecanismos de fragmentação remontam do início da década de 90^{14,67} e o que intensifica o interesse de se estudar esses pequenos anéis é o fato de sua fragmentação ser dependente do substituinte e da presença de insaturações endo ou exocíclicas.^{68,69}

As propriedades termoquímicas são importantes na compreensão da ação biológica no estudo de novos fármacos, por refletir a natureza da molécula,⁷⁰ e são de interesse em espectrometria de massas, por estas regerem intensidades e fragmentações observadas nos

espectros.⁷¹ Muitas vezes, na obtenção de propriedades termoquímicas, os resultados experimentais são realizados com a presença de solvente, o que pode resultar em um comportamento diferente quando comparado com os mesmos isolados.⁷¹ Assim, a termoquímica computacional contrapõe algumas dificuldades experimentais e são interessantes ao se correlacionar com espectrometria de massas devido à similaridade com o que ocorre na fonte de ionização por eletrospray, uma vez que se considera a molécula em fase gasosa.⁵

A escassez das grandezas termoquímicas experimentais para lactonas e seus derivados, torna atrativo o uso de modelos computacionais para obtenção desses parâmetros. Por exemplo, a NIST,⁷² que é um relevante banco de dados, possui dados termoquímicos para mais de 7000 compostos orgânicos e pequenos compostos inorgânicos, sendo destes apenas 24 derivados de lactonas e dentre eles 6 derivados de butirolactona.⁷² A carência neste campo intensifica a relevância de se obter dados termoquímicos para alguns derivados de butirolactonas. Assim, alguns estudos visam estimar grandezas termoquímicas e reatividade de lactonas^{69,73,74} para compreender e interpretar seus espectros de massas.^{65,66}

As propriedades AP e BG são propriedades importantes devidos aos numerosos intermediários protonados e as recorrentes reações ácido-base que ocorrem na química orgânica e bioquímica.²² Um compilado importante na obtenção BG e AP foi realizado por Hunter e Lias (1998)⁷⁵, onde obtiveram dados em fase gasosa para mais de 1700 moléculas, incluindo para a butirolactona. Por sua vez, Bouchoux et al. (1997)⁶⁹ obtiveram BG e AP para 14 moléculas, sendo butirolactona e δ - lactona, com suas respectivas lactonas insaturadas, cetonas cíclicas, ésteres e cetonas de cadeias aberta. A comparação com os dados computacionais auxiliou na compreensão de alguns efeitos estruturais, como interações intramoleculares e estabilidade das espécies protonadas.⁶⁹

As lactonas insaturadas tendem a ser mais básicas do que os ésteres alifáticos correspondentes, consequência, sobretudo, das diferentes estabilizações de suas formas neutras e protonadas. O aumento no tamanho do anel lactônico aumenta a basicidade das lactonas, isto se deve a mudança de hibridização sofrida pelo carbono carbonílico e a existência de uma interação estabilizadora entre o próton ligado a carbonila e o oxigênio semelhante ao éter.^{69,73} Lactonas insaturadas são mais básicas quando comparadas com aquelas saturadas, isto porque, o efeito de ressonância é um estabilizador para a espécie iônica.⁷⁶ Porém, de forma geral suas basicidades são similares, o que pode indicar que o efeito da insaturação pode ser desprezível na estabilização das mesmas.⁶⁹

A protonação no anel lactônico é a mais comum de ocorrer, independente dos grupos substituintes. Exceções são observadas quando há algum mecanismo de estabilização do próton entre o oxigênio do anel com a cadeia lateral.⁷⁷ Porém, não seguem um único mecanismo de fragmentação.^{26,65,66,69,78}

Para algumas moléculas derivadas de butirolactona,^{65,66,79} a protonação ocorrerá na carbonila e a fragmentação deve se iniciar pela migração do próton e abertura do anel lactônico.^{65,66} Esta observação é validada porque, mesmo que a ionização em fase gasosa tende a protonar nos sítios mais básicos, a ativação colisional pode favorecer a transferência de prótons para tautômeros de mais alta energia.³⁴

Apesar de poucos estudos na área, algumas pesquisas utilizam a EM e RMN (ressonância magnética nuclear) para mostrar a importância do tautomerismo para as lactonas, onde foi observado nos espectros de massas picos oriundos, quase que exclusivamente, da forma ceto e outras da forma enólica, evidenciando que o equilíbrio ceto-enólico influencia na fragmentação.⁸⁰⁻⁸² Estudos computacionais auxiliaram na compreensão do enfraquecimento de algumas ligações químicas depois da protonação e na tendência em eliminar grupos alquilos, CO e H₂O após a protonação na carbonila.^{26,64,73} A extensão dessas possíveis rotas de fragmentação deve-se a presença ou ausência de substituintes e insaturações.^{2,64,68,74,83} Também, outros íons-fragmentos podem ser observados nos espectros IES-EM/EM, com possíveis eliminações de CO₂ ou H₂CO₂.^{1,64,68} Embora a protonação ocorra preferencialmente na carbonila, a ruptura da ligação C-C=O pode ocorrer pela acomodação do próton no oxigênio do éster, o que forneceria cátions mais instáveis, promovendo a eliminações supracitadas.⁶⁹ A insaturação em α , β ou γ , pode promover a protonação em outros sítios; o que influenciaria novas rotas de fragmentação.^{17,66}

É possível organizar os principais resultados para os mecanismos de fragmentação para pequenas lactonas protonadas, como os principais sítios de reatividade e fragmentos característicos, embora existam algumas exceções à regra, como por exemplo, para lactonas sesquiterpênicas. Neste caso, o sítio de reatividade pode não ser o ponto inicial do mecanismo de fragmentação, o que impossibilitaria usar os dados de espectrometria de massas para a caracterização da presença ou ausência do anel lactônico em matrizes mais complexas, como por exemplo em extratos.^{64,78,84}

Figura 5. Principais fragmentos neutros e sítios de reatividade encontrados na literatura para os núcleos dos derivados de butirolactonas.^{66,83}

Alguns pesquisadores têm devotado esforços para compreender a fragmentação de pequenas lactonas, como pode ser resumido na Figura 5, a qual apresenta fragmentos característicos de butirolactonas protonadas, considerando suas análises em espectrometria de massas, e seu principal sítio de reatividade, atribuído através de estudos computacionais. Mesmo que uma compilação dos principais resultados sirva para nortear os estudos de espectrometria de massas e interpretar corretamente os resultados obtidos, a presença do substituinte pode influenciar na via de fragmentação observada.^{17,65,68}

Uma maior atenção é necessária para lactonas com mais de um substituinte, onde o sítio de protonação pode não ser a carbonila, sendo que a protonação pode ocorrer em outro sítio reativo, ou a eliminação ocorrerá via um mecanismo do tipo *charge-remote*.⁸⁴

Assim, os estudos computacionais têm contribuído para compreender a reatividade e, posteriormente, interpretar o mecanismo de fragmentação desses compostos. Contudo, esses estudos não podem ser usados de maneira uniforme. Por exemplo, em recente estudo, a protonação de α -acilo-butirolactonas foi analisada por modelos computacionais, usando descritores energéticos, geométricos e variações da densidade eletrônica.^{77,85} Neste caso específico, as eliminações observadas nos espectros de massas eram similares às aquelas observadas para butirolactonas protonadas.^{77,85} Em contraste, os estudos com butenolidos, evidenciaram que a cadeia lateral tinha influência direta no mecanismo de fragmentação.⁶⁵

Assim, apresenta-se uma alternativa para estudarmos alguns derivados da butirolactona, com intuito de se propor um protocolo útil para os estudos envolvendo análises de espectrometria de massas através da química computacional. Para tal, cálculos dos sítios de reatividade molecular e compreensão dos mecanismos de fragmentação foram realizados.^{74,86}

1.3 Moléculas Estudadas

Estudos com pequenas lactonas ganham destaque, pois estes compostos podem ser usados como protótipos para compreender a reatividade de lactonas mais complexas. Os primeiros trabalhos publicados com pequenas lactonas foram decisivos para se compreender como a protonação influenciava a ruptura do anel lactônico.^{14,67} Os estudos de espectrometria de massas realizados por Bouchoux e colaboradores,⁶⁹ assim como, aqueles realizados por Crotti *et al.*⁶⁶ contribuíram para o entendimento das eliminações de CO e H₂O, que comumente são observadas nesses sistemas.

A presença de insaturações no anel podem influenciar o sítio de reatividade, assim como, as substituições podem promover a acomodação do próton em outros sítios moleculares.⁶⁵ Os trabalhos pioneiros de Mó^{69,73} e colaboradores já evidenciavam tal influencia, a qual foi melhor detalhada na revisões propostas por Bouchoux.⁸⁷

Essas observações nos conduzem a estudar outras butirolactonas, com ênfase em maculalactonas e seus precursores, com substituintes em diferentes posições do anel (Figura 6). A reatividade de alguns derivados da butirolactona com substituintes na posição α e β , apontaram que a protonação ocorre preferencialmente na carbonila do anel lactônico e no heteroátomo do substituinte em α , estimados pela análise das afinidades protônicas e basicidades em fase gasosas. Constatou-se que a abertura do anel lactônico para eliminações neutras são viáveis, porém, os íons-fragmentos correspondentes à cadeia lateral foram os mais comuns. Observou-se que a mudança na posição do substituinte influencia no mecanismo de fragmentação.^{77,85,88}

Neste trabalho, os estudos da reatividade em fase gasosa iniciaram-se por alguns derivados da butirolactona mono- e dissustituídas (Figura 6). Como o objetivo do projeto é o de estudar lactonas que possuam fenilas (moléculas 1-6) e benzilas (moléculas 7-12) como substituintes e derivados da maculalactona (moléculas 20-22), mostradas na Figura 6, esse primeiro passo foi realizado, principalmente, em busca da compreensão da reatividade dos núcleos estruturais quando estes compostos possuem tais substituintes.

Alguns destes compostos foram sintetizados pelo grupo do Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, do Departamento de Química da FFCLRP/USP. A síntese dessas butirolactonas são descritas em publicações do grupo supracitado.^{47,53}

Protótipo para os estudos iniciais de butirolactonas: α -fenil-butirolactona (1), α -fenil- α,β -butenolido (2), β -fenil-butirolactona (3), β -fenil- α,β -butenolido (4), γ -fenil-butirolactona (5), γ -fenil- α,β -butenolido (6), α -benzil-butirolactona (7), α -benzil- α,β -butenolido (8), β -

benzil-butirolactona (9), β -benzil- α,β -butenolido (10), γ -benzil-butirolactona (11), γ -benzil- α,β -butenolido (12), α -benzil- γ -fenil-butirolactona (13), α -benzil- γ -fenil- α,β -butenolido (14), β -benzil- γ -fenil-butirolactona (15), β -benzil- γ -fenil- α,β -butenolido (16), β -benzil- γ (3-fluorofenil)- α,β -butenolido (17), α -benzil- β -benzil-butirolactona (18), enterolactona (19), α -benzil- β -benzil- γ -fenil-butirolactona (20), metil- β,γ -dibenzil-5-oxo-butirolactona- β -carboxilato (21) e α -benzil- β -benzil- γ -fenil- α,β -butenolido (22).

As moléculas foram nomeadas com números de 1-22, Figura 6, a fim de facilitar a discussão que se segue.

Figura 6. Estrutura química dos derivados de butirolactonas 1-22.

2 Objetivos

2.1 Geral

Utilizar de maneira direta a química computacional como uma ferramenta auxiliar na interpretação dos possíveis íons provenientes dos espectros de massas e prever os comportamentos característicos, compreendendo a respectiva influência dos substituintes no processo de ionização.

Estudar a reatividade de butirolactonas, usando modelos computacionais com o intuito de prever a estabilidade na formação das espécies protonadas, desprotonadas e cationizadas, usando como protótipos espécies mono-, di- e trissubstituídas com anéis aromáticos. Assim, de

forma alternativa aos estudos experimentais, poderá se prever os mecanismos de fragmentação de algumas maculalactonas, diminuindo, assim, o uso de solvente e do tempo atribuído ao planejamento e execução da técnica no laboratório.

2.2 Específicos

- Testar modelos computacionais para o cálculo das entalpias de formação e grandezas termoquímicas para os sistemas de interesse.
- Compreender a reatividade de lactonas substituídas, usando modelos computacionais para a obtenção de descritores para o sítio de protonação em fase gasosa: orbitais de fronteira, cargas atômicas, índices de Fukui e mapa de potencial eletrostático.
- Propor uma interpretação para os possíveis mecanismos de dissociação por colisão através das análises energéticas, geométricas e topológicas da densidade eletrônica.
- Compreender a estabilidade dos possíveis íons formados durante a ionização por eletrospray usando metodologias computacionais para descrever a natureza dessas interações.

3 Métodos Computacionais

As otimizações das geometrias para a realização do teste para o modelo computacional foram obtidas nos programas Orca 4⁸⁹ e, para os modelos compostos, Gaussian 03.⁹⁰ Para este, testaram-se os modelos compostos G2,⁹¹ G2(MP2),⁹² G3⁹³ e os funcionais B3LYP,^{94,95} B2PLYP,⁹⁶ B2T-PLYP,⁹⁷ ω B97X⁹⁸ e M06-2X,⁹⁹ com diferentes conjuntos de funções bases, como: 6-31+G(d,p),¹⁰⁰ 6-311++G(d,p)¹⁰¹ e *def2-TZVP*.^{102,103}

As entalpias de formação (ΔH_f) foram obtidas através do uso de reações isodésmicas. Reações isodésmicas são reações onde se “conservam” os números de ligações em ambos os lados da reação. Este conceito se baseia nas interpretações físico-química-orgânica dos desvios de aditividade das energias de ligação.¹⁰⁴ A vantagem de se usar reação isodésmica se deve ao fato desta obter resultado com precisão razoável mesmo com nível menos sofisticado de teoria.⁸⁷

Nos testes da influência da estereoquímica nos efeitos da protonação e entalpia de formação, foi utilizado o método CAM-B3LYP,¹⁰⁵ a fim de analisar sua influência deste sobre as propriedades estudadas.

No decorrer da pesquisa, as demais otimizações foram realizadas pelos os modelos B3LYP/6-31+G(d,p) e M06-2X/*def2-TZVP*, calculadas pelos programas Gaussian 03⁹⁰ e 09¹⁰⁶. O mínimo na superfície de energia potencial foi analisado pelo cálculo das frequências

vibacionais harmônicos. Os estudos de cargas atômicas foram realizados através das análises de potencial eletrostático MK (Merz-Singh-Kollman)¹⁰⁷, análise populacional NPA (*Natural Population Analises*), adquirida pela densidade eletrônica de orbitais atômicos naturais,^{108,109} e por tensores polares atômicos GATP (*Generalized Atomic Polar Tensors*).¹¹⁰ Também, foram calculados os índices de reatividade de Fukui, que mede como uma perturbação externa, como em um ataque nucleofílico, eletrofílico ou mesmo frente a um reagente radicalar, afeta a densidade eletrônica de um sistema em uma dada região.¹¹¹

Para os cálculos dos índices de Fukui utilizou-se a aproximação:

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) = \text{governa ataque eletrofílico}$$

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) = \text{governa ataque nucleofílico}$$

Em que q_k é a carga no sítio k , N é a molécula neutra, $N+1$ é o ânion e $N-1$ é o cátion da respectiva molécula.

Na afinidade protônica (AP) e basicidade em fase gasosa (BG) se considera a reação de protonação:¹¹²

Onde a AP é definida como sendo o negativo da variação de entalpia para reação ($-\Delta H$) e BG é o negativo da energia de Gibbs ($-\Delta G$).¹¹²

A acidez em fase gasosa (ΔG_{acidez}) foi obtida pela variação da energia livre de Gibbs na reação de desprotonação:¹¹³

Para os cálculos foram consideradas a entalpia de formação do próton $H(H^+) = 1,48 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e a energia de Gibbs para o próton $G(H^+) = 6,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em condições padrão, calculadas a 298,15 K.¹¹²

A afinidade catiônica, AC, será calculada através do negativo da variação de entalpia para a reação de cationização, como na equação abaixo:¹¹⁴

As energias de ionização adiabáticas foram calculadas através da diferença entre a entalpia do cátion radical e a entalpia da molécula neutra;⁷¹ e as afinidades eletrônicas adiabáticas foram obtidas através da diferença de entalpia entre a molécula neutra e o íon negativo correspondente.^{115,116} A energia de ionização (EI) segundo o teorema de Koopmans é dado como o negativo da energia do HOMO e a afinidade eletrônica (AE) pelo negativo da energia do LUMO.¹¹⁷

Analizou-se o MEP e o HOMO. Em alguns casos, as energias do HOMO se mostram inadequadas para descrever os comportamentos ácido-básicos. Nestes, o estudo do conceito do Orbitais Moleculares de Fronteira Efetivo para a Reação (FERMO) se torna interessante. Assim, analisou-se o FERMO, que é uma ferramenta simples baseada na forma, localização e composição do orbital molecular.¹¹⁸

A função de onda que contém a densidade eletrônica foi analisada no programa Multiwfn¹¹⁹ pelo método proposto por Bader, o QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*), que busca as propriedades de um sistema químico na análise topológica da densidade eletrônica.²⁹ Nesta buscou-se comparar as densidades eletrônicas (ρ) nos BCPs das ligações, obtidas através do modelo B3LYP/6-31+G(d,p), para as moléculas neutras com suas respectivas moléculas após os processos químicos.

A geometria de equilíbrio foi visualizada e as figuras confeccionadas pelo programa GaussView 4.1.¹²⁰ e pelo ChemCraft.¹²¹ Os esquemas foram construídos pelo programa ChemDraw 19.1.¹²²

4 Resultados e Discussão

4.1 Teste crítico ou teste do modelo computacional

O teste crítico ou teste do modelo computacional se baseia na procura de modelos computacionais que melhor descrevem as propriedades termoquímicas e termodinâmicas de interesse, utilizando-se de compostos cujos valores experimentais para essas propriedades estão disponíveis na literatura. Vessecchi e Galembeck realizaram testes para a obtenção das entalpias de formação (ΔH_f) afinidade protônica (AP) e basicidade em fase gasosa (BG) para a butirolactona e demonstraram que os resultados eram melhores ao utilizar-se o método B3LYP ou o modelo composto G2(MP2).⁵ Em estudos com derivados de lactonas, Bouchoux e colaboradores mostraram que o modelo G2 possui um bom desempenho na reprodução das afinidades protônicas.⁶⁹ Por sua vez, Ribeiro da Silva *et al.* concluíram que a obtenção da entalpia de formação para o butenolido com a aproximação G3(MP2)//B3LYP apresenta boa concordância com os valores experimentais.¹²³

Assim, é de interesse testar a eficiência de outros modelos computacionais para a obtenção dessas grandezas, a fim de definir um modelo computacional que posteriormente deverá ser usado no estudo das propriedades termoquímicas e termodinâmicas para os derivados de butirolactonas, os quais são estruturalmente mais complexos. Neste sentido, outros modelos computacionais foram testados para o cálculo da AP, BG e ΔH_f , usando como protótipos a butirolactona e o butenolido, Figura 7, núcleos estruturais dos derivados estudados.

Figura 7. Estrutura da butirolactona, 1a, e do butenolido, 1b.

Tabela 1. Afinidade protônica (AP), em kcal mol⁻¹, para a butirolactona e erro em relação ao valor experimental de 200,8 kcal mol⁻¹.⁷⁵

Modelo	H _{neutra}	H _{protonada}	AP	Erro
B2PLYP/6-311++G(d,p)	-306,224234	-306,540186	199,74	-1,06
B2TPLYP/6-311++G(d,p)	-306,155439	-306,471854	200,03	-0,77
B2TPLYP/def2-TZVP	-306,238235	-306,554888	200,18	-0,62
B3LYP/def2-TZVP	-306,347504	-306,667602	202,34	1,54
M06-2X/6-31+G(d,p)	-306,267766	-306,584222	200,06	-0,74
M06-2X/6-311++G(d,p)	-306,347072	-306,662104	199,17	-1,63
M06-2X/def2-TZVP	-306,380485	-306,697316	200,29	-0,51
ωB97X/6-311++G(d,p)	-306,400222	-306,718521	201,22	0,42
ωB97X/def2-TZVP	-306,434372	-306,754480	202,35	1,55

Tabela 2. Basicidade em fase gasosa (BG), em kcal mol⁻¹, para a butirolactona e erro em relação ao valor experimental de 193,10 kcal mol⁻¹.⁷⁵

Modelo	G _{neutra}	G _{protonada}	BG	Erro
B2PLYP/6-311++G(d,p)	-306,257856	-306,574089	192,16	-0,94
B2TPLYP/6-311++G(d,p)	-306,190050	-306,506759	192,46	-0,64
B2TPLYP/def2-TZVP	-306,272849	-306,589845	192,64	-0,46
B3LYP/def2-TZVP	-306,382249	-306,702675	194,79	1,69
M06-2X/6-31+G(d,p)	-306,301299	-306,617906	192,39	-0,71
M06-2X/6-311++G(d,p)	-306,381623	-306,696957	191,60	-1,50
M06-2X/def2-TZVP	-306,415098	-306,732245	192,73	-0,37
ωB97X/6-311++G(d,p)	-306,434843	-306,753446	193,65	0,55
ωB97X/def2-TZVP	-306,469011	-306,789453	194,80	1,70

Tabela 3. Afinidade protônica (AP), em kcal mol⁻¹, para a butenolido e erro em relação ao valor experimental de 199,8 kcal mol⁻¹.⁶⁹

Modelo	H _{neutra}	H _{protonada}	AP	Erro
B2PLYP/6-311++G(d,p)	-305,028908	-305,345985	200,45	0,65
B2TPLYP/def2-SVP	-304,627032	-304,949497	203,81	4,01
B2TPLYP/6-311++G(d,p)	-304,996069	-305,313645	200,76	0,96
B2TPLYP/def2-TZVP	-305,079943	-305,397726	200,89	1,09
B3LYP/6-31+G(d,p)	-305,036153	-305,356028	202,20	2,40
B3LYP/6-311++G(d,p)	-305,113105	-305,431527	201,29	1,49
B3LYP/def2-TZVP	-305,148972	-305,469041	202,33	2,53
M06-2X/6-31+G(d,p)	-305,068626	-305,386478	200,94	1,14
M06-2X/6-311++G(d,p)	-305,147959	-305,463924	199,75	-0,05
M062X/def2-TZVP	-305,183334	-305,501180	199,45	-0,35
ωB97X/6-311++G(d,p)	-305,192253	-305,511565	201,85	2,05
ωB97X/def2-TZVP	-305,227902	-305,549124	203,05	3,25
G2*	-304,791081	-305,108634	200,75	0,94
G2(MP2)*	-304,783697	-305,101487	200,90	1,09
G3*	-305,065914	-305,383947	201,05	1,24

*Cálculo realizado no programa Gaussian03.⁹⁰

Os modelos com erros absolutos abaixo de 1 kcal mol⁻¹ para a obtenção de AP e BG para butirolactona, Tabelas 1 e 2, foram obtidos pelos funcionais: B2TPLYP com os diferentes conjuntos de funções de base; M06-2X com os conjuntos de funções de base 6-31+G(d,p) e def2-TZVP; e pelo modelo ωB97X/6-311++G(d,p).

Devido à falta de dados experimentais para a BG do butenolido, os modelos computacionais foram testados apenas na obtenção de valores da AP. O modelo composto G2 e os modelos B2TPLYP/6-311++G(d,p), M06-2X/6-311++G(d,p) e M06-2X/def2-TZVP obtiveram os erros absolutos abaixo de 1 kcal mol⁻¹, Tabela 3, sendo o menor erro de -0,05 kcal mol⁻¹ obtido pelo modelo M06-2X/6-311++G(d,p). Porém, este modelo computacional não obteve um bom desempenho para a butirolactona, com erros maiores que 1,5 kcal mol⁻¹ para AP e BG. Assim, este modelo poderia ser classificado como não adequado em um estudo mais amplo.

Com o objetivo de expandir os resultados para maior consolidação dos dados, a entalpia de formação para a butirolactona e para o butenolido, Figura 7, foram estimadas através de

reações isodésimicas. A reação isodésmica utilizada para o cálculo da entalpia de formação para a butirolactona, Eq. 3, foi proposta por Vessecchi e Galembeck (2008), que concluíram que esta reação homodésmica era a qual fornecia resultados mais satisfatórios dentre algumas reações estudadas.⁷⁹ As demais reações isodésimicas foram propostas como demonstradas na Figura 8.

Figura 8. Reações isodésimicas rotuladas de Eq. 1, Eq. 2 e Eq. 3⁷⁹, utilizadas para o cálculo da entalpia de formação do butenolido e da butirolactona usando modelos computacionais.

Em anexo (ANEXO A), foram disponibilizados os valores experimentais (obtidos na NIST⁷²) utilizados para os cálculos das entalpias de reações (ΔH_{rx}) e para as entalpias de formação (ΔH_f). Os resultados obtidos para os cálculos em 298,15 K estão dispostos nas Tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4. Entalpia de reação (ΔH_{rx}), entalpia de formação (ΔH_f) e os respectivos erros ($\Delta\Delta H_f$ e $\Delta\Delta H_{rx}$) para o butenolido, calculadas pela Eq. 1 em kcal mol⁻¹.

Modelos	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$
B2T-PLYP/6-311++G(d,p)	6,01	-5,53	-67,00	5,53
M06-2X/6-31+G(d,p)	-1,24	1,72	-59,75	-1,72
M06-2X/6-311++G(d,p)	-1,16	1,64	-59,83	-1,64
M06-2X/def2-TZVP	0,79	-0,31	-61,78	0,31
ω B97X/6-311++G(d,p)	-2,63	3,11	-58,36	-3,11
ω B97X/def2-TZVP	-0,77	1,25	-60,22	-1,25
Experimental ⁷²	0,48	-	-61,47	-

Tabela 5. Entalpia de reação (ΔH_{rx}), entalpia de formação (ΔH_f) e os respectivos erros ($\Delta\Delta H_f$ e $\Delta\Delta H_{rx}$) para o butenolido, calculadas pela Eq. 2 em kcal mol⁻¹.

Modelos	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$
M06-2X/6-31+G(d,p)	24,57	1,11	-60,36	-1,11
M06-2X/def2-TZVP	25,89	-0,21	-61,68	0,21
ω B97X/def2-TZVP	26,75	1,07	-62,54	1,07
Experimental ⁷²	25,68	-	-61,47	-

Tabela 6. Entalpia de reação (ΔH_{rx}), entalpia de formação (ΔH_f) e os respectivos erros ($\Delta\Delta H_f$ e $\Delta\Delta H_{rx}$) para a butirolactona, calculadas pela Eq. 3 em kcal mol⁻¹.

Modelos	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$
B2T-PLYP/6-311++G(d,p)	25,61	-1,07	-88,45	1,07
M06-2X/6-311++G(d,p)	23,82	0,72	-86,66	-0,72
M06-2X/def2-TZVP	24,66	-0,12	-87,50	0,12
Experimental ⁷²	24,4	-	-87,24	-

Pelas Tabelas 4, 5 e 6, é possível observar que o modelo computacional que melhor descreve a ΔH_f para os compostos estudados foi o M06-2X/def2-TZVP. Este modelo sempre superestima os valores e possui seu maior erro em 0,31 kcal mol⁻¹. Como este modelo também foi considerado eficaz para a obtenção da AP e BG, com erros dentro do aceitável quando comparados aos valores experimentais, tem-se que este pode ser um modelo indicado para o cálculo das propriedades termoquímicas e termodinâmicas de pequenas lactonas e, também, que pode ser utilizado nos estudos de seus derivados.

Ao se discutir sobre o desempenho das reações isodésmicas propostas, analisou-se o erro percentual de cada uma, visto que ambas obtiveram erros absolutos próximos (Tabelas 4 e 5). Como as entalpias de reação obtidas para Eq. 1 foram menores quando comparadas com as da Eq. 2, temos que seus erros percentuais são maiores. Por exemplo, no modelo M06-2X/def2-TZVP, o erro absoluto para a entalpia de reação para a Eq. 1 foi de 0,31 kcal mol⁻¹, o que corresponde a 64,6%. Todavia que, para o mesmo modelo, a Eq. 2 obteve erro de 0,21 kcal mol⁻¹ e 0,82%. Sendo assim, podemos concluir que a reação da Eq. 2 seria a melhor alternativa.

4.2 Entalpia de formação

Uma quantidade termodinâmica essencial é a entalpia de formação. As entalpias de formação obtidas experimentalmente ainda são bastante limitadas para moléculas complexas, sendo assim, as abordagens teóricas são empregadas como alternativa¹²⁴ e contrapõe dificuldades experimentais, como a instabilidade dos sistemas de interesse, minimizando esforços para isolar amostras puras.²⁷

Se as entalpias de formação para determinado grupo funcional obedecerem à uma regra de aditividade ou proporcionalidade, esta poderá ser útil para prever entalpias de moléculas desconhecidas²⁷ e expandir o conjunto de dados experimentais já disponibilizados. Porém, não são todos os sistemas que seguem à uma regra de aditividade.¹²⁴

Para aumentar o nível de precisão na obtenção de dados termoquímicos através da química computacional, constantemente se usa equações químicas que conservam os tipos de ligações e mantêm a hibridização de átomos em diferentes graus.¹²⁵ As reações que “conservam” maiores informações de ligação devem obter maior precisão das energias calculadas.¹²⁶

As reações isodésmicas hipotéticas podem ser utilizadas como estimativas quantitativas para avaliar diversos efeitos de estabilização ou desestabilização de moléculas e cátions

orgânicos.¹⁰⁴ As equações isódsmicas são relevantes ao obter propriedades termoquímicas, onde o cancelamento sistemático de erros fornece resultados com precisão adequada dentro dos limites dos recursos computacionais.¹²⁶

Levando em conta estas considerações, calculou-se a entalpia de formação para os compostos 1-22 através da proposta de diferentes reações isodésimicas, Figura 9-15. Para tal, os modelos computacionais B3LYP/6-31+G(d,p) e M06-2X/def2-TZVP foram utilizados. Os resultados obtidos estão dispostos nas Tabelas 7-11 e serão discutidos nos próximos parágrafos.

1 $R_1 = -C_6H_5$ $R_2=R_3=H$
 3 $R_2 = -C_6H_5$ $R_1=R_3=H$
 5 $R_3 = -C_6H_5$ $R_1=R_2=H$

2 $R_1 = -C_6H_5$ $R_2=R_3=H$
 4 $R_2 = -C_6H_5$ $R_1=R_3=H$
 6 $R_3 = -C_6H_5$ $R_1=R_2=H$

(Eq. 1)

(Eq. 1)

(Eq. 2)

(Eq. 2)

(Eq. 3)

(Eq. 3)

(Eq. 4)

(Eq. 4)

Figura 9. Reações isodésimicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 1-6.

7 $R_1 = -C_6H_5CH_2$ $R_2=R_3=H$
 9 $R_2 = -C_6H_5CH_2$ $R_1=R_3=H$
 11 $R_3 = -C_6H_5CH_2$ $R_1=R_2=H$

8 $R_1 = -C_6H_5CH_2$ $R_2=R_3=H$
 10 $R_2 = -C_6H_5CH_2$ $R_1=R_3=H$
 12 $R_3 = -C_6H_5CH_2$ $R_1=R_2=H$

(Eq. 5)

(Eq. 5)

(Eq. 6)

(Eq. 6)

(Eq. 7)

(Eq. 7)

(Eq. 8)

(Eq. 8)

Figura 10. Reações isodésimicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 7-12.

Tabela 7. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol⁻¹, para os derivados 1-10, calculadas para as Equações isodésimicas propostas (Eq. 1-8).

	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP			B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
1	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	2	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 1)	0,59	-58,22	2,20	-59,83	(Eq. 1)	7,08	-38,80	7,41	-39,13
(Eq. 2)	14,64	-55,16	20,64	-61,16	(Eq. 2)	21,13	-35,74	25,85	-40,47
(Eq. 3)	-12,40	-55,16	-7,52	-60,04	(Eq. 3)	-5,91	-35,74	-2,30	-39,35
(Eq. 4)	4,75	-56,74	6,82	-58,81	(Eq. 4)	11,24	-37,32	12,03	-38,11
Média		-56,32		-59,96	Média		-36,90		-39,26
Desvio		1,16		0,64	Desvio		1,16		0,64
Padrão					Padrão				
3	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP		4	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
(Eq. 1)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	(Eq. 1)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 2)	1,63	-59,26	2,94	-60,57	(Eq. 2)	8,50	-40,22	8,39	-40,11
(Eq. 3)	15,68	-56,20	21,39	-61,91	(Eq. 3)	22,54	-37,16	26,84	-41,45
(Eq. 4)	-11,37	-56,19	-6,77	-60,79	(Eq. 4)	-4,50	-37,15	-1,32	-40,33
Média		-57,36		-60,75	Média		-38,31		-40,24
Desvio		1,16		0,64	Desvio		1,16		0,64
Padrão					Padrão				
5	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP		6	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
(Eq. 1)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	(Eq. 1)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 2)	3,93	-61,56	4,79	-62,42	(Eq. 2)	3,30	-35,02	4,13	-35,85
(Eq. 3)	17,98	-58,50	23,23	-63,75	(Eq. 3)	17,35	-31,96	22,57	-37,18
(Eq. 4)	-9,07	-58,49	-4,93	-62,63	(Eq. 4)	-9,69	-31,96	-5,58	-36,06
Média		-59,66		-62,55	Média		-33,12		-35,98
Desvio		1,16		0,64	Desvio		1,16		0,64
Padrão					Padrão				
7	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP		8	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
(Eq. 5)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	(Eq. 5)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 6)	-13,04	-62,39	-9,68	-65,75	(Eq. 6)	-9,13	-40,39	-4,59	-44,93
(Eq. 7)	-1,18	-64,07	-0,69	-64,56	(Eq. 7)	2,73	-42,07	4,40	-43,74
(Eq. 8)	20,14	-63,04	24,06	-66,96	(Eq. 8)	24,05	-41,04	29,15	-46,14
Média		-63,97		-65,73	Média		-41,97		-44,91
Desvio		1,26		0,62	Desvio		1,26		0,63
Padrão					Padrão				
9	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP		10	B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
(Eq. 5)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	(Eq. 5)	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 6)	-13,44	-61,99	-8,16	-67,27	(Eq. 6)	-9,50	-40,02	-5,47	-44,05
(Eq. 7)	-1,58	-63,67	0,83	-66,08	(Eq. 7)	2,36	-41,70	3,52	-42,85
(Eq. 8)	19,74	-62,64	25,58	-68,48	(Eq. 8)	23,68	-40,67	28,27	-45,26
Média		-63,57		-67,25	Média		-41,60		-44,03
Desvio		1,26		0,63	Desvio		1,26		0,63
Padrão					Padrão				

13 $R_1 = -C_6H_6CH_2$ $R_2 = H$
 15 $R_1 = H$ $R_2 = -C_6H_6CH_2$

14 $R_1 = -C_6H_6CH_2$ $R_2 = H$
 16 $R_1 = H$ $R_2 = -C_6H_6CH_2$

Figura 11. Reações isodésimicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 13-16.

Figura 12. Reações isodésimicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 17.

Tabela 8. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol⁻¹, para os derivados 13-16 calculadas para as Equações isodésimicas propostas (Eq. 5-13).

		B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP*				B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
11	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f		12	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	
(Eq. 5)	-11,58	-63,85	-6,46	-68,97		(Eq. 5)	-10,29	-39,23	-6,58	-42,94	
(Eq. 6)	0,28	-65,53	2,53	-67,78		(Eq. 6)	1,57	-40,91	2,41	-41,76	
(Eq. 7)	21,60	-64,50	27,28	-70,18		(Eq. 7)	22,89	-39,88	27,16	-44,15	
(Eq. 8)	5,38	-67,84	6,41	-68,87		(Eq. 8)	6,67	-43,22	6,29	-42,84	
Média		-65,43		-68,95		Média		-40,81		-42,92	
Desvio		1,26		0,62		Desvio		1,25		0,622	
Padrão						Padrão					
		B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP				B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
13	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}^*	ΔH_f^*		14	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_{rx}	
(Eq. 9)	-10,89	-34,78	-3,91	-41,77		(Eq. 9)	-6,62	-13,15	-1,23	-18,54	
(Eq. 10)	-23,89	-31,72	-13,63	-41,98		(Eq. 10)	-19,62	-10,08	-10,94	-18,75	
(Eq. 11)	6,26	-36,37	10,42	-40,53		(Eq. 11)	10,53	-14,73	13,10	-17,30	
(Eq. 12)	25,31	-32,57	33,72	-40,98		(Eq. 12)	29,58	-10,93	36,40	-17,75	
(Eq. 13)	5,88	-41,19	7,49	-42,80		(Eq. 13)	10,15	-19,55	10,17	-19,57	
Média		-35,33		-41,61		Média		-13,69		-18,38	
Desvio		2,76	0,69			Desvio		2,76		0,69	
Padrão						Padrão					
		B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP				B3LYP/ 6-31+G(d,p)		M06-2X/ def2-TZVP	
15	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_{rx}		16	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	
(Eq. 9)	-9,45	-36,23	-2,67	-43,01		(Eq. 9)	-5,98	-13,79	-0,17	-19,59	
(Eq. 10)	-22,44	-33,16	-12,38	-43,23		(Eq. 10)	-18,97	-10,73	-9,89	-19,81	
(Eq. 11)	7,71	-37,82	11,67	-41,78		(Eq. 11)	11,18	-15,38	14,16	-18,36	
(Eq. 12)	26,76	-34,02	34,97	-42,23		(Eq. 12)	30,23	-11,58	37,46	-18,81	
(Eq. 13)	7,33	-42,63	8,73	-44,04		(Eq. 13)	10,79	-20,20	11,23	-20,63	
Média		-36,77		-42,86		Média		-14,34		-19,44	
Desvio		2,76		0,68		Desvio		2,76		0,68	
Padrão						Padrão					

*Frequência negativa (-14,7805 cm⁻¹) na otimização da molécula neutra 13.

Figura 13. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para o composto 18 e 19.

Figura 14. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 20 e 22.

Tabela 9. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol⁻¹, para os derivados 18 e 19, calculadas para as Equações isodésimicas propostas (Eq. 22-31).

B3LYP/ 6-31+G(d,p)					M06-2X/ def2-TZVP				
17	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	18	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 14)	1,96	-59,93	8,40	-66,37	(Eq. 22)	22,17	-37,55	30,75	-46,13
(Eq. 15)	-11,04	-56,86	-1,31	-66,58	(Eq. 23)	14,12	-37,47	23,35	-46,70
(Eq. 16)	38,16	-57,71	46,04	-65,59	(Eq. 24)	16,88	-37,65	25,41	-46,18
(Eq. 17)	31,53	-59,60	38,60	-66,67					
(Eq. 18)	31,18	-58,71	38,60	-66,13					
(Eq. 19)	11,55	-57,53	21,45	-67,43					
(Eq. 20)	22,86	-61,67	29,36	-68,17					
(Eq. 21)	41,13	-57,21	51,65	-67,73					
Média		-58,65		-66,83	Média		-37,56		-46,34
Desvio		1,33		0,71	Desvio		0,06		0,24
Padrão					Padrão				

B3LYP/ 6-31+G(d,p)					M06-2X/ def2-TZVP				
19	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	20	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 25)	26,93	-127,00	30,77	-130,84	(Eq. 32)	16,70	-10,99	29,28	-23,57
(Eq. 26)	-0,64	-122,55	12,01	-135,20	(Eq. 33)	24,75	-10,39	36,69	-22,32
(Eq. 27)	-27,15	-123,49	-16,23	-134,41	(Eq. 34)	19,46	-10,48	31,34	-22,36
(Eq. 28)	23,19	-125,73	31,85	-134,38					
(Eq. 29)	15,13	-125,64	24,44	-134,95					
(Eq. 30)	15,47	-126,67	23,14	-134,33					
(Eq. 31)	17,89	-125,82	26,50	-134,43					
Média		-125,27		-134,08	Média		-10,62		-22,75
Desvio		1,29		0,93	Desvio		0,25		0,41
Padrão					Padrão

Figura 15. Reações isodésimicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os compostos 21.

Tabela 10. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol⁻¹, para os derivados 21 e 22, calculadas para as Equações isodésimicas propostas (Eq. 32-38).

B3LYP/ 6-31+G(d,p)					M06-2X/ def2-TZVP				
21	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f	22	ΔH_{rx}	ΔH_f	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 35)	1,80	-67,49	23,21	-88,90	(Eq. 32)	23,48	-17,63	35,05	-29,20
(Eq. 36)	-48,54	-65,25	-24,86	-88,93	(Eq. 33)	31,53	-17,02	42,46	-27,95
(Eq. 37)	-3,50	-67,58	17,87	-88,95	(Eq. 34)	26,24	-17,12	37,11	-27,99
(Eq. 38)	-6,26	-68,09	15,80	-90,16					
Média		-67,10		-89,24	Média		-17,26		-28,38
Desvio		0,93		0,46	Desvio		0,25		0,55
Padrão					Padrão				

As reações isodésmicas propostas mostraram uma boa concordância, a qual foi avaliada pelos valores do desvio padrão, que não ultrapassaram 3 kcal mol⁻¹. Para as moléculas monossustituídas com o mesmo núcleo estrutural, Figuras 9 e 10, os valores das entalpias de formação obtidas foram próximos, mesmo com a troca nos modelos computacionais utilizados, com a diferença observada abaixo de 4 kcal mol⁻¹. Por outro lado, para as moléculas polissustituídas (13-22), as diferenças entre os dois modelos se tornam mais evidentes, com variação de 5 à 22 kcal mol⁻¹, sendo que a maior diferença foi obtida para o composto 21, Tabela 10. Isto pode sugerir que o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) também pode ser usado no cálculo da propriedade termoquímica para lactonas menos complexas, já que não possui grande diferença quando comparado com os valores obtidos pelo modelo M06-2X/def2-TZVP.

Com o intuito de facilitar a visualização do comportamento da entalpia de formação com a mudança nos substituintes, foi confeccionada a Tabela 11, que demonstra as entalpias médias obtidas usando as reações isodésmicas supramencionadas, sintetizando os resultados obtidos nas Tabelas 7-10.

Tabela 11. Entalpia de formação média (ΔH_f), em kcal mol⁻¹, para os derivados 1-22.

Molécula	B3LYP/6-31+G(d,p)	M06-2X/def2-TZVP
	ΔH_f média	ΔH_f média
1	-56,32	-59,96
2	-36,90	-39,26
3	-57,36	-60,75
4	-38,31	-40,24
5	-59,66	-62,55
6	-33,12	-35,98
7	-63,97	-65,73
8	-41,97	-44,91
9	-63,57	-67,25
10	-41,60	-44,03
11	-65,43	-68,95
12	-40,81	-42,92
13	-35,33	-41,61
14	-13,69	-18,38
15	-36,77	-42,86
16	-14,34	-19,44
17	-58,65	-66,83
18	-37,56	-46,34
19	-125,27	-134,08
20	-10,62	-22,75
21	-67,10	-89,24
22	-17,26	-28,38

Através da Tabela 11, nota-se que as moléculas com o núcleo butenolido possuem maiores valores para a entalpia de formação, em torno de 20 kcal mol⁻¹, do que as moléculas com núcleo butirolactona, o que já era esperado devido à entalpia de formação para o butenolido

ser 26 kcal mol⁻¹ maior do que para a butirolactona (ΔH_f butenolido = -61 kcal mol⁻¹ e ΔH_f butirolactona = -87 kcal mol⁻¹).⁷² Por outro lado, a molécula 20, com entalpia de formação de ΔH_f de -10,62 kcal mol⁻¹ no modelo B3LYP/6-31+G(d,p), é maior quando comparada ao seu congênero, molécula 22, com a ΔH_f de -17,26 kcal mol⁻¹ no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Logo, não satisfaz a diferença de seus precursores butenolido e butirolactonas.

As moléculas monossustituídas com benzilas tendem a possuir menores valores de entalpia de formação quando comparados aos valores obtidos para aquelas substituídas com fenilas, o que já era esperado pela diferença da entalpia de formação em seus precursores tolueno (ΔH_f = 11,95 kcal mol⁻¹) e benzeno (ΔH_f = 19,82 kcal mol⁻¹).⁷²

Com relação aos isômeros, foi possível observar que a mudança na posição do substituinte possui pouca influência nos valores da entalpia de formação. Por exemplo, para a molécula 1, o valor da ΔH_f é de -56,32 kcal mol⁻¹ e, para a 3, ΔH_f é de -57,36 kcal mol⁻¹, ambas no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Para os compostos derivados de butirolactonas, Figura 16, foi possível observar uma relação onde aquelas substituídas na posição γ do anel lactônico tendem a possuir valores mais negativos. Por outro lado, para as moléculas derivadas do butenolido, as substituídas em γ obtiveram maiores valores da entalpia de formação para a série, Tabela 11.

As moléculas dissustituídas 14 e 16 possuem valores próximos – o que é observado, também, para as 13, 15 e 18 – o que indica que a alteração no sítio do substituinte e/ou mudança do substituinte fenila por benzila não deve alterar de forma significativa os valores da entalpia de formação para compostos dissustituídos.

A adição de heteroátomos ocasiona uma diminuição nos valores da entalpia de formação, o que foi observado para a molécula 17 em comparação com a 16, visto que a adição do átomo de flúor na fenila em γ (17) resultou em um valor mais baixo de ΔH_f . Da mesma forma, a molécula 19 possui menor valor do que a 18, onde a diferença entre elas se dá, exclusivamente, pela hidroxila nas fenilas substituídas. Outro exemplo é notado pela molécula 21, onde o valor da entalpia de formação é mais negativo do que o da molécula 20, o que se deve pela adição do éster substituído em β .

Figura 16. Entalpia de formação (ΔH_f) com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos monossustituídos derivados de butirolactona (1, 3, 5, 7, 9 e 11). Equação da reta: $y = -9,97843x - 55,0411$ ($R^2 = 0,93096$).

Foi possível observar uma boa correlação linear para as moléculas 1, 3, 5, 7, 9 e 11, Figura 16, sendo que estes são derivados de butirolactona α -, β - e γ -substituídos, respectivamente. Para os derivados de butenolido e para as demais moléculas di- e trissubstituídas, o comportamento linear não foi observado.

A relação entre a entalpia de formação e a AP (ANEXO I) não resultou em uma boa correlação linear. Porém, para as moléculas derivadas de butirolactonas (ANEXO J), é possível notar que há uma separação de grupos de mono-, di- e trissubstituídas, o que pode ser usado para identificar cada grupo.

4.3 Testando a influência da estereoquímica nos efeitos da protonação e entalpia de formação

A estereoquímica de fármacos é importante, pois, por exemplo, seus estereoisômeros podem possuir perfis terapêuticos diferentes, podendo levar a efeitos colaterais indesejáveis ou, até mesmo, antagonizar a ação farmacêutica.¹²⁷ No campo da EM, os isômeros podem ser diferenciados quando apresentam diferentes reatividades e padrões de fragmentações distintos.¹²⁸ Cálculos computacionais podem ser empregados para contribuir com análises experimentais ao auxiliar na compreensão energética dos íons e avaliar reatividades e propriedades dos possíveis isômeros.^{129–131} Assim, como suporte à análise quiral pode-se empregar a espectrometria de massas (EM), que vêm ganhando destaque nos últimos anos por ser uma técnica sensível e seletiva.¹³²

Para analisar a influência da estereoquímica nos processos de protonação, determinou-se as propriedades de afinidade protônica (AP), basicidade em fase gasosa (BG) e entalpia de formação (ΔH_f) para os isômeros de uma molécula alvo, Figura 6. Deste modo, a molécula 13 (dissubstituída) foi utilizada como referência, onde 4 estereoisômeros são possíveis, nomeados como 13_RR, 13_SS, 13_RS e 13_SR – conforme mostrado no Esquema 1. Foram calculados 2 diferentes sítios de protonação, a protoção na carbonila (P1) e no oxigênio do éter lactônico (P3), Esquema 1.

Esquema 1. Sítios de protonação com os respectivos valores de BG (linha acima) e AP (linha abaixo) em kcal mol⁻¹, calculados nos modelos B3LYP/6-31+G(d,p) (*itálico*) e CAM-B3LYP/6-31+G(d,p) (**negrito**) para butirolactonas. Os quadrados referem-se aos sítios mais estáveis de protonação.

Pela observação do Esquema 1 é possível notar que não houve alteração quanto ao sítio de protonação mais estável, sendo estabelecido pela protonação em P1. O enantiômero mais

estável é a molécula 13_RS, devido aos maiores valores de AP e BG, Esquema 1. Apesar das diferenças serem pequenas entre os valores de AP e BG para os enântiômeros, menor que 1,5 kcal mol⁻¹ em ambos os modelos, os valores calculados pelo método CAM-B3LYP tendem a ser mais próximos. A maior diferença nos valores atribuídos pelos diferentes modelos foi de 3,12 kcal mol⁻¹ para P1 e de 4,50 kcal mol⁻¹ para P3. De forma geral, pode-se dizer que o valor obtido pelo método CAM-B3LYP¹⁰⁵ é, em torno de, 3,22 kcal mol⁻¹ mais baixo que o método B3LYP.

Estudou-se, também, a entalpia de formação. Os cálculos foram realizados pelas equações isodésmicas propostas, Figura 17. Os resultados estão dispostos na Tabela 12.

Figura 17. Reações isodésmicas propostas para o cálculo de entalpia de reação para os enântiômeros da molécula 13.

Tabela 12. Entalpia de formação (ΔH_f) e entalpias de reações (ΔH_{rx}), em kcal mol⁻¹, para os enântiômeros da molécula 13, calculadas para as Equações isodésmicas propostas (Eq. 1-5).

B3LYP/6-31+G(d,p)			B3LYP/6-31+G(d,p)		
13_RR	ΔH_{rx}	ΔH_f	13_SS	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 1)	-9,13	-36,55	(Eq. 1)	-9,13	-36,55
(Eq. 2)	-22,12	-33,49	(Eq. 2)	-22,12	-33,49
(Eq. 3)	8,03	-38,15	(Eq. 3)	8,03	-38,15
(Eq. 4)	27,08	-34,34	(Eq. 4)	27,08	-34,34
(Eq. 5)	7,65	-42,95	(Eq. 5)	7,65	-42,95
Média		-37,09	Média		-37,09
Desvio			Desvio		
Padrão		2,76	Padrão		2,76

B3LYP/6-31+G(d,p)			B3LYP/6-31+G(d,p)		
13_RS	ΔH_{rx}	ΔH_f	13_SR	ΔH_{rx}	ΔH_f
(Eq. 1)	-10,49	-35,19	(Eq. 1)	-10,17	-35,51
(Eq. 2)	-23,49	-32,12	(Eq. 2)	-23,17	-32,44
(Eq. 3)	6,66	-36,78	(Eq. 3)	6,98	-37,10
(Eq. 4)	25,71	-32,98	(Eq. 4)	26,03	-33,29
(Eq. 5)	6,28	-41,58	(Eq. 5)	6,60	-41,90
Média		-35,73	Média		-36,05
Desvio			Desvio		
Padrão		2,76	Padrão		2,76

Os estereoisômeros 13_RR e 13_SS possuem os valores similares para a entalpia de formação, Tabela 12, e os valores para os isômeros 13_RS e 13_SR são próximos, com diferença de 0,32 kcal mol⁻¹ em comparação com as médias obtidas para a entalpia de formação. Assim, os valores calculados de ΔH_f para os diferentes estereoisômeros são próximos, o que demonstra que a estereoquímica influenciou pouco a entalpia de formação nesse caso, Tabela 12.

De modo geral, pode-se concluir que a mudança na estereoquímica da molécula 13 não altera de forma significativa os valores obtidos para as propriedades como AP, BG e ΔH_f . E mesmo a mudança do modelo computacional para CAM-B3LYP, um funcional de correlação de troca híbrido com propriedades aprimoradas de longo alcance,¹⁰⁵ não ocasionou uma alteração significativa aos valores das propriedades calculadas, Esquema 1 e Tabela 12.

4.4 Energia de ionização e Afinidade eletrônica

A formação de espécies radicalares em espectrometria de massas remonta do surgimento da ionização por elétrons, que comumente gera cátions radicais ($M^{+\bullet}$).¹³³ Mais recentemente, as técnicas de ionização à pressão atmosférica também têm sido utilizadas para a formação e estudo dessas espécies. Com a fonte de ionização branda, o cátion ou ânion radical podem ser analisados sequencialmente por técnicas de espectrometria de massas, como a EM/EM.^{5,13} Também, é possível compreender a formação e a relação entre espécies provenientes de reações redox com aquelas oriundas de processo ácido-base.^{13,134,135}

A espectrometria de massas fornece um ambiente adequado para se estudar íons radicais, devido ao fácil controle/manipulação dos mesmos em fase gasosa, o que permite isolar e determinar seus íons percursores.¹³⁶ Assim, a espectrometria de massas impulsionou fortemente os estudos da química de radicais nas últimas décadas.¹³⁷

Algumas técnicas de ativação em fase gasosa, empregadas na espectrometria de massas, geram íons radicais, o que pode ocasionar em padrões de fragmentação com novas informações estruturais, diferentes daquelas encontradas pelos métodos mais comuns de fragmentação de elétrons par,¹³⁸ como ocorre, por exemplo, em estudo de peptídeos.¹³⁷

Estudar a estabilidade e a reatividade destes radicais auxilia na compreensão de como estes deverão se comportar e se fragmentar.¹³⁵ Para compreender a estabilidade dos cátions e ânions radicais para os derivados de butirrolactonas, buscou-se analisar a geometria de equilíbrio das espécies neutras, cátions e ânions radicais em corroboração com análises da densidade eletrônica pelo método QTAIM (tópicos 4.11 e 4.12).

A obtenção de parâmetros como energia de ionização (EI) e a afinidade eletrônica (AE) auxilia, ainda, na compreensão da estabilidade dos cátions e ânions radicais, podendo explicar a formação de alguns íons em espectrometria de massas.⁵ Desta forma, para os derivados de butirolactonas estudados, Figura 6, obteve-se a energia de ionização e afinidade eletrônica de forma adiabática e, também, através do teorema de Koopmans. Os resultados estão dispostos na Tabela 13 e as energias necessárias para seus cálculos estão no ANEXO B.

Tabela 13. Energias de ionização (EI) e afinidade eletrônica (AE) em eV para os derivados de butirolactonas estudados, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Molécula	EI _{adiabática}	EI _{Koopmans}	AE _{adiabática}	AE _{Koopmans}
1	8,57	6,97	-0,51	0,66
2	8,37	6,79	0,67	1,96
3	8,71	7,16	-0,35	0,97
4	8,67	7,08	1,00	2,35
5	8,74	7,11	0,72	0,80
6	8,90	7,26	0,36	1,77
7	8,26	6,98	-0,63	0,73
8	8,55	7,10	0,19	1,46
9	8,69	7,10	-0,46	0,78
10	8,80	7,28	0,32	1,58
11	8,51	6,88	-0,45	0,58
12	8,59	6,97	0,30	1,75
13	7,99	6,76	0,91	0,83
14	8,14	6,87	0,44	1,62
15	8,26	6,98	0,64	0,88
16	8,40	7,13	0,41	1,51
17	8,48	7,21	0,53	1,63
18	8,15	6,78	-0,23	0,83
19	7,62	6,20	-0,19	0,85
20	7,85	6,65	0,66	0,92
21	8,02	6,90	0,10	0,97
22	7,87	6,75	0,51	1,52

Para a série estudada, a EI se manteve com valores próximos, Tabela 13, o que sugere que a facilidade em se oxidar não varia muito conforme a mudança estrutural. Esses valores são menores que o valor experimental para a butirolactona (EI=10,26 eV¹³⁹), indicando que os compostos substituídos se oxidariam mais facilmente. Os valores de AE são baixos, até com valores negativos, o que significa que os compostos não são estáveis ao formar um ânion radical.

Dentre as moléculas estudadas, a 19 (enterolactona) é a qual obteve menor EI em ambos os métodos, ou seja, a qual possui maior facilidade em se oxidar, formar M⁺•. O maior valor de AE, maior estabilidade do ânion (M[•]), encontrado foi para a molécula 4, sendo 1 eV pelo método de AE_{adiabática} e 2,35 eV pelo método de AE_{Koopmans}.

Através de uma regressão linear, pretende-se analisar e comparar os métodos adiabáticos e de Koopmans.

Figura 18. EI_{koopmans} versus $EI_{\text{adiabática}}$, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Equação da reta: $0,60676x + 1,87189$ ($R^2 = 0,75633$).

Figura 19. AE_{koopmans} versus $AE_{\text{adiabática}}$ para as moléculas 1-4,6-12,14,16-19, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Equação da reta: $1,0434x + 1,19015$ ($R^2 = 0,90732$).

A EI_{koopmans} e $EI_{\text{adiabática}}$ obtiveram uma boa correlação linear (Figura 18), o que indica que os métodos estão de acordo e ambos podem ser usados de forma adequada para análises qualitativa.

AE_{koopmans} e $AE_{\text{adiabática}}$ apresentaram boa linearidade (Figura 19), exceto para as moléculas 5, 13, 15 e 20, o que provavelmente foi ocasionado pela abertura no anel lactônico na otimização da molécula reduzida, Esquema 2. Esta abertura será melhor discutida na análise de geometria e QTAIM (índice 4.12).

Esquema 2. Abertura ocasionada após a otimização da molécula 5 reduzida pela geometria de equilíbrio calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

4.5 Geometrias para as moléculas neutras

A numeração dos átomos, Figura 20, foi utilizada ao longo de toda discussão e se organiza tendo os oxigênios uma numeração própria, sendo O₁ o oxigênio da carbonila do anel lactônico, O₂ o oxigênio do éster lactônico e O₃/O₄ os oxigênios que aparecem nos substituintes. Os carbonos do anel lactônico são indicados por números cardinais na frente da letra C, sendo C₁ o carbono presente na carbonila. Os carbonos dos substituintes, além dos números cardinais, possuem um símbolo indicando cada sítio de substituição. Por exemplo: C₁' indica o primeiro carbono substituído em α, C₁'' indica o primeiro carbono substituído em β e C₁''' indica o primeiro carbono substituído em γ e, apenas para a molécula 21, temos mais um substituinte em β que é representado pelo índice *, assim C₁* indica o primeiro carbono do éster substituído.

Figura 20. Numeração para os derivados da butirolactona estudados.

Para as ligações químicas do anel lactônico das moléculas neutras, ANEXOS D e E, não houveram mudanças significativas no comprimento de ligação ao mudar o modelo computacional, o que corrobora com a afirmação que ambos os modelos - B3LYP/6-31+G(d,p) e M06-2X/def2-TZVP - podem ser usados para obter bons resultados para as lactonas estudadas, complementando os resultados obtidos durante a realização do teste crítico para o modelo computacional (tópico 4.1).

As Figuras 21 e 22, juntamente com os ANEXOS F e G, mostram que os isômeros neutros não apresentam diferenças relevantes nos comprimentos de ligações com a alteração da posição do substituinte, sugerindo que as modificações estruturais, que ocorrem após os processos de ionização e ativação, podem ser capazes de alterar a estabilidade e a força de ligações das moléculas estudadas e ser fundamental para reger seus comportamentos em espectrometria de massas.

Os resultados disponibilizados no ANEXO H demonstram que a densidade eletrônica nos BCPs das ligações do anel lactônico para as moléculas neutras não se alteram, independente do substituinte e da posição do substituinte, o que corrobora com os resultados obtidos pelas variações das geometrias de equilíbrio.

Figura 21. Comprimentos de ligação (Å) em B3LYP/6-31+G(d,p) para os isômeros substituídos com fenila.

Figura 22. Comprimentos de ligação (Å) em B3LYP/6-31+G(d,p) para os isômeros substituídos com benzila.

4.6 Cargas atômicas, Orbitais Moleculares e Mapa de Potencial Eletrostático

Devido ao avanço em cálculos químico-quânticos das últimas décadas, diferentes descritores moleculares foram desenvolvidos a fim de caracterizar a reatividade dos compostos, que é importante para desenvolvimento de novos fármacos.¹⁴⁰ Os cálculos teóricos para investigar a estrutura-propriedade são bem estabelecidos para parâmetros estruturais e eletrônicos em fase gasosa. Estudos de carga atômica e energia do orbital molecular são alguns exemplos de descritores bem populares.¹¹⁸

As cargas atômicas são importantes ao compreender as propriedades eletrônicas do sistema e, consecutivamente, a reatividade da molécula.¹⁴¹ Não existe uma única maneira de se calcular, assim, diferentes metodologias costumam ser empregadas para esse fim.¹⁴¹ O método mais antigo e amplamente utilizado é a análise da população de Mulliken,¹⁴² que se baseia na teoria dos orbitais moleculares e pode ser facilmente obtida sem muito acréscimo de custo computacional.¹⁴¹ Porém, este método é dependente do conjunto de bases utilizado¹⁴² e não considera as diferenças de eletronegatividade entre os átomos.¹⁴¹ Por sua vez, a metodologia NPA, análise de população natural, contorna alguns problemas associados a análise de Mulliken,¹⁴² utilizando um procedimento mais complexo de partição da densidade eletrônica.¹⁴¹ As cargas NPA descrevem bem compostos com alto caráter iônico, como compostos que possuem metal em sua composição.¹⁰⁹

Algumas metodologias produzem satisfatoriamente o potencial eletrostático molecular,¹⁴¹ como, por exemplo, a análise MK, que apresenta boa descrição da dispersão e repulsão eletrostática, e abrange parâmetros adicionados para melhorar a descrição dos efeitos de polarização e parâmetros não ligados.¹⁰⁷

Como as cargas GAPT geralmente representam bem a eletronegatividade atômicas, sua aplicação em diversos estudos vêm se expandindo.¹⁴¹ A análise GAPT, para a obtenção das cargas, é indicada para analisar estrutura eletrônica de moléculas orgânicas e estados de transição,¹¹⁰ tendo o custo computacional como sua maior desvantagem, uma vez que cálculos adicionais são necessários. Porém, ao se realizar cálculos de frequências, estas já são obtidas como um subproduto.¹⁴¹

Outro descritor molecular está relacionado com as energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, que fornecem informações sobre o caráter elétron-doador, importante em reações ácido-base.¹⁴⁰ Em alguns casos, noções sobre a simetria dos orbitais moleculares puderam explicar algumas reações em sistema conjugados.¹¹⁸

Neste contexto, os estudos de cargas atômicas (ANEXOS C1-C29) e orbitais moleculares (Figura 23) foram realizados.

Figura 23. MEP para as moléculas 1-22. (Isovalor=0,0004 e escala de cor de $-5,1.10^{-2}$ à $5,1.10^{-2}$).

A análise dos MEPs para todos os compostos estudados (Figura 23) indica que o oxigênio carbonílico é a região mais nucleofílica. Além disso, para a molécula 22, os heteroátomos presentes nos substituintes, também, são indicados para reger o ataque de um eletrófilo. Em contrapartida, o MEP indicou para a molécula 19, Figura 23, o hidrogênio fenólico como sendo o sítio mais eletrofílico.

Figura 24. HOMO para as butirolactonas 1-22, calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 25. FERMO para as butirolactonas 1-22, calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Os resultados de HOMO para as moléculas 1, 2, 5-8, 13, 14, 18, 19 e 22 (ANEXO K) não foram confluentes para esse grupo de compostos, já que muitas vezes o HOMO se localiza no anel aromático, o que é contra a intuição química. Deste modo a análise do HOMO pode não ser a mais indicada para compreender a reatividade desses derivados. Esta observação é coerente com as discussões Hirao e Ohwada (2003),¹⁴³ onde o HOMO falhou em descrever o ataque eletrofílico de um próton para sistemas aromáticos. Para sanar esta incoerência, estudou-

se o conceito de FERMO, que foi desenvolvido por Silva et al. (2006),¹¹⁸ para compreender algumas reações que a abordagem HOMO-LUMO não consegue explicar.

Por outro lado, para as moléculas cujos anéis lactônicos são substituídos na posição β (compostos 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20 e 21), foi possível observar uma deslocalização do HOMO com contribuições na carbonila. Do mesmo modo, pequenas contribuições na carbonila do anel foram observadas para as moléculas 11 e 12 (Figura 24).

A análise do FERMO atribuiu a participação da carbonila da lactona na reatividade da molécula, demonstrando que esse método é mais adequado ao se estudar este conjunto de lactonas, Figura 25. As moléculas que tiveram uma pequena contribuição do HOMO na carbonila, moléculas 11, 12 e 20, possuíram maiores deslocalizações dos FERMOS, Figura 25.

As análises das cargas atômicas foram realizadas usando quatro diferentes metodologias: Mulliken,¹⁴⁴ MK,¹⁰⁷ NPA^{108,109} e GAPT¹¹⁰ (ANEXO C). Para o grupo de lactonas estudado, as análises de cargas atômicas obtidas pelos métodos de Mulliken e MK demonstraram certas incongruências, onde alguns carbonos apresentaram cargas atômicas negativas, o que conduziu a incertezas nos resultados obtidos. Já as análises das cargas obtidas pelos métodos NPA e GAPT forneceram resultados mais coerentes, onde apontaram como sítios mais prováveis de ataque de um eletrófilo, os átomos de oxigênio, tanto os carbonílicos, quanto do éster lactônico. Indicou, também, que o átomo de carbono da carbonila seria o mais reativo para o ataque de um nucleófilo. Porém, o método GAPT não conseguiu identificar corretamente a acidez dos hidrogênios para os compostos derivados de butirolactona, onde os hidrogênios mais ácidos se devem, sobretudo, aos hidrogênios α -carbonílicos. Assim, o método NPA foi aquele com resultados mais promissores para as análises de pequenas lactonas, devido ao fato de conseguir prever, até mesmo, a acidez dos hidrogênios α -carbonílicos.

É importante salientar que os sítios mais prováveis de protonação para 19, pelas análises de cargas MK e NPA, foram os oxigênios da hidroxila substituída no anel aromático, e para a molécula 21, pelas análises de NPA e GAPT, foram os oxigênios do éster substituído, o que enfatiza a interferência dos substituintes na reatividade. A análise de Fukui obteve resultados inconclusivos (ANEXO C).

4.7 Basicidade em fase gasosa (BG) e Afinidade protônica (AP)

Um grande avanço na química de ácido-base foi o advento da espectrometria de massas, que tornou possível determinar as basicidades intrínsecas em fase gasosa, bem como acidez das moléculas individuais. As basicidades em fase gasosa auxiliam na compreensão de efeitos

estruturais, como observado em moléculas polifuncionais e biomoléculas, onde ligações de hidrogênio internas podem aumentar as afinidades protônicas.¹⁴⁵

As BG e AP foram calculadas para se obter o sítio de protonação, uma vez que através destas é possível se compreender a estabilidade energética e geométrica dos íons após o fenômeno ácido-base. Estes parâmetros podem ser utilizados para compreender a ocorrência de certos íons nos espectros IES-EM.⁵

Considerando as análises anteriores (cargas atômicas, MEP, HOMO e FERMO), foram explorados os principais sítios de protonação nos cálculos das AP e BG.

O sítio de protonação no oxigênio foi rotulado como sendo P1 (próton em O₁), P2 (próton em O₂), P3 (próton em O₁) e, quando na insaturação, P4 (próton em C₂) e P5 (próton em C₃). Os resultados obtidos estão resumidos nos Esquemas 3, 4 e 5.

Esquema 3. Sítios de protonação com os respectivos valores de BG (linha acima) e AP (linha abaixo) em kcal mol⁻¹, calculados nos modelos B3LYP/6-31+G(d,p) (*itálico*) e M06-2X/def2-TZVP (**negrito**) para as moléculas 19-21. Os quadrados referem-se aos sítios mais estáveis de protonação.

*Frequência negativa (-14,7805) na otimização da molécula neutra 13

Esquema 4. Sítios de protonação com os respectivos valores de BG (linha acima) e AP (linha abaixo) em kcal mol⁻¹, calculados nos modelos B3LYP/6-31+G(d,p) (*itálico*) e M06-2X/def2-TZVP (**negrito**) para butirolactonas. Os quadrados referem-se aos sítios mais estáveis de protonação.

Esquema 5. Sítios de protonação com os respectivos valores de BG (linha acima) e AP (linha abaixo) em kcal mol⁻¹, calculados nos modelos B3LYP/6-31+G(d,p) (*itálico*) e M06-2X/def2-TZVP (**negrito**) para butenolidos. Os quadrados referem-se aos sítios mais estáveis de protonação.

As maiores diferenças entre as lactonas monossustituídas saturadas com suas respectivas espécies insaturadas, foram apresentadas para as moléculas β -substituídas (3 com 4 e 9 com 10), sendo que as moléculas 4 e 10, derivadas de butenolido, são mais básicas, Esquema 5. Esta maior diferença pode ser provinda de uma possível forma de ressonância, Esquema 6, ou por algum outro efeito eletrônico capaz de estabilizar as moléculas 4 e 10, tornando suas basicidades maiores. Estes mecanismos foram melhores analisados com auxílio da análise de QTAIM (tópico 4.8). Em concordância, observa-se os HOMOs bem deslocalizados para as moléculas 4 e 10, Figura 24.

Esquema 6. Possível estrutura de ressonância para o composto 4.

É possível observar, também, que a direção do ataque pode ser influenciada pelos substituintes, já que algumas moléculas, butirolactonas 1, 7, 13, 18, 19, 20 (α -substituídas) e butenolido 14 (α e γ -substituída), tendem a protonar com o hidrogênio em direção ao substituinte, o que pode ocasionar uma interação do próton com o substituinte aromático capaz de estabilizar o sistema. Esta observação pode ser melhor compreendida com a análise de QTAIM (tópico 4.8).

As lactonas monossustituídas insaturadas são mais básicas que suas respectivas lactonas saturadas (Esquemas 3-5), exceto para as moléculas 7 e 8, α -benzil substituídas, onde a molécula insaturada 8 - BG 199,16 kcal mol⁻¹ no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) - é menos básica, ou seja, possui um valor mais baixo de BG do que para a molécula 7 - BG 200,25 kcal mol⁻¹ no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Esta observação, juntamente com a geometria de equilíbrio das espécies protonadas, Figura 26, pode indicar uma diferente interação do próton para a molécula 7. Esta observação pode ser melhor compreendida com QTAIM (tópicos 4.8).

Figura 26. Geometrias de equilíbrio (Å) para 7 e 8 protonadas mais estáveis, calculadas no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

A protonação na dupla ligação do sistema α,β -insaturado conduziu as espécies instáveis, onde durante as otimizações das geometrias ocorreram modificações estruturais não-usuais, como migração de próton e quebra da ciclização. Para os íons 6_P5 e 8_P4, a protonação na insaturação ocasionou uma abertura do anel lactônico, como demonstrado no esquema 7.

Esquema 7. Geometrias de equilíbrio para 6_P5 e 8_P4, em kcal mol⁻¹, calculadas nos modelos B3LYP/6-31+G(d,p).

Mesmo que estas protonações ocorram em menor proporção quando comparadas aos sítios mais reativos, é possível que o rompimento de algumas ligações e a consequente abertura do anel possa fornecer a estrutura de íons-fragmentos (íons-produtos) observados nos espectros de massas, visto que a ativação colisional (CID) pode oferecer energia necessária para que tal fenômeno ocorra.^{5,34}

4.8 Geometrias e análises QTAIM para as moléculas protonadas

Os estudos da influência da protonação na geometria e nas densidades eletrônicas nos BCPs das ligações (ρ), obtidas através da análise de QTAIM, foram realizados comparando as moléculas neutras com suas respectivas formas protonadas, Figuras 27-35, ao passo que se obteve gráficos de barra e gráficos moleculares, onde observações sobre as variações nos comprimentos e nas densidades eletrônicas das ligações puderam ser racionalizadas. As tabelas com os valores da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para os compostos e suas espécies protonadas estão adicionadas no ANEXO L. A Tabela 14 exemplifica estes dados.

As análises QTAIM serão discutidas de forma geral apenas para as moléculas 1, 5 e 21, Figuras 29-35. A mudança da densidade eletrônica pelo processo de protonação para a molécula 19 será realizada no tópico 4.13 (“Estudo do mecanismo de fragmentação usando Química Computacional”), onde se buscará relacionar este com as observações realizadas nos espectros de massas.

Para as protonações nos átomos de oxigênios do anel lactônico (P1, P2 e P3), não foram observadas grandes variações nas geometrias de equilíbrio ao se comparar os modelos utilizados, exceto para 5_P2, cujos resultados podem ser observados na Figura 27. Para a espécie 5_P2, a geometria otimizada com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) resultou em um aumento no comprimento de ligação C4-O2, o que não ocorreu para a otimização da geometria com o modelo M06-2X/def2-TZVP. O enfraquecimento desta ligação em específico pode ser um indicativo de uma possível abertura do anel lactônico. Por sua vez, a análise da densidade eletrônica no BCP desta ligação, Figura 33, indicou novamente um enfraquecimento da mesma, devido ao decréscimo de ρ para a ligação C4-O2. Assim, a análise de QTAIM se mostra coerente com as observações realizadas pelo método B3LYP/6-31+G(d,p), podendo ser usada, então, como suporte na compreensão das forças de ligações, sem a necessidade do uso de um modelo teórico mais caro computacionalmente.

Figura 27. Comprimentos de ligação (Å) com diferentes modelos computacionais em M06-2X/def2-TZVP e B3LYP/6-31+G(d,p) para 5, 5_P1, 5_P2 e 5_P3.

Figura 28. Geometrias de equilíbrio e comprimentos de ligação (Å) para a molécula 1 neutra e suas respectivas formas protonadas. Calculadas no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Tabela 14. Valores, em u.a., da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 1 e suas espécies protonadas, calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

	1		1_P1		1_P2		1_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C1-O1	0,4212	0,1496	0,3504	-0,2569	0,4738	1,0501	0,3486	-0,2351
C1-C2	0,2492	-0,5806	0,2611	-0,6491	0,2489	-0,6132	0,2627	-0,6680
C2-C3	0,2397	-0,5259	0,2346	-0,5063	0,2347	-0,5137	0,2334	-0,5019
C3-C4	0,2492	-0,5800	0,2500	-0,5862	0,2539	-0,6083	0,2505	-0,5895
C4-O2	0,2408	-0,4480	0,2009	-0,2465	0,2311	-0,3045	0,1964	-0,2254
O2-C1	0,2941	-0,5327	0,3605	-0,2144	0,0634	0,1445	0,3557	-0,2244
C2-C1'	0,2536	-0,5965	0,2489	-0,5746	0,2412	-0,5448	0,2473	-0,5702
C1'-C2'	0,3087	-0,8281	0,3058	-0,8100	0,3078	-0,8219	0,3075	-0,8190
C2'-C3'	0,3124	-0,8526	0,3125	-0,8546	0,3126	-0,8554	0,3125	-0,8542
C3'-C4'	0,3113	-0,8494	0,3118	-0,8555	0,3120	-0,8565	0,3119	-0,8552
C4'-C5'	0,3123	-0,8537	0,3132	-0,8612	0,3129	-0,8603	0,3131	-0,8606
C5'-C6'	0,3113	-0,8486	0,3120	-0,8544	0,3122	-0,8554	0,3121	-0,8547
C6'-C1'	0,3102	-0,8341	0,3080	-0,8219	0,3088	-0,8276	0,3099	-0,8325
O-H ⁺			0,3436	-2,1039	0,3531	-2,0913	0,3446	-2,1062

Figura 29. Gráficos moleculares para 1, 1_P1, 1_P2 e 1_P3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja, obtidos utilizando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 30. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 1 e suas formas protonadas 1_P1, 1_P2, 1_P3 e 1_P5, Figura 29. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 31. Comprimento de ligação (Å) para a molécula 5 neutra e suas respectivas formas protonadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 32. Gráficos moleculares para 5_neutra, 5_P1, 5_P2 e 5_P3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 33. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para 5 neutra e suas formas protonadas 5_P1, 5_P2 e 5_P3, Figura 32. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 34. Gráficos moleculares para 21, 21_P1, 21_P2, 21_P3, 21_P4 e 21_P5 respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 35. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 21 e suas formas protonadas 21_P1, 21_P2, 21_P3, 21_P4 e 21_P5, Figura 34. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

As moléculas estudadas seguiram uma reorganização similar após as protonações, exceto para as moléculas 5 e 21 (Figura 33 e 35), as quais serão discutidas separadamente. Os estudos da densidade eletrônica pelo método QTAIM para a molécula 1, Figura 30, servirá

como referência para uma análise geral, sendo que os demais resultados estão dispostos no ANEXO L.

As protonações nos átomos de oxigênios, rotuladas como P1, P2 e P3, ocasionaram uma diminuição da densidade eletrônica no BCP da ligação C₄-O₂. Porém, de forma geral, foram pouco intensas, sendo mais acentuadas para as moléculas 3, 5, 6, 9, 11, 13, 15, 20, 21 e 22. Esta observação sugere que diferente de outras moléculas, em que é necessário a migração do próton para ocorrer a abertura do anel,⁶⁶ as protonações mais estáveis para as moléculas estudadas, também, enfraquecem a ligação do anel C₄-O₂ em diferentes graus, o que pode promover a eliminação característica pela quebra de ligação neste sítio.

As eliminações características da abertura do anel lactônico foram sintetizadas no Esquema 8, onde buscou-se correlacionar o enfraquecimento das ligações nos anéis lactônicos após a protonação. A ligação tracejada indica a região na qual houve um enfraquecimento da ligação após a protonação, e ao lado desta se identificam alguns possíveis íons-fragmentos que poderiam ser observados em estudos de fragmentação.

Esquema 8. Possíveis eliminações para os enfraquecimentos da ligação do anel lactônico.

Para as moléculas 5 e 21, a diminuição de ρ no BCP em C₄-O₂ é maior quando a protonação ocorre no O₂ (P2), Figuras 33 e 35. Esta observação pode ser um indicativo da ocorrência da abertura do anel lactônico a partir do rompimento dessa ligação química, assim como observado pelas análises da geometria (Figura 27), o que facilitaria as eliminações de CO₂ e H₂CO₂ por esta via. Por outro lado, para a molécula 1_P2 (Figura 30), observou-se um enfraquecimento da ligação O₂-C₁, o que indica que uma possível desestabilização cíclica deve ocorrer pela ruptura de uma ligação diferente daquela proposta para as moléculas 5 e 21, podendo eliminar fragmentos neutros de CO e H₂O, como mostrado no Esquema 8.

Na Figura 30, nota-se um aumento da densidade eletrônica no BCP da ligação O₂-C₁, para o composto 1, sendo observadas para as protonações 1_P1 e 1_P3. Porém, há um decréscimo expressivo na densidade eletrônica para o BCP nesta mesma ligação quando se analisa a protonação no éster 1_P2, o que indica um enfraquecimento da ligação característica da lactona, que poderá conduzir à abertura do anel lactônico e consequente eliminação de CO e H₂O, fragmentos frequentemente observados em estudos de espectrometria de massas de pequenas lactonas.^{66,83} Como essa protonação não se mostrou a mais viável termodinamicamente, uma possível migração de próton seria necessária pra a eliminação destes fragmentos neutros, os quais são provenientes da abertura do anel.⁶⁶

Para as protonações nos carbonos insaturados (butenolidos) é possível observar que o evento causa uma instabilidade na espécie protonada. Durante a otimização da geometria, pelos diferentes modelos, a reorganização estrutural foi recorrente para as espécies protonadas na ligação dupla, como observado para o íon 6_P5 (ANEXO L), onde a não ocorrência de um BCP para a ligação C₃-C₄ e, também, um aumento na densidade eletrônica no BCP da ligação C₄-O₂ sugeririam a ruptura do anel como exemplificado no Esquema 7.

Os valores da densidade eletrônica nos BCPs de 5_P1 e 5_P3 são muito próximos. Porém, para a espécie 5_P3, um novo ponto crítico de ligação (BCP) é observado, sendo nomeado como HC₃-HC₂, Figura 32, onde o hidrogênio do anel aromático interage com o hidrogênio ligado ao C₃ lactônico, ANEXO L, o que possivelmente pode explicar a maior estabilidade apresentada nos valores de AP e BG, Esquema 4.

As protonações no éster do substituinte, espécies 21_P4 e 21_P5, demonstraram ocasionar pouca influência nas densidades eletrônicas nos BCPs do anel lactônico (Figura 35). Em 21_P4, protonação no oxigênio semelhante ao éter do substituinte, houve um fortalecimento da ligação característica do éster C₁*-O₃ e um enfraquecimento da ligação C₁*-O₄, podendo justificar uma quebra desta ligação com uma possível formação do fragmento O-CH₄⁺ (32 u).

Nota-se que o valor do laplaciano para a ligação de protonação (O-H⁺) é negativo, Tabela 14. Isto indica que há um acúmulo de densidade eletrônica no BCP desta ligação, ou seja, há um compartilhamento eletrônico, o que é característica de ligações covalentes,³² podendo indicar a formação de uma hidroxila.

Correlações lineares das propriedades em fase gasosa são importantes na físico-química-orgânica por fornecerem informações sobre estruturas de íons gasosos e suas respectivas reatividades.¹⁴⁶ Relações lineares entre entalpias de protonação e energias de ionização podem fornecer maiores informações sobre os processos de estabilização dos íons e

podem identificar um modelo de aditividade capaz de estabelecer relações com o efeito substituinte.¹⁴⁷ Assim, o conceito importante de relações lineares será constantemente explorado no decorrer da pesquisa, com intuito de obter relações promissoras entre os grupos substituintes e suas propriedades química e dados termoquímicos.

Com base nos resultados das análises de AP e BG, Esquemas 3-5, notou-se uma boa correlação linear entre as duas, Figura 36, o que era esperado.

Figura 36. Gráfico da AP *versus* BG, em kcal mol⁻¹, para as butirolactonas (1-22). Equação da reta: $y = 1,0506x - 2,25728$ ($R^2 = 0,99363$) no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) (superior) e $y = 1,04912x - 2,042$ ($R^2 = 0,97683$) no modelo M06-2X/def2-TZVP (inferior).

Analisou-se, também, a linearidade entre as AP e BG com EI. Constatou-se que as moléculas derivadas de butirolactonas possuem uma boa correlação linear para ambas as propriedades, Figura 37.

Figura 37. Gráfico dos valores de BG e AP *versus* EI_{adiabática} respectivamente, em kcal mol⁻¹, computados com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as butirolactonas 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 18 e 20. **A)** Equação da reta: $y = -12,4373x + 305,35341$ ($R^2 = 0,87603$) e **B)** Equação da reta: $y = -13,65321x + 323,52557$ ($R^2 = 0,89522$).

Buscou-se, ainda, a correlação linear para as densidades eletrônicas obtidas pelo método QTAIM para os BCPs das ligações O₁-H⁺, Figura 38 e 39.

Figura 38. Gráfico dos valores de AP *versus* ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação O₁-H⁺, com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 1-6, 8-12, 15, 16, 21 e 22. Equação da reta: 2379,49885 x -613,9528 (R²=0,85716).

Figura 39. Gráfico dos valores BG *versus* ρ (densidade eletrônica na ligação) no BCP da ligação O₁-H⁺, com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 1-6, 8-12, 15, 16, 21 e 22. Equação da reta: 2311,49817 x -598,20687 (R²=0,84734).

As moléculas 7, 13, 18, 19 e 20, que são butirolactonas que possuem substituinte benzila em α, se desviaram da linearidade, assim como a molécula 14, que é insaturada. Como consequência, notou-se que estas moléculas mudaram a direção do próton na ativação da carbonila no processo de protonação mais estável, Esquemas 3-5. E com a análise da densidade

eletrônica pelo método QTAIM, foi possível observar que todas estas possuíam interação do próton com o substituinte aromático em α , Figura 40.

A densidade eletrônica no BCP da ligação C₁-O₁ para as moléculas neutras *versus* afinidade protônica (AP) não estabeleceu boa linearidade (ANEXO M).

Figura 40. Gráfico moleculares para as moléculas 7, 13, 14 e 18 em sua protonada mais estável.

4.9 Acidez em fase gasosa (ΔG_{acidez})

Os sítios de desprotonação das butirolactonas foram explorados a fim de fazer um paralelo com o que ocorre em estudos de ionização por eletrospray acoplada à espectrometria de massas em modo negativo.¹³

Na espectrometria de massas, o processo de protonação e desprotonação dependem sobretudo das características físico-químicas do analito, do sistema solvente, assim como o pH utilizado.¹³ No geral, substâncias com grupamentos básicos devem ser estudadas em modo positivo, por serem mais facilmente protonadas. Da mesma forma, estudos em modo negativo podem ser mais interessantes para substâncias contendo funções ácidas.¹³ Por sua vez, esta análise se torna mais complexa quando uma molécula possui ambos os grupos ácidos e básicos, assim como ocorre com as proteínas.¹⁴⁸

Como as moléculas estudadas possuem hidrogênio ácido α -carbonílico e, também, substituintes ácidos, como os fenóis na molécula 19, seria de interesse explorar a acidez destes grupos com o intuito de se conhecer mais informações sobre a reatividade das moléculas alvo.

Alguns estudos utilizam o modo negativo por IES para elucidar a via de fragmentação com intuito de auxiliar na identificação estrutural de algumas moléculas.^{24,149–152} Cálculos computacionais auxiliam na compreensão da estabilidade de espécies iônicas.^{24,153}

Dado a importância do estudo para o sítio de desprotonação para os protótipos, determinou-se a acidez em fase gasosa (ΔG_{acidez}), considerando o hidrogênio α -carbonílico

como o sítio característico de desprotonação. Porém, a mudança no substituinte pode alterar esta consideração.

Nota-se que os valores de acidez calculados estão em torno de $100 \text{ kcal mol}^{-1}$ maior do que para os valores de AP, Esquemas 9 e 10. Isso quer dizer que o processo de desprotonação requer mais esforços do que o de protonação, corroborando com a observação de que as análises por espectrometria de massas em modo positivo poderiam resultar em informações mais interessantes para o conjunto de moléculas em questão. Por sua vez, para a molécula 19 (enterolactona), Esquema 10, as hidroxilas dos grupos dos fenóis são um pouco mais ácidas do que o hidrogênio α -carbonílico e a desprotonação neste sítio pode gerar fragmentos característicos, o que será discutido melhor na análise de QTAIM (tópico 4.13). Esta afirmação está em concordância com as BDE (*Bond Dissociation Energies*) obtidas utilizando o ALFABET,¹⁵⁴ em que a menor energia de dissociação da ligação é obtida pelos hidrogênios da hidroxila do fenol (89 kcal mol^{-1}), ou seja, a quebra da ligação do hidrogênio α -carbonílico com o carbono do anel lactônico requer maior energia ($90,4 \text{ kcal mol}^{-1}$), mesmo que elas ainda sejam próximas.

Esquema 9. Acidez em fase gasosa (ΔG_{acidez}), em *itálico*, e entalpia relativa, sublinhado para as moléculas com hidrogênio- α , em kcal/mol, calculada no modelo computacional B3LYP/6-31+G(d,p).

Esquema 10. Acidez em fase gasosa (ΔG_{acidez}), em *itálico*, e entalpia relativa, sublinhado, para 19 (enterolactona), em kcal mol⁻¹, calculada no modelo computacional B3LYP/6-31+G(d,p).

4.9.1 Geometrias e QTAIM para as moléculas desprotonadas

Para ilustrar o estudo da geometria de equilíbrio para as moléculas desprotonadas, demonstra-se as imagens 3D na Figura 41 e o gráfico de barras para as moléculas 3 e 4 na Figura 42. As moléculas 3 e 4 serão usadas como base para uma discussão mais geral. A discussão para a molécula 19 (enterolactona) será realizada em um tópico posterior (tópico 4.13).

Figura 41. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 3 e 4 neutras e desprotonadas, respectivamente. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 42. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 3 e 4 com suas respectivas formas desprotonadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Através da análise da geometria de equilíbrio, Figura 42, notou-se que as moléculas insaturadas (4), butenolidos, não obtiveram mudanças cruciais nos núcleos estruturais. Porém, houve um aumento no comprimento da ligação O_2-C_1 , que pode justificar uma possível abertura do anel lactônico neste sítio. Já para as butirolactonas, observou-se que as desprotonações causam um fortalecimento da ligação C_1-C_2 , uma diminuição do comprimento de ligação, que poderá indicar o surgimento de uma ligação similar a dupla ligação através da doação da densidade eletrônica pelo heteroátomo, similar ao que ocorre no tautomerismo ceto-enol. Além disso, notou-se um enfraquecimento da ligação O_2-C_1 , assim como ocorreu para os butenolidos.

Através da densidade eletrônica pela análise de QTAIM, as variações após o processo de desprotonação puderam ser melhor compreendidas (Figura 43 e 44).

Figura 43. Gráficos moleculares para 3, 3_dp, 4 e 4_dp, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 44. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 3 e 4, com suas formas desprotonadas 3_dp e 4_dp, Figura 43. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Para todas as moléculas estudadas, notou-se um aumento da densidade eletrônica no BCP da ligação C₄-O₂ e um enfraquecimento da ligação O₂-C₁, assim como observado na Figura 44, confirmando que esta ligação é passível de clivagem assim como discutido na análise de geometria.

Para todos os derivados, ocorreu uma queda na densidade eletrônica de O₁-C₁, Figura 44. Contudo, esta foi mais acentuada para as moléculas derivadas de butirolactonas (3). Para os derivados de butirolactonas, houve um aumento acentuado na densidade eletrônica do BCP da ligação C₁-C₂, justificando um possível tautomerismo ceto-enol. Já para os derivados de butenolido, notou-se uma diminuição modesta nas densidades eletrônicas nos BCPs das ligações C₁-C₂ e C₂-C₃, o que pode sugerir um enfraquecimento da conformação cíclica.

Buscou-se correlacionar a acidez com a densidade eletrônica no BCP da ligação C₂-H (ligação do hidrogênio α -carbonílico da molécula neutra), Figura 45.

Figura 45. ΔG_{acidez} versus ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação C₂-H obtidos no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 1, 3-7, 9-13, 15-20. Equação da reta: $1929,82376 x - 185,00953$ ($R^2=0,86726$).

Nota-se que existem três diferentes grupos na Figura 45, um grupo com as moléculas β e γ -substituídos insaturados (4, 6, 10, 12, 16 e 17), outro com as moléculas β e γ -substituídos saturados (3, 5, 9, 11, 15) e moléculas α -substituídas (1, 7, 13, 18, 19 e 20). Isto pode ocorrer porque as moléculas substituídas em α , exceto para a molécula 7, apresentaram uma interação intramolecular com o oxigênio da carbonila O₁ no estudo de QTAIM - interação essa que pode ser observada na Figura 46 pelos gráficos moleculares para algumas moléculas neutras (13 e 18), desprotonadas (1) e/ou em ambas as formas (19 e 20).

Figura 46. Gráficos moleculares para 1, 1_dp, 13, 13_dp, 19 e 19_dp3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

4.10 Afinidade catiônica por sódio (ACS)

O íon sódio, Na⁺, é muito abundante em sistemas biológicos, estando presente em uma variedade de processos, como em funções regulatórias, bombas e canais iônicos em nosso organismo¹⁵⁵, sendo importante também em estudos farmacológicos.¹⁵⁶ O processo de cationização com íon sódio é relevante em diversas variedades de técnicas analíticas e a compreensão da ligação do íon-metal é de interesse em estudos do efeito solvente, por

exemplo.¹¹⁴ Assim, estudos computacionais podem ser utilizados para fornecer informações termoquímicas e estruturais para esses íons.¹⁵⁵

A ionização por eletrospray acoplada a espectrometria de massas é uma das técnicas mais utilizadas para análises de biomoléculas^{13,157} e de compostos orgânicos em matrizes complexas.¹⁵⁸ Durante a ionização, a formação dos íons através da cationização é um fenômeno que pode ocorrer majoritariamente, sobretudo em compostos que exibem grupos receptores para o cátion.¹⁵⁸

A formação de adutos em eletrospray é comum, o que costuma interferir na análise e ocasionar competição entre as espécies protonadas e cationizadas, $[M+H]^+$ e $[M+Na]^+$.¹⁵⁹ Por sua vez, a cationização da molécula quando esperada, pode auxiliar na identificação de um composto ao ocasionar um aumento significativo da sensibilidade¹⁵⁹ e/ou, também, criar padrões exclusivos de fragmentações em relação ao observado com a molécula protonada.¹⁶⁰

Alguns estudos computacionais puderam auxiliar na determinação da estabilidade das espécies cationizadas.^{153,161} A correlação do que ocorre na ionização por eletrospray em espectrometria de massas com alguns estudos computacionais tem sido utilizada na determinação do mecanismo de dissociação para algumas moléculas sodiadas^{153,160,162} e até na compreensão da formação de pontes de salinas como intermediário para alguns aminoácidos.¹⁶³

Informações sobre a interação do metal com a molécula e a afinidade pelo metal podem ser usadas para compreender suas atividades biológicas. Estudos da complexação com íons metálicos em espectrometria de massas pela ionização por eletrospray têm se mostrado promissores.^{160,164,165}

Siless et al. (2017) estudou alguns cardenolídeos através da espectrometria de massas pela ionização por eletrospray e relacionou este com a modelagem computacionais obtidas pelo método DFT, avaliando como seu núcleo estrutural butenolido coordena os metais Ca^{2+} . Assim, foi possível identificar que o complexo metálico com cálcio é coordenado através do oxigênio carbonílico e, em alguns casos, pelo oxigênio do anel furanona. Deste modo, a análise da coordenação pela porção do butenolido foi um modelo útil para se estudar a coordenação dos complexos cationizados. As energias calculadas resultaram em uma boa correlação com os picos observados nos espectros de massas.¹⁶⁴

Nota-se, também, um crescente interesse em relacionar a protonação com a cationização, com o intuito de criar uma escala de afinidade catiônica, assim como protônica.^{114,155}

Os cálculos para afinidade catiônica foram realizados com intuito de se prever os íons observados nos espectros IES-EM. Assim, as possíveis moléculas cationizadas foram calculadas, Figura 48, utilizando a mesma metodologia anteriormente empregada nos estudos de caracterização do sítio de desprotonação. Além disso, deverão ser realizados estudos de QTAIM na tentativa de sugerir as interações que ocorrerão após o processo de cationização.

Para os estudos da cationização, o cátion Na^+ foi colocado a 2,5 Å, 90° do sítio de reatividade molecular e o diedro perpendicular a um possível plano molecular. As possíveis moléculas cationizadas foram sugeridas com base nas análises de reatividade realizada anteriormente, onde a interação entre o cátion e o dipolo da carbonila deve ser mais provável.

A geometria de equilíbrio é demonstrada na Figura 47 para algumas moléculas. Nesta, é possível notar que, mesmo que o sódio inicialmente parta de orientações similares, as otimizações resultam em diferentes interações com o sódio, que serão melhor estudadas com a análise de QTAIM.

Figura 47. Figura ilustrativa das geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 1, 2, 18 e 20 com a interação entre o cátion Na^+ com a carbonila. O íon em roxo é o Na^+ . Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

A afinidade catiônica expressa a força da interação cátion-molécula, ou seja, quão propensa uma molécula está em se complexar com o cátion analisado. Os resultados obtidos estão dispostos na Figura 48.

Figura 48. Energia de Gibbs, em *itálico*, e entalpia (ACS), sublinhado, para a reação de cationização com sódio em kcal/mol, calculadas no modelo computacional B3LYP/6-31+G(d,p).

Para as butirolactonas, as moléculas substituídas em β (estruturas 3 e 9) apresentaram menor afinidade catiônica para a série, Figura 48, sendo que as α -substituídas (estruturas 1 e 7) obtiveram valores maiores, que, por sua vez, são aquelas espécies onde a otimização estabilizou o íon de sódio em direção ao substituinte. Observação semelhante não pôde ser feita para os butenolidos.

Os butenolidos substituídos com fenil apresentam valores próximos aos benzil substituídos, o que não pode ser observado para a molécula 8, α -substituída, em que a

otimização mudou a direção do íon de sódio, Figura 48. É possível notar, também, que as moléculas insaturadas β -monossustituídas (moléculas 4 e 10) possuem maior afinidade catiônica do que as mesmas saturadas (moléculas 3 e 9), o que se deve pela ressonância nestas espécies (butenolidos).

Os valores das afinidades catiônicas variaram em torno de 35 a 48 kcal mol⁻¹, sendo, em média, 100 kcal mol⁻¹ menor do que para os valores de AP e BG. Isto indica que as moléculas estudadas devem facilmente cationizar com sódio, o que pode ser importante, sobretudo, na caracterização dessas moléculas em estudos de espectrometria de massas.

A tendência de se fragmentar deverá ser melhor compreendida no estudo por QTAIM, que, por sua vez, irá indicar se as análises nessas condições trarão informações estruturais relevantes em análises de elucidações estruturais.

4.10.1 Geometrias e QTAIM para as moléculas sodiadas

Através da análise de geometria de equilíbrio da molécula neutra e a consecutiva comparação com a geometria obtida após o processo de cationização por sódio, foi possível notar alguns comportamentos semelhantes.

A Figura 49 serve como exemplo para as demais moléculas, nesta foi observada poucas variações nos comprimentos de ligações. Pode-se resumir as variações em: um aumento do comprimento da ligação C₁-O₁, o enfraquecimento desta ligação já era esperado devido à interação do sódio com O₁; um enfraquecimento da ligação em C₄-O₂ e um consecutivo fortalecimento da ligação O₂-C₁, Figura 49. Estas observações podem ser estendidas para as demais moléculas, exceto para as moléculas 11, 13, 14, 20 e 22, que não apresentaram uma diminuição do comprimento de ligação/enfraquecimento em O₂-C₁.

Figura 49. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 3 e 4 com suas respectivas formas sodiadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Através da análise por QTAIM foi observado que as moléculas 11, 13, 14, 20 e 22 são justamente as que compartilham o sódio com ambos os oxigênios do anel lactônico quando sodiadas, o que pode ter influenciado na não observação do enfraquecimento de O₂-C₁, que foi relatada na geometria de equilíbrio, Figura 50.

Figura 50. Gráficos moleculares para 11, 13, 14, 20 e 22 com a interação entre o cátion Na⁺ com a carbonila e o éter lactônico. O átomo em roxo é o Na⁺. Calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Observações semelhantes àsquelas realizadas pela análise da geometria de equilíbrio puderam ser corroboradas por QTAIM. Mais uma vez, as moléculas 3 e 4 serão discutidas como forma de demonstrar as considerações mais gerais feitas para as demais moléculas.

A diminuição da densidade eletrônica no BCP da ligação da carbonila lactônica O₁-C₁ foi observada, Figura 52. Ainda, houve um aumento de ρ no BCP da ligação C₁-C₂, podendo indicar uma possível ressonância. Além disso, todas as moléculas sodiadas na carbonila apresentaram um enfraquecimento da ligação do anel lactônico C₄-O₂, podendo indicar uma possível ruptura neste ponto, conjuntamente com um fortalecimento em O₂-C₁, Figura 52, que foi menos significativo para as moléculas 11, 13, 14, 20 e 22, o que justifica a dificuldade em

analisá-las pela geometria de equilíbrio e pode ser ocasionado pelo compartilhamento do íon de sódio, Figura 50.

A observação de uma possível abertura da ligação C₄-O₂ para todas as moléculas reflete que a cationização em espectrometria de massas pode ser interessante para o grupo estudado, já que traz informações estruturais do núcleo lactônico, tendo os fragmentos CO₂ ou H₂CO₂ como possíveis íons diagnósticos.

Figura 51. Gráficos moleculares para 3, [3+Na]⁺, 4 e [4+Na]⁺, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 52. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 3 e 4, com suas formas sodiadas [3+Na]⁺ e [4+Na]⁺, Figura 51. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 53. Gráficos moleculares para 13, [13+Na]⁺, 14 e [14+Na]⁺, respectivamente. Calculado no modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 54. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 13 e 14, com suas formas sodiadas $[13+\text{Na}]^+$ e $[14+\text{Na}]^+$, Figura 53. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 55. Gráficos moleculares para 21, $[21+\text{Na}]^+(1)$, $[21+\text{Na}]^+(2)$, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 56. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 21, com suas formas sodiadas $[21+\text{Na}]^+(1)$ e $[21+\text{Na}]^+(2)$, Figura 55. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Para a $[21+\text{Na}]^+(2)$, Figura 56, em que houve a adição de sódio na carbonila do substituinte, não foi observado variação da densidade eletrônica dos BCPs das ligações do anel. Contudo, para as ligações do éster substituído, houve um enfraquecimento em C_1^*-O_3 e O_4-C_2^* , com um fortalecimento em C_1^*-O_4 , o que deve facilitar a eliminação de fragmentos provenientes deste substituinte, gerando produtos como CO , H_2O e CH_4 .

O Laplaciano da densidade eletrônica no BCP da interação entre o oxigênio com o Na^+ , $\nabla^2\rho$, ANEXO L, indica que a densidade eletrônica se concentra nos núcleos,³² característica de interações de camada fechada como ocorre em complexos iônicos.¹⁶⁶

Buscou-se correlacionar a afinidade catiônica por sódio (ACS) com algumas propriedades específicas como AP, BG e densidade eletrônica no BCP da ligação Na^+-O_1 , Figura 57-59.

Figura 57. ACS versus ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação Na^+-O_1 calculados no modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 2-6, 9, 10, 12, 15-17. Equação da reta: $3194,77681 x - 58,88331$ ($R^2=0,94768$).

Figura 58. ACS versus BG com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 2-6, 9, 10, 12-17, 20 e 22. Equação da reta: $0,39417 x - 38,61299$ ($R^2=0,85895$).

Figura 59. ACS versus AP com modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as moléculas 2-6, 9, 10, 12-17, 20 e 22. Equação da reta: $0,36914 x - 36,45677$ ($R^2=0,83389$).

As moléculas substituídas com benzila na posição α do anel lactônico (7, 8, 13, 14, 18, 19, 20 e 22), a molécula α fenila-substituída (1) e também a molécula 11 (γ -substituída) não possuem uma boa correlação linear da ACS com a ρ (densidade eletrônica) no BCP da ligação $\text{Na}^+\text{-O}_1$, Figura 57. Uma possível explicação foi dada pelo método QTAIM, pois as moléculas supracitadas exibiram uma interação intramolecular dos cátions com outros sítios, como por exemplo, a interação com o anel aromático (moléculas 1, 7, 8, 18 e 19, Figura 60). Observou-se, também, uma interação da molécula de sódio com o oxigênio do éter lactônico (13, 14, 20 e 22), como foi ilustrada pela Figura 50. Para a molécula 11 substituída na posição γ , além da interação do Na^+ com o oxigênio do éter, foi observada interação com o anel aromático, através da ocorrência de um novo BCP, Figura 50. Por outro lado, para a molécula 2, o Na^+ não realizou outras interações intramoleculares, mas em compensação o oxigênio da carbonila fez interação com anel aromático, Figura 61, o que pode ter gerado um desvio da linearidade.

Figura 60. Gráfico molecular para as moléculas 1, 7, 8, 18 e 19 sodiadas $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Figura 61. Gráfico molecular para a $[2+\text{Na}]^+$.

Para as Figuras 58 e 59 - gráficos de AP, BG *versus* ACS -, as moléculas 1, 7, 8, 18 e 19 foram suprimidas do gráfico, pois se desviaram bastante da linearidade observadas para as demais moléculas, o que pode ter uma explicação similar ao já discutido acima.

4.11 Geometrias e QTAIM para as moléculas oxidadas

O interesse em se conhecer as variações na geometria e na topologia da densidade eletrônica pra moléculas oxidadas parte do pressuposto que a oxidação de compostos orgânicos é o primeiro passo para análises por espectrometria de massas usando ionização por elétrons.⁵ O surgimento de métodos automáticos para elucidação de espectros de ionização por elétron vem crescendo, como já apresentado na introdução dessa dissertação.^{23,33,34,36} Além disso, a oxidação também é a responsável pela formação de cátions radicais em compostos ionizados por eletrospray.^{86,136}

Cátions radicais enólicos são estáveis em fase gasosa e frequentemente são intermediários de reação. Turecek (2002) avaliou a química de fase gasosa para o enol da butirolactona ionizada e por meio de cálculos *ab initio* observou que a perda de CO é gerada por uma via dissociativa competitiva da lactona, que envolve migração de hidrogênio.⁸⁶

Análises da geometria de equilíbrio foram utilizadas para compreender o fortalecimento e enfraquecimento das ligações, com o intuito de tentar prever possíveis fragmentos observados em espectrometria de massas, Figuras 62 e 63.

Para compreender a reorganização eletrônica que ocorre após o processo de oxidação, a densidade eletrônica foi analisada pelo método QTAIM para a molécula neutra e seu cátion radical, Figuras 64-71.

As observações das geometrias para as moléculas oxidadas demonstram variações no comprimento de ligação quando comparadas as geometrias de equilíbrio das moléculas neutras. Essas variações são observadas nos comprimentos de ligação dos substituintes, o que leva a considerar que fragmentos provindos pela clivagem destas ligações poderiam ocorrer com mais facilidade.

As moléculas (7-12), com substituinte benzila, tiveram um enfraquecimento da ligação entre o átomo de carbono do anel lactônico com o átomo de carbono dos substituintes, o que foi ilustrado pela Figura 63, o que poderia sugerir uma possível quebra da ligação do substituinte e justificar possíveis fragmentos dos substituintes após a oxidação, como m/z 91,05 ($\bullet C_7H_7$), que é observado no espectro EI-EM para o composto $9^{+\bullet}$.¹⁶⁷ As moléculas com substituinte fenila (1-6), exemplificada pela Figura 62, demonstraram um fortalecimento da ligação do anel lactônico com o substituinte, o que pode ser resultante da ressonância do anel aromático.

Variações no comprimento das ligações do anel lactônico foram observadas para as moléculas oxidadas quando comparadas as mesmas neutras, Figuras 62 e 63. A desestabilização do anel pode ser indicada pelo aumento do comprimento de ligação, ou seja, pelo enfraquecimento da ligação C_4-O_2 , com o consecutivo fortalecimento da ligação O_2-C_1 , que foi observado para as moléculas 7, 9, 13 e 14. O contrário foi notado para as moléculas 5, 6, 11 e 12, substituídas em γ .

Figura 62. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 5 e 6 com suas respectivas formas oxidadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 63. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 9 e 10 com suas respectivas formas oxidadas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

As análises por QTAIM trouxeram melhores contribuições para a compreensão das forças de ligações intermoleculares para as moléculas oxidadas. Além de reforçar aquelas afirmações já obtidas pela análise da geometria, Figura 62 e 63. Pode-se observar que houve um fortalecimento da ligação O_2-C_1 para as moléculas monossustituídas em α e β . Contudo, o substituinte em γ (5, 6, 11 e 12) ocasiona um enfraquecimento da ligação O_2-C_1 , favorecendo a eliminação de CO e H_2O . As moléculas que tiveram um enfraquecimento da ligação C_4-O_2 foram as 1, 7, 9, 13, 14, 16, 17 e 22, o que pode favorecer a quebra desta ligação, necessária para a eliminação de CO_2 .

Outras variações foram observadas nos BCPs das ligações do anel lactônico, estas podem ocasionar outra via de dissociação capaz de gerar outros fragmentos do que aqueles característicos para as lactonas, Figuras 64-71. Por exemplo, a diminuição da densidade eletrônica no BCP da ligação C_1-C_2 foi observada para 1, 2, 3, 5 e 9. E para as moléculas 5, 6, 7, 13, 14 e 20, houve um decaimento de ρ no BCP da ligação C_3-C_4 .

Assim, as moléculas 5 e 6, Figura 69, enfraqueceram as ligações O_2-C_1 e C_3-C_4 , que podem ser responsáveis por gerar os íons m/z 56 ($C_3H_4O^{+\bullet}$) no espectro de massas – eliminação neutra de 106 u (C_7H_6O) –, o que foi observado experimentalmente para a molécula 5.¹⁶⁸

O íon precursor $1^{+\bullet}$ demonstra um enfraquecimento das ligações C_4-O_2 e C_1-C_2 , Figura 65, o que favoreceria a eliminação neutra de CO_2 , gerando o íon m/z 118 no espectro de massas, o que foi corroborado experimentalmente.¹⁶⁹ O íon mais intenso observado no espectro de

massas para $1^{\bullet+}$ foi o íon m/z 117,¹⁶⁹ que pode ser proveniente da quebra da mesma ligação, só que dessa vez eliminando HCO_2 .

As moléculas 2 e 3, figuras 65 e 67, exibiram um enfraquecimento nas ligações $\text{C}_1\text{-C}_2$. Seus espectros de massas experimentais demonstraram um mecanismo similar com os íons comuns m/z 104, 77 e 51,^{167,170} o que pode ser explicado ao gerar os íons $\text{C}_8\text{H}_8^{\bullet+}$, $\text{C}_6\text{H}_5^{\bullet+}$ e $\text{C}_4\text{H}_3^{\bullet+}$, obtidos pela quebra da ligação $\text{C}_1\text{-C}_2$ com os fragmentos dos substituintes.

Figura 64. Gráficos moleculares para 1 e 2 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 65. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 1 e 2, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 64. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 66. Gráficos moleculares para 3 e 4 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 67. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 3 e 4, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 66. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 68. Gráficos moleculares para 5 e 6 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 69. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 5 e 6, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 68. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 70. Gráficos moleculares para 9 e 10 neutra e suas formas oxidadas. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 71. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 9 e 10, com suas respectivas formas oxidadas, Figura 70. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Embora a eliminação de CO e H₂O sejam corriqueiramente observadas em estudos de espectrometria de massas de lactonas, como demonstram os trabalhos de Crotti e colaboradores^{65,66,83} assim como, os de Bouchoux et al.⁶⁹ Em alguns casos para as moléculas estudadas, não foram possíveis observar a eliminação de CO a partir das moléculas oxidadas e a presença de íons-produtos característicos dos substituintes foram observados, como, por exemplo, benzílico e tropílio.^{53,167-172} Essa informação pode ser utilizada para prever os substituintes no anel lactônico.

4.12 Geometrias e QTAIM para as moléculas reduzidas

As mudanças mais evidentes na geometria das moléculas reduzidas, quando comparadas às neutras, foram o aumento do comprimento de ligação C₄-O₂ para os compostos 5, 13, 15 e 20, o que caracterizam a abertura do anel (Figura 73). Observação esta que foi corroborada pela análise de QTAIM, Figura 78.

Também foi possível observar de forma geral que, para as moléculas derivadas de butirolactonas, o processo de redução ocasionou um aumento no comprimento de ligação C₁-O₁, enfraquecimento, com a diminuição do comprimento de ligação C₁-C₂, fortalecimento – o que pode ser representada pelas moléculas 1 e 2, Figura 72. Isto pode indicar uma possível indução do tautomerismo ceto-enol.

Por outro lado, as moléculas derivadas de butenolido ocasionaram um enfraquecimento das ligações C₁-O₁, O₂-C₁ e C₂-C₃, juntamente com o fortalecimento da ligação C₁-C₂, Figura 72. Este pode, então, indicar uma ressonância e uma abertura do anel lactônico de forma contrária ao que se observou em 5, 13, 15 e 20.

Figura 72. Geometrias de equilíbrio (Å) para as moléculas 1 e 2 com suas respectivas formas reduzidas. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 73. Geometrias de equilíbrio (Å) para 5 com sua respectiva reduzida. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Figura 74. Geometrias de equilíbrio (Å) e estrutura molecular em 3D para o composto 5 com sua respectiva espécie reduzida. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

As densidades eletrônicas obtidas pelo método QTAIM, também, foram estudadas e as densidades eletrônicas das moléculas 1 e 5 neutras foram comparadas com suas formas reduzidas, Figura 75-78.

Figura 75. Gráficos moleculares para $1^{\bullet+}$. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 76. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 1 e $1^{\bullet+}$, Figura 75. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Através da Figura 76, nota-se que o processo de redução ocasionou uma diminuição da densidade eletrônica no BCP da ligação O₂-C₁ para 1, indicando o enfraquecimento desta.

Assim, pode ocorrer uma possível quebra desta ligação quando a molécula 1 for ativada por colisão, em estudos de espectrometria de massas sequenciais.

Figura 77. Gráficos moleculares para $5^{\bullet}$. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 78. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 5 e $5^{\bullet}$, Figura 77. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Para a molécula 5, Figura 78, o processo de redução ocasionou uma diminuição da densidade eletrônica para o BCP da ligação C4-O₂, o que intensifica a afirmação de uma possível abertura do anel lactônico neste sítio, facilitando, assim, a eliminação de CO₂ e H₂CO₂, como discutido anteriormente.

4.13 Estudo do mecanismo de fragmentação usando Química Computacional

Os resultados obtidos até então, como a análise da densidade eletrônica pelo método QTAIM combinada aos cálculos de algumas propriedades termoquímicas, sustentam a base para as possíveis propostas dos mecanismos de fragmentação que serão apresentadas nesta seção. Assim, a química computacional auxiliou na interpretação dos resultados advindos da

espectrometria de massas, como uma ferramenta passível de prever alguns comportamentos característicos nos espectros.

A enterolactona (estrutura 19, Figura 6) foi utilizada como protótipo para esses estudos computacionais, pois seus espectros experimentais se encontram disponíveis em banco de dados.¹⁷³ Desta forma, deverá se propor um mecanismo de fragmentação para a enterolactona que se estabeleça em conformidade com os estudos computacionais de reatividade, geometria molecular e QTAIM.

Inicialmente, será discutido a análise da densidade eletrônica, ρ , obtida pelo método QTAIM, para a molécula 19 (enterolactona) e suas espécies protonadas (Figuras 79 e 80) e desprotonadas (Figuras 81 e 82), respectivamente, como forma de subsidiar as observações obtidas nos espectros de massas em IES.¹⁷³

Figura 79. Gráficos moleculares para 19, 19_P1, 19_P2, 19_P3, 19_P4 e 19_P5, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos em amarelos são os pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 80. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 19 e suas formas protonadas 19_P1, 19_P2, 19_P3, 19_P4 e 19_P5, Figura 79. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

O íon 19_P5, cuja protonação ocorreu no fenol substituído em β , ocasionou um aumento modesto na densidade eletrônica no BCP da ligação C₄-O₂, como observado na Figura 80, com um decréscimo na densidade eletrônica no BCP da ligação C₁-O₂. Entretanto, para a protonação no fenol da posição α , cujo íon foi rotulado como sendo 19_P4, observou-se o inverso, onde ocorreu o enfraquecimento da ligação C₄-O₂ e o fortalecimento da ligação C₁-O₂, como demonstrado no gráfico da Figura 80. Porém, no geral, as alterações na distribuição da densidade eletrônica no anel lactônico para essas espécies (19_P4 e 19_P5) foram pouco intensas. Ambas as protonações nos átomos de oxigênio fenólicos (íons 19_P4 e 19_P5, Figura 79) enfraqueceram a ligação entre o átomo de oxigênio com o anel aromático, ou seja, notou-se um enfraquecimento da ligação C₆'-O₃ para o íon 19_P4 e um enfraquecimento na ligação C₆''-O₃ para 19_P5, sugerindo, então, a eliminação de H₂O pela quebra destas ligações.

As protonações que ocorreram no anel lactônico (íons 19_P1, 19_P2 e 19_P3, Figura 79), por sua vez, ocasionaram enfraquecimento das ligações do anel de forma mais evidente, como observado na Figura 80. As protonações mais estáveis (Esquema 3), que ocorreram na carbonila, estruturas 19_P1 e 19_P3, ocasionaram uma diminuição na densidade eletrônica no BCP das ligações C₁-O₁ e C₄-O₂ e um aumento na da ligação C₁-O₂. O enfraquecimento da ligação C₄-O₂ pode indicar que essas protonações gerariam 44 u como fragmento neutro (eliminação de CO₂), o qual ocorreria pela abertura do anel lactônico, assim como já discutido no Esquema 8. Para o íon 19_P2, houve o fortalecimento da ligação C₁-O₁ e um enfraquecimento das ligações C₁-O₂ e C₄-O₂, o que poderia facilitar a eliminação de CO e H₂O pela ruptura dessas ligações.

Figura 81. Gráficos moleculares para 19 neutra e suas formas desprotonadas 19_dp1, 19_dp2 e 19_dp3, respectivamente. Pontos críticos de ligação (BCPs), em laranja. Os pontos amarelos são pontos críticos de anel (RCPs).

Figura 82. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) no BCP pelas ligações para o composto 19 neutra com suas formas desprotonadas 19_dp1, 19_dp2 e 19_dp3. Calculada no modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Como observações gerais para as desprotonações, analisadas pela Figura 82, pode-se notar que as desprotonações no anel aromático, rotuladas como 19_dp1 e 19_dp2 (Figura 81), não produziram modificações interessantes na densidade eletrônica dos BCPs das ligações do núcleo lactônico. Suas maiores contribuições se deram nos substituintes, o que era esperado devido à ressonância neste sistema. Estas ocasionaram diminuições da densidade eletrônica nos BCPs do anel aromático onde ocorreu a desprotonação e, também, um aumento na densidade eletrônica no BCP da ligação onde houve a abstração do próton. Assim, um aumento ocorreu na ligação C₆'-O₃ para 19_dp1 e na ligação C₆''-O₄ para 19_dp2. Deste modo, fragmentos de anel aromático poderão ser comumente observados nestes casos.

A desprotonação na hidroxila β-substituída, íon 19_dp2, foi a desprotonação no substituinte que ocasionou mais mudanças nas densidades eletrônicas quando comparado com a molécula neutra, onde notou-se que houve um enfraquecimento nas ligações C₁-O₁ e C₄-O₂, o que poderia justificar possíveis fragmentos característicos da abertura do anel lactônico.

Para o íon 19_dp3, desprotonação no hidrogênio α-carbonílico (Figura 81), as observações foram similares ao que se observou para as demais butirolactona estudadas até então (Esquema 9), onde há uma diminuição da densidade eletrônica no BCP da ligação O₁-C₁ e O₂-C₁ e um aumento em C₁-C₂, Figura 82, o que pode indicar um possível equilíbrio ceto-

enólico. Houve, também, o fortalecimento da ligação O₂-C₄, o que conduziria ao surgimento do fragmento neutro CO₂ nos espectros de massas em modo negativo.

Essas observações serão utilizadas para compreender melhor o comportamento desse composto em estudos de espectrometria de massas.

Esquema 11. Principais íons-fragmentos observados em IES-EM/EM para a enterolactona (19) em modo positivo e negativo.^{173,174}

Com o objetivo de compreender o mecanismo da dissociação induzida por colisão de derivados de butirolactona, buscou-se seus espectros de massas na literatura. Dentre eles, os dados para a enterolactona (19) estão disponibilizados nos modos positivo e negativo, ambos disponíveis no *MassBank of North America* (MoNA).^{173,174} Os principais íons-fragmentos que foram observados nos espectros de massas IES-EM/EM em modo positivo e negativo estão resumidos no Esquema 11. Neste esquema, as letras ao lado dos íons-produtos foram adicionadas para facilitar a discussão que se segue sobre os mecanismos de fragmentação.^{173–}

175

Os dados experimentais disponibilizados no MoNa estão em concordância com os espectros *in silico* obtidos pelo *software* CFM-ID (*Competitive Fragmentation Modeling-ID*), com algumas variações encontradas para as intensidades dos íons-fragmentos.^{176,177} O interessante desta ferramenta é que, além das previsões dos espectros de massas para ionização por eletrospray, estão disponíveis algumas possíveis estruturas para os íons-fragmentos, o que podem auxiliar, ainda mais, nas propostas para os possíveis mecanismos de fragmentação.

Pela observação do Esquema 11, o íon *m/z* 107 (C) é importante, sobretudo, devido à sua alta intensidade relativa e à sua ocorrência em ambos os espectros em modo positivo e

negativo. Uma possível estrutura para este íon são os fragmentos provenientes dos substituintes aromáticos. Os íons de m/z 107, m/z 133 e m/z 145 são os mais comumente observados nos espectros de massas de eletrospray (IES-EM/EM), tanto no modo negativo, quanto no positivo, sendo, portanto, proveniente de um mecanismo similar à ambos.^{173,174}

Em modo negativo, Esquema 11, o íon m/z 253 (A) pode ser gerado devido a eliminação de CO₂, o que está em concordância com as análises realizadas pelos estudos de QTAIM, Figura 82. De modo semelhante, Eklund, et al. (2008)¹⁷⁵ discute a tendência de algumas lignanas butirolactonas, dentre estas a enterolactona, de perderem facilmente o CO₂, através da contração do anel lactônico, quando ionizadas em modo negativo.¹⁷⁵

Como as formas desprotonadas possuem os valores de acidez próximos, Esquema 10, com uma diferença de aproximadamente 16,14 kcal mol⁻¹, pode-se sugerir que esses íons ocorram simultaneamente, ou seja, a ativação colisional pode ser responsável por suprimir a demanda necessária de energia para gerar as demais formas desprotonadas, e os fragmentos sejam de vários mecanismos distintos.

Considerando os íons-fragmentos observados nos espectros de massas no modo positivo, Esquema 11, o íon de m/z 281 (D) é formado pela eliminação de 18 u, que se deve pela eliminação de uma molécula de H₂O. Por sua vez, o íon-produto de m/z 263 pode ser atribuído a uma segunda eliminação de água, a qual ocorreria através da abertura do anel lactônico ou pela fragmentação distante da carga. Segundo o estudo da topologia da densidade eletrônica pelo método QTAIM, a protonação mais estável, 19_P1, (Esquema 3), facilita a eliminação de CO₂ devido ao enfraquecimento da ligação C₄-O₂, a qual não foi observada nos espectros experimentais, Esquema 11. Assim, a migração do próton para a espécie 19_P2 deve acontecer, visto que esta foi a única protonação que enfraqueceu a ligação C₁-O₂, Figura 80, a qual é necessária para a abertura do anel lactônico capaz de gerar os produtos CO e H₂O.

Os Esquemas 12 e 13 sintetizam possíveis vias de fragmentação propostas, gerando os principais íons-produtos discutidos até o momento.

Esquema 12. Esquema geral de fragmentação para a enterolactona em modo negativo [19-H]⁻. Os valores em **negritos** são referentes as energias de Gibbs relativas, em *itálico* são as entalpias relativas e em sublinhado estão as energias eletrônicas mais a correção de ponto zero (E+ZPE), em 298 K, kcal mol⁻¹, calculadas no nível B3LYP /6-31+G(d,p).

De forma geral, nota-se através do Esquema 12 que as energias para a formação dos íons-fragmentos se demonstram baixas na maioria das vias de dissociação, isto quer dizer que os produtos analisados deverão ser intensos nos espectros de massas quando em modo negativo.

A dissociação distante da carga pela formação do íon m/z 253 (A2), eliminação de CO₂, deverá ocorrer pela fragmentação direta da desprotonada mais estável, que gera inicialmente um anel de 3 membros e depois se estabelece como uma estrutura complexa com a interação dos dois substituintes aromáticos. Esta eliminação obteve a menor energia dentre todas, seu valor da energia de Gibbs foi de -16 kcal mol⁻¹, Esquema 12.

O íon m/z 189, proposto pela eliminação neutra de 108 u, é bastante favorável, tanta pela migração do próton (B1 e B3) quanto pela eliminação direta da desprotonada mais estável (B2), sendo esta via a de menor energia, Esquema 12. O íon m/z 107, por sua vez, demonstra-se viável para os caminhos de eliminação de C1 e C2, onde o produto é gerado pela dissociação das espécies desprotonadas nas hidroxilas dos anéis aromáticos. Por outro lado, a desprotonação no hidrogênio α -carbonílico não deverá gerar os fragmentos m/z 107 e nem m/z 253, pois suas vias possuem energias mais elevadas.

Em modo positivo, Esquema 13, o fragmento m/z 281, que se deve a eliminação de H₂O, demonstra-se mais viável através da abertura do anel lactônico com a posterior eliminação de água (íon D2) – neste um novo anel de 5 membros foi gerado. Esta primeira eliminação de H₂O foi a qual obteve menor energia dentre as vias estudadas, sendo assim o íon produto m/z 281 poderá ser visto com bastante intensidade nos espectros de massas nestas condições.

Para a formação do íon m/z 107, duas vias de eliminação são prováveis, Esquema 13, sendo uma pela abertura do anel lactônico (íon C3) e outra pela eliminação da espécie protonada mais estável (íon C1). A formação do íon C1 seria aquela de mais provável ocorrência, pois possui energia relativa inferior à via para a formação do íon C3. Como a formação do íon m/z 107 requer maior energia do que a eliminação de água, esta fragmentação deverá ocorrer em maior proporção em altas energias.

5 Conclusões

O teste do modelo computacional definiu que, dentre os modelos estudados, o modelo M06-2X/def2-TZVP seria o mais adequado para os cálculos das propriedades termoquímicas de derivados de butirolactona e butenolidos. Porém, no decorrer das discussões, notou-se que o modelo B3LYP/6-31+G(d,p), de menor custo computacional, se adequa as principais exigências, como na obtenção dos valores das propriedades termoquímicas e termodinâmicas, onde seus resultados foram próximos aos obtidos pelo modelo M06-2X/def2-TZVP, e na geometria de equilíbrio, em que a única variação brusca quando comparada com o modelo M06-2X/def2-TZVP ocorreu para a espécie protonada 5_P2, em que o estudo de QTAIM funcionou como um auxiliador na análise das forças de ligações de forma eficiente.

Os estudos dos parâmetros de reatividade para 22 moléculas derivadas de butirolactonas indicou a tendência da protonação na carbonila do anel lactônico. Contudo, notou-se a influência dos substituintes nos sítios de reatividade, como aconteceu, por exemplo, com a molécula 21, que apresenta a carbonila substituída em β como principal sítio de protonação. As análises das cargas atômicas, HOMO e índices de Fukui demonstraram não serem bons descritores de reatividade e seus resultados foram inconclusivos. Por outro lado, os MEPs sugerem os sítios de reatividade em concordância com aqueles obtidos pelos cálculos da AP e BG. Para a série estudada, a energia de ionização quase não varia, o que sugere que a facilidade em se oxidar não varia muito conforme a mudança estrutural. E as afinidades eletrônicas possuem baixos valores, demonstrando baixa estabilidade ao formar ânion ($M^{\bullet-}$).

As análises por espectrometria de massas em modo positivo deverão resultar em informações mais interessantes para o conjunto de moléculas estudadas dado que, além dos valores de acidez serem em torno de $100 \text{ kcal mol}^{-1}$ maior do que para os valores de AP, quando se analisou as forças intermoleculares pelo método QTAIM, a protonação foi o evento que mais influenciou nas variações da densidade eletrônica do anel lactônico e, em alguns casos, foi possível caracterizar a abertura do anel. Observou-se a possibilidade de abertura do anel lactônico pelo rompimento das ligações vizinhas ao átomo de oxigênio lactônico, o que auxiliou na indicação de quais íons poderiam ser observados em estudos de espectrometria de massas.

Os processos de cationização, por sua vez, se mostram viáveis para o estudo das moléculas em questão, visto que os valores das afinidades catiônicas são, em média, $100 \text{ kcal mol}^{-1}$ menor do que para os valores de AP e BG, o que indica que os processos de cationização podem ser importantes, sobretudo, na caracterização dessas moléculas em espectrometria de massas com ionização por eletrospray.

As análises da densidade eletrônica pelo método QTAIM auxiliaram na compreensão das forças de ligações, permitindo identificar possíveis tendências de rompimento de ligações características após os processos químicos inerentes aos estudos em IES-EM. A tendência das moléculas em fragmentar-se e informações estruturais relevantes em análises de elucidações estruturais puderam ser racionalizadas pelo método QTAIM, que indicou possíveis sítios de eliminação de CO, CO₂ e H₂O, produtos recorrentes na espectrometria de massas para derivados de lactonas. Apesar da eliminação destes serem corriqueiramente observadas em estudo de espectrometria de massas de lactonas, notou-se que em alguns casos, como ocorreu no processo de oxidação, a eliminação de íons produtos característicos dos substituintes, como, por exemplo, benzílico e tropílio podem ser mais habituais.

Ao final, aplicou-se a química computacional para realizar o estudo do mecanismo de fragmentação para a enterolactona em IES. Algumas possíveis vias de fragmentação foram calculadas e certas considerações puderam ser realizadas, como a indicação que a eliminação de H₂O em modo positivo deve ocorrer pela abertura do anel lactônico e que o íon m/z 107 deve resultar em um íon com maior intensidade relativa nos espectros de massas de maior energia de colisão. Além disso, em modo negativo o íon m/z 253, proposto pela eliminação de CO₂, deve ser observado nos espectros de massas com grande intensidade devido à baixa energia relativa de sua via de formação. Assim, pode-se concluir que a química computacional pode atuar como uma ferramenta passível de prever alguns íons e comportamentos característicos nos espectros de massas.

6 Referências

1. LOPES, N. P. *et al.* Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: an important tool for the structural elucidation and characterization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, [s. l.], v. 33, n. 3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/C5NP00073D>
2. DONOVAN, T.; BRODBELT, J. Characterization of the dissociation behavior of gas-phase protonated and methylated lactones. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 47–59, 1992. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/1044-0305\(92\)85018-F](https://doi.org/10.1016/1044-0305(92)85018-F)
3. POPOVA, M. *et al.* A preliminary study of chemical profiles of honey, cerumen, and propolis of the african stingless bee *meliponula ferruginea*. **Foods**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 997, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods10050997>
4. SHUKLA, V. *et al.* Large scale purification and characterization of A21 deamidated variant-most prominent post translational modification (PTM) for insulins which is also widely observed in insulins pharmaceutical manufacturing and storage. **Protein Expression and Purification**, [s. l.], v. 185, n. 2, p. 105895, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2021.105895>
5. VESSECCHI, R. *et al.* Aplicação da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas. **Química Nova**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 840–853, 2008.
6. TOMER, K. B. Separations combined with mass spectrometry. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 297–328, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr990091m>
7. FORCISI, S. *et al.* Liquid chromatography-mass spectrometry in metabolomics research: Mass analyzers in ultra high-pressure liquid chromatography coupling. **Journal of Chromatography A**, [s. l.], v. 1292, p. 51–65, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.04.017>
8. FENN, J. B. **Nobel Lecture**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2002/fenn/lecture/>. Acesso em: 24 jun. 2021.
9. FENN, J. B. Electrospray wings for molecular elephants (Nobel lecture). **Angewandte Chemie - International Edition**, [s. l.], v. 42, n. 33, p. 3871–3894, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/anie.200300605>
10. MANN, M. The ever expanding scope of electrospray mass spectrometry—a 30 year journey. **Nature Communications**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 10–12, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11747-z>
11. SAINT-MARCOUX, F.; LACHÂTRE, G.; MARQUET, P. Evaluation of an improved general unknown screening procedure using liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry by comparison with gas chromatography and high-performance liquid-chromatography--diode array detection. **Journal of the American Society for Mass**

- Spectrometry**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 14–22, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1044-0305\(02\)00801-2](https://doi.org/10.1016/S1044-0305(02)00801-2)
12. MOREIRA, F. L.; MARQUES, L. M. M; LOPES, N. P.; OLIVEIRA, A. R. M. *In vitro* metabolism studies of natural products are crucial in the early development of medicines. **Phytochemistry Reviews**, [s. l.], p. 1–19, 2016.
 13. CROTTI, A. E. M. *et al.* Espectrometria de massas com ionização por “electrospray”: processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. **Química Nova**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 287–292, 2006.
 14. BLADES, A. T; IKONOMOU, M. G; KEBARLE, P. Mechanism electrospray mass spectrometry. electrospray as an electrolysis cell. **Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 2114, n. 30, p. 2109–2114, 1991.
 15. VESSECCHI, R. Reatividade e mecanismo de fragmentação: O papel da química computacional nos estudos de espectrometria de massas com ionização por eletrospray. **QComp**, [s. l.], v. 3, p. 6–8, 2020.
 16. CARDONA, A. L *et al.* Tropospheric degradation of propanethiol initiated by Cl radicals: kinetics, mechanism and computational studies. **Chemical Physics Letters**, [s. l.], p. 1–28, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.03.032>
 17. CARDONA, W.; GUERRA, D.; RESTREPO, A. Reactivity of δ -substituted α , β -unsaturated cyclic lactones with antileishmanial activity. **Molecular Simulation**. Taylor & Francis, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08927022.2013.822077>
 18. PREVIDI, D. *et al.* Stereochemical assignment of four diastereoisomers of a maculalactone derivative by computational NMR calculations. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1178, p. 467–478, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.10.064>
 19. ROLLAND, A. D; PRELL, J. S. Trends in analytical chemistry computational insights into compaction of gas-phase protein and protein complex ions in native ion mobility-mass spectrometry. **Trends in Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 116, p. 282–291, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.023>
 20. DÁVALOS, J. Z. *et al.* Thermochemical and structural studies of gallic and ellagic acids. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, [s. l.], v. 129, p. 108–113, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.09.027>
 21. GUARATINI, T. *et al.* Gas-phase dissociation study of erythrinian alkaloids by electrospray ionization mass spectrometry and computational methods. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 52, n. 9, p. 571–579, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.3962>
 22. DEAKYNE, C. A. Proton affinities and gas-phase basicities: Theoretical methods and structural effects. **International Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 227, n. 3, p. 601–616, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1387-3806\(03\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S1387-3806(03)00094-0)

23. CAUTEREELS, J. *et al.* Quantum chemical mass spectrometry: ab initio prediction of electron ionization mass spectra and identification of new fragmentation pathways. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 51, n. 8, p. 602–614, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.3791>
24. DIAS, H. J. *et al.* Electrospray ionization tandem mass spectrometry of deprotonated dihydrobenzofuran neolignans. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 1–16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.8990>
25. VESSECCHI, R. *et al.* Understanding the fragmentation mechanisms of methoxy-, mesyl-, and tosyl-lapachol derivatives by computational chemistry and mass spectrometry analysis. **International Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 418, p. 92–100, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2016.11.012>
26. NICOLÁS-VAZQUEZ, I. *et al.* Role of lactone ring in structural , electronic , and reactivity properties of aflatoxin B1 : A theoretical study. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, [s. l.], p. 393–406, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00244-010-9501-x>
27. INFANTES, L. *et al.* Substituent effects on enthalpies of formation of nitrogen heterocycles: 2-substituted benzimidazoles and related compounds. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 110, n. 7, p. 2535–2544, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp055954w>
28. VESSECCHI, R. *et al.* Application of the atoms in molecules theory and computational chemistry in mass spectrometry analysis of 1,4-naphthoquinone derivatives. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 115, n. 45, p. 12780–12788, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp203912d>
29. BADER, R. F.W. Atoms in molecules — A quantum theory. [S. l.]: Clarendon Press, Oxford, 1990. ISSN 01661280. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(96\)90925-2](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(96)90925-2)
30. KRISYUK, V. V. *et al.* Volatile heterobimetallic complexes from PdII and CuII β -diketonates: structure, magnetic anisotropy, and thermal properties related to the chemical vapor deposition of Cu-Pd thin films. **ChemPlusChem**, [s. l.], v. 80, n. 9, p. 1457–1464, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cplu.201500050>
31. VALLEJO NARVÁEZ, W. E.; ROCHA-RINZA, T. Electronic structure and noncovalent interactions within ion-radical complexes of N-(2-furylmethyl)aniline molecular ions. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 119, n. 10, p. 2098–2110, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp512355j>
32. OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A Topologia molecular QTAIM e a descrição mecânico-quântica de ligações de hidrogênio. **Química Nova**, [s. l.], v. 33, n. 5, p. 1155–1162, 2010.
33. WANG, S. *et al.* Predicting *in silico* electron ionization mass spectra using quantum chemistry. **Journal of Cheminformatics**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–11, 2020. Disponível em:

em: <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00470-3>

34. CARRÀ, A.; SPEZIA, R. In silico tandem mass spectrometer: an analytical and fundamental tool . **Chemistry–Methods**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 123–130, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmt.202000071>
35. WANG, M. *et al.* Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature Biotechnology**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 828–837, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt.3597>
36. CARRÀ, A. *et al.* Fragmentation spectra prediction and DNA adducts structural determination. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 30, n. 12, p. 2771–2784, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13361-019-02348-7>
37. CAUTEREELS, J.; BLOCKHUYS, F. Quantum chemical mass spectrometry: verification and extension of the mobile proton model for histidine. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 1227–1235, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13361-017-1636-9>
38. BORGES, R. M. *et al.* Quantum chemistry calculations for metabolomics. **Chemical Reviews**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00901>
39. WRIGHT, P. *et al.* Using density functional theory to rationalise the mass spectral fragmentation of maraviroc and its metabolites. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], p. 1025–1031, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm>
40. WRIGHT, P. A.; ALEX, A.; PULLEN, F. Predicting collision-induced dissociation spectra: Semi-empirical calculations as a rapid and effective tool in software-aided mass spectral interpretation. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 1127–1143, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.6870>
41. CLAIRE, P. De S.; HASE, W. L. Thresholds for the collision-induced dissociation of clusters by rare gas impact. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 3654, n. 95, p. 8190–8196, 1996.
42. BAUER, C. A.; GRIMME, S. How to compute electron ionization mass spectra from first principles. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 120, n. 21, p. 3755–3766, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b02907>
43. TSUGAWA, H. *et al.* A cheminformatics approach to characterize metabolomes in stable-isotope-labeled organisms. **Nature Methods**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 295–298, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0358-2>
44. KANG, K. B. *et al.* Comprehensive mass spectrometry-guided phenotyping of plant specialized metabolites reveals metabolic diversity in the cosmopolitan plant family Rhamnaceae. **Plant Journal**, [s. l.], v. 98, n. 6, p. 1134–1144, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tpj.14292>
45. LABUDA, I. Flavor Compounds. *In*: Encyclopedia Of Microbiology. [S. l.]: Elsevier,

2009. p. 305–320. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00148-6>
46. JANECKI, T. Natural lactones and lactams: synthesis, occurrence and biological activity. **Wiley Online books**. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2013.
 47. PINATTO-BOTELHO, M. F. *et al.* Microwave-assisted synthesis and antileishmanial activity of 3-methoxycarbonyl- γ -butyrolactone derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 1331–1337, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140113>
 48. RODERICK, W. R. Naturally occurring oxygen ring compounds (Dean, F. M.). **Journal of Chemical Education**, [s. l.], v. 41, n. 9, p. 519, 1964. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ed041p519.3>
 49. DONATE, P. M. *et al.* Asymmetric synthesis of γ -butyrolactones by enantioselective hydrogenation of butenolides. **Tetrahedron Asymmetry**, [s. l.], 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.08.031>
 50. DUFFY, R. J. *et al.* Asymmetric synthesis, structure, and reactivity of unexpectedly stable spiroepoxy- β -lactones including facile conversion to tetronic acids: Application to (+)-Maculalactone A. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 4772–4781, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
 51. SEITZ, M.; REISER, O. Synthetic approaches towards structurally diverse γ -butyrolactone natural-product-like compounds. **Current Opinion in Chemical Biology**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 285–292, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.03.005>
 52. ALBRECHT, Ł; ALBRECHT, A; JANECKI, T. α -Alkylidene- γ - and δ -Lactones and Lactams. In: Natural Lactones And Lactams. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 147–192. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9783527666911.ch4>
 53. PREVIDI, D.; ROSA, M. E.; DONATE, P. M. Fast and efficient synthesis of maculalactone derivatives via the microwave technique. **Current Microwave Chemistry**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 229–237, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/2213335604666170616122835>
 54. LU, L. *et al.* Pharmacopigenetics of chinese herbal components in cancer. In: Pharmacopigenetics. [S. l.]: Elsevier Inc., p 859-869, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813939-4.00035-8>
 55. AMOAH, S. K.S. *et al.* Inhibitory effect of sesquiterpene lactones and the sesquiterpene alcohol aromadendrane-4 β ,10 α -diol on memory impairment in a mouse model of Alzheimer. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 769, p. 195–202, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.018>
 56. MALI, A. V. *et al.* Anticancer and antimetastatic potential of enterolactone: Clinical, preclinical and mechanistic perspectives. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 852, n. February, p. 107–124, 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.022>

57. THOMSON, B. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in food. *In: Endocrine-Disrupting Chemicals In Food*. [S. l.]: Elsevier, 2009. p. 211–258. Disponível em: <https://doi.org/10.1533/9781845695743.3.211>
58. CAZAR, M. E.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; ASTUDILLO, L. Antimicrobial butyrolactone I derivatives from the Ecuadorian soil fungus *Aspergillus terreus* Thorn. var *terreus*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, [s. l.], v. 21, n. 6–7, p. 1067–1075, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-004-8150-5>
59. VARDANYAN, R.S.; HRUBY, V.J. Chapter 21. Diuretics. *In: Synthesis Of Essential Drugs*. 2215 Constitution Avenue, NW Washington, DC 20037-2985: Elsevier Science, 2006. p. 277–293. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-044452166-8/50021-2>
60. LEFTHERIS, K.; ZHENG, Y.; LALA, D. S. Recent advances in mineralocorticoid receptor antagonists. 1. ed. **Annual Reports in Medicinal Chemistry**. [S. l.]: Elsevier Inc., v. 46, p. 89-102, 2011. ISSN 00657743. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00021-7>
61. JALIAN, H.R.; TAKAHASHI, S.; KIM, J. Overview of dermatological diseases. *In: Comprehensive Medicinal Chemistry II*. [S. l.]: Elsevier, 2007. v. 7, p. 935–955. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B0-08-045044-X/00235-2>
62. CSUK, R. *et al.* Synthesis and biological evaluation of antitumor-active γ -butyrolactone substituted betulin derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 2549–2558, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.02.042>
63. BADER, S. L.; LUESCHER, M. U.; GADEMANN, K. Synthesis of maculalactone A and derivatives for environmental fate tracking studies. **Organic and Biomolecular Chemistry**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 199–206, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c4ob02042a>
64. DIAS, H. J. *et al.* Differentiation between 3,4- and 4,15-epoxyeudesmanolides by electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, [s. l.], v. 2017, p. 1–9, 2017.
65. CROTTI, A. E. M. *et al.* Gas-phase fragmentation of γ -lactone derivatives by electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], n. 44, p. 1733–1741, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.1682>
66. CROTTI, A. E. M. *et al.* The fragmentation mechanism of five-membered lactones by electrospray ionisation tandem mass spectrometry &. **International Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 232, p. 271–276, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2004.02.009>
67. KEBARLE, P.; TANG, L. From ions in solution to ions in the gas phase the mechanism of electrospray mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 65, n. 22, p. 972–986, 1993

68. YIN, W.; MA, Y.; ZHAO, Y. The fragmentation mechanism of β -(N-alkyl/arylamino)- α,β -unsaturated carboxylates under electrospray ionization conditions. **Amino Acids**, [s. l.], 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0259-4>
69. BOUCHOUX, G. *et al.* Structural effects on the intrinsic basicities of alpha,beta-unsaturated lactones and ketones. **The Journal of organic chemistry**, [s. l.], v. 62, n. 24, p. 8439–8448, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jo971211y>
70. NAGAVENI, V. *et al.* Gas-phase basicity and proton affinity measurements of Alzheimer's disease drugs by the extended kinetic method and a theoretical investigation. **European Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 388–399, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1469066720971449>
71. ERVIN, K. M. Experimental techniques in gas-phase ion thermochemistry. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 391–444, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr9900811>
72. <<http://webbook.nist.gov>> **NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://doi.org/10.18434/T4D303>.
73. BORDEJÉ, M. C. *et al.* Cyclization effects on the gas-phase basicities of esters and ethers. an experimental and mo study. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 115, n. 16, p. 7389–7396, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00069a042>
74. ASENSIO, G.; MIRANDA, M. A.; SABATER, M. J.; PEREZ-PRIETO, J.; SIMON-FUENTES, A.; MELLO, R. C₅H₇O₂⁺ Ions: the correlation between their thermochemistry in acidic solution and their chemistry in the gas phase. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 964–968, 2000.
75. HUNTER, E. P. L.; LIAS, S. G. Evaluated gas-phase basicities and proton affinities of molecules: an update. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, v. 27, n 3, p 413-656, 1998.
76. VESSECCHI, R. A utilização da química computacional em processos químicos relacionados à ionização por electrospray 2009. 295 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
77. BARBIERI, J. G. Influência do substituinte na fragmentação de duas gama-lactonas: um estudo computacional. In: , 2018a. **26º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP - SIICUSP**. [S. l.: s. n.], 2018.
78. SARTORI, L. R. *et al.* A systematic investigation of the fragmentation pattern of two furanoheliangolide C-8 stereoisomers using electrospray ionization mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 723–730, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.6839>
79. VESSECCHI, R.; GALEMBECK, S. E. Evaluation of the enthalpy of formation, proton affinity, and gas-phase basicity of γ -butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic

- reactions. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 112, n. 17, p. 4060–4066, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp800427q>
80. ZAMIR, L.; SKYTTE JENSEN, B.; LARSEN, E. An investigation of tautomeric equilibria by means of mass spectrometry. **Organic Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 2, p. 49–61, 1969. Disponível em: <https://doi.org/10.7748/en2000.05.8.2.18.c1319>
 81. ALLEGRETTI, P. E. *et al.* Tautomerism of lactones and related compounds. Mass spectrometric data and theoretical calculations. **Arkivoc**, [s. l.], n. 10, p. 24–31, 2003.
 82. CROWE, D. *et al.* Conformational studies of Gram-negative bacterial quorum sensing 3-oxo N-acyl homoserine lactone molecules. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 25, n. 16, p. 4285–4296, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.006>
 83. CROTTI, A. E. M.; LOPES, J. L. C.; LOPES, N. P. Triple quadrupole tandem mass spectrometry of sesquiterpene lactones: A study of goyazensolide and its congeners. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 1030–1034, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.877>
 84. DIAS, H. J. *et al.* Fragmentation of 2-arylbenzofuran derivatives by electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 52, n. 12, p. 809–816, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.4024>
 85. BARBIERI, J. G. Mecanismos de fragmentação para α -acilo-gama-lactonas: termoquímica computacional e estudos de espectrometria de massas. In: **4ª escola de química computacional**. [S. l.: s. n.], 2018. p. 27.
 86. VIVEKANANDA, S. *et al.* Lactone enols are stable in the gas phase but highly unstable in solution. **Journal American Chemical Society**, [s. l.], p. 13282–13289, 2002.
 87. BOUCHOUX, G. Gas-phase basicities of polyfunctional molecules. **Mass Spectrometry Reviews**, [s. l.], n. 26, p. 775–835, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mas>
 88. BARBIERI, J. G. Estudo computacional do sítio de protonação em fase gasosa de lactonas substituídas. In: **25º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP - SIICUSP**. [S. l.: s. n.], 2017
 89. NEESE, F. “The ORCA program system”. **Wiley interdisciplinary Reviews-Computational Molecular Science**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 73–78, 2012.
 90. FRISCH, M. J. *et al.* **GAUSSIAN 03**. Versão Revision C.02. [S. l.]: Gaussian, Inc., Wallingford CT., 2004.
 91. CURTISS, L. A. *et al.* Gaussian2 theory for molecular energies of first and second row compounds. **Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 94, n. 11, p. 7221–7230, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.460205>
 92. CURTISS, L. A. *et al.* Gaussian2 theory using reduced Møller – Plesset orders. **Journal**

- of **Chemical Education**, [s. l.], v. 98, n. 2, p. 1293–1298, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.464297>
93. CURTISS, L. A.; RAGHAVACHARI, K. Gaussian-3 and related methods for accurate thermochemistry. **Theoretical Chemistry Accounts**, [s. l.], v. 108, n. 2, p. 61–70, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00214-002-0355-9>
 94. BECKE, A D. Thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
 95. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
 96. GRIMME, S. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation. **Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 124, n. 3, p. 1–16, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.2148954>
 97. CHEN, J. L. *et al.* The MC-DFT approach to the M06-2X, B2K-PLYP, and B2T-PLYP functionals. **Chemical Physics Letters**, [s. l.], v. 468, n. 4–6, p. 307–312, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.12.030>
 98. CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 128, n. 8, p. 1–15, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.2834918>
 99. ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, [s. l.], v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
 100. CLARK, T. *et al.* Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 294–301, 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.540040303>
 101. FRISCH, M. J.; POPLE, J. A.; BINKLEY, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 80, n. 7, p. 3265–3269, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.447079>
 102. WOON, D. E.; DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. **The Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 98, n. 2, p. 1358–1371, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.464303>
 103. KENDALL, R. A; DUNNING, T. H; HARRISON, R. J. Electron affinities of the first row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 96, n. 9, p. 6796–6806, 1992. Disponível em:

<https://doi.org/10.1063/1.462569>

104. PONOMAREV, D A; TAKHISTOV, V. V. What are Isodesmic Reactions ? **Journal of Chemical Education**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 201–203, 1997.
105. YANAI, T; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, [s. l.], v. 393, n. 1–3, p. 51–57, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>
106. FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09**. [S. l.]: Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
107. SINGH, U. C.; KOLLMAN, P. A. An approach to computing electrostatic charges for molecules. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 129–145, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.540050204>
108. REED, A.E.; CURTISS, L.A.; WEINHOLD, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 88, p. 899–926, 1988.
109. REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 83, n. 2, p. 735–746, 1985. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.449486>
110. CIOŚŁOWSKI, J. *et al.* Application of the GAPT population analysis to some organic molecules and transition structures. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 112, n. 11, p. 4183–4186, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja00167a012>
111. DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Química Nova**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 107–108, 1995.
112. RANGE, K. *et al.* Benchmark calculations of proton affinities and gas-phase basicities of molecules important in the study of biological phosphoryl transfer. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [s. l.], v. 7, n. 16, p. 3070, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b504941e>
113. GHIAMI-SHOMAMI, A. *et al.* Computational studies of acidities of some hydroxycoumarins. **Computational and Theoretical Chemistry**, [s. l.], v. 1190, n. August, p. 113008, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.113008>
114. PETRIE, S. An improved theoretical sodium cation affinity scale? **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 105, n. 43, p. 9931–9938, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp012291j>
115. TAKAHATA, Y.; CHONG, D. P. Density-functional calculations of molecular electron affinities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 354–358, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-50531999000500003>

116. ELECTRON AFFINITY, EEA. *In*: IUPAC Compendium Of Chemical Terminology. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 2008. v. 1077, p. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1351/goldbook.E01977>
117. ZHANG, G.; MUSGRAVE, C. B. Comparison of DFT methods for molecular orbital eigenvalue calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 111, n. 8, p. 1554–1561, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp061633o>
118. DA SILVA, R. R. *et al.* On the limits of highest-occupied molecular orbital driven reactions: The frontier effective-for-reaction molecular orbital concept. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 1031–1040, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp054434y>
119. LU, T; CHEN, F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], n. 5, 2012.
120. FRISCH, Æ *et al.* **GaussView**. Versão GaussView version 4.1. [S. l.]: Gaussian, Inc., 2007.
121. Zhurko, A. G. **Chemcraft**. Versão version 1.8. Ivanovo, Russia: [s. n.], 2005. Disponível em: <https://www.chemcraftprog.com>. Acesso em: 12 ago. 2021
122. CHEMDRAW. Versão 19.1.1.21. [S. l.]: Informatics, PerkinElmer, [s. d.]. Disponível em: <https://perkinelmerinformatics.com/products/research/chemdraw/>
123. RIBEIRO DA SILVA, M. A.V.; SANTOS, A. F. L. O. M.; AMARAL, L. M. P. F. A calorimetric and computational study on the thermochemistry of 2-(5H)-furanone and 2-(5H)-thiophenone. **Journal of Chemical Thermodynamics**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 564–570, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2009.11.013>
124. JIMÉNEZ, P. *et al.* Substituent and ring effects on enthalpies of formation: 2-methyl- and 2-ethylbenzimidazoles versus benzene-and imidazole-derivatives. **Molecular Physics**, [s. l.], v. 102, n. 7, p. 711–721, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00268970410001687434>
125. WHEELER, S. E. *et al.* A Hierarchy of homodesmotic reactions for thermochemistry. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 131, n. 7, p. 2547–2560, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja805843n>
126. CHAN, B.; COLLINS, E.; RAGHAVACHARI, K. Applications of isodesmic-type reactions for computational thermochemistry. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 1–18, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wcms.1501>
127. LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 657–663, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40421997000600015>
128. PENNA, T.; CORRERA, T. Técnicas avançadas para a diferenciação de isômeros por espectrometria de massas. **Química Nova**, [s. l.], v. 43, n. 8, p. 1125–1137, 2020.

Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170582>

129. MORGON, N. H. *et al.* Isomerization of the molecular ion of allyl bromide. **Journal of Physical Chemistry**, [s. l.], v. 100, n. 46, p. 18048–18056, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp9605055>
130. GIROLDO, T.; RIVEROS, J. M. Keto-Enol isomerization of gas-phase 2'-methylacetophenone molecular ions probed by high-temperature near-blackbody-induced dissociation, ion-molecule reactions, and ab initio calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 106, n. 42, p. 9930–9938, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp0205923>
131. KANIE, O. *et al.* Diastereomeric resolution directed towards chirality determination focussing on gas-phase energetics of coordinated sodium dissociation. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 6, n. March, p. 2–10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep24005>
132. AUGUSTI, D. V.; AUGUSTI, R. Análise quiral por espectrometria de massas através da utilização do método cinético. **Química Nova**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 351–357, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000200027>
133. VERGNE, M. J.; HERCULES, D. M.; LATTIMER, R. P. A developmental history of polymer mass spectrometry. **Journal of Chemical Education**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 81–90, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ed084p81>
134. VESSECCHI, R. *et al.* Generation of naphthoquinone radical anions by electrospray ionization: Solution, gas-phase, and computational chemistry studies. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 115, n. 21, p. 5453–5460, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp202322n>
135. VESSECCHI, R. *et al.* Radical ion generation processes of organic compounds in electrospray ionization mass spectrometry. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 75–87, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157019307779815910>
136. WILLIAMS, P. E. *et al.* Properties and reactivity of gaseous distonic radical ions with aryl radical sites. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 113, n. 9, p. 6949–6985, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr400121w>
137. TUREČEK, F.; JULIAN, R. R. Peptide radicals and cation radicals in the gas phase. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 113, n. 8, p. 6691–6733, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr400043s>
138. GAO, Y. *et al.* Radical reactions in the gas phase: Recent development and application in biomolecules. **Journal of Spectroscopy**, [s. l.], 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/570863>
139. GERSON, S. H. *et al.* The photoelectron spectra of some heterocyclic compounds which contain N, O, Cl and Br. **Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 421–434, 1978. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0368->

140. ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. da. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 694–699, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422010000300037>
141. GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E.; SOUZA, A. A. Cargas Atômicas em Moléculas. **Química Nova**, [s. l.], p. 148–155, 1996.
142. WIBERG, K. B.; RABLEN, Paul R. Comparison of atomic charges derived via different procedures. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 14, n. 12, p. 1504–1518, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcc.540141213>
143. HIRAO, H.; OHWADA, T. Theoretical study of reactivities in electrophilic aromatic substitution reactions: Reactive hybrid orbital analysis. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 107, n. 16, p. 2875–2881, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp0273301>
144. MULLIKEN, R. S. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. IV. bonding and antibonding in LCAO and valence-bond theories. **The Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 23, n. 12, p. 2343–2346, 1955. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.1741877>
145. MAUTNER, M. M. The proton affinity scale, and effects of ion structure and solvation. **International Journal of Mass Spectrometry**. [s. l.], v. 227, p. 525–554, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1387-3806\(03\)00100-3](https://doi.org/10.1016/S1387-3806(03)00100-3)
146. HARRISON, A. G. Energy-resolved mass spectrometry: A comparison of quadrupole cell and cone-voltage collision-induced dissociation. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 13, n. 16, p. 1663–1670, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(19990830\)13:16<1663::AID-RCM695>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(19990830)13:16<1663::AID-RCM695>3.0.CO;2-T)
147. CARROLL, T. X. *et al.* Additivity of substituent effects. Core-ionization energies and substituent effects in fluoromethylbenzenes. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 113, n. 15, p. 3481–3490, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp810612x>
148. BANERJEE, S.; MAZUMDAR, S. Electrospray ionization mass spectrometry: A technique to access the information beyond the molecular weight of the analyte. **International Journal of Analytical Chemistry**, [s. l.], p. 1–40, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/282574>
149. KANG, J.; HICK, L. A.; PRICE, W. E. A fragmentation study of isoflavones in negative electrospray ionization by MSn ion trap mass spectrometry and triple quadrupole mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 857–868, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.2897>
150. HSU, Fong Fu; TURK, J. Electrospray ionization with low-energy collisionally activated dissociation tandem mass spectrometry of glycerophospholipids: Mechanisms

- of fragmentation and structural characterization. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, [s. l.], v. 877, n. 26, p. 2673–2695, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.02.033>
151. LI, X.; DE HOFFMANN, E. Ion chemistry of deprotonated phenylthiocarbamyl-phenylalanine. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 1078–1084, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1044-0305\(97\)00154-2](https://doi.org/10.1016/S1044-0305(97)00154-2)
 152. HARVEY, D. J. Fragmentation of negative ions from carbohydrates: Part 2. Fragmentation of high-mannose N-linked glycans. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 631–646, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2005.01.005>
 153. VESSECCHI, R. *et al.* Fragmentation studies and electrospray ionization mass spectrometry of lapachol: Protonated, deprotonated and cationized species. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 24, n. 14, p. 2101–2108, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rcm.4625>
 154. ST. JOHN, P. C., *et al.* Prediction of organic homolytic bond dissociation enthalpies at near chemical accuracy with sub-second computational cost. **Nature Communications**, v. 11, p. 1–12, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16201-z>
 155. KISH, M. M; OHANESSIAN, G.; WESDEMIOTIS, C. The Na⁺ affinities of alfa-amino acids: side-chain substituent effects. **International Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 227, p. 509–524, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1387-3806\(03\)00082-4](https://doi.org/10.1016/S1387-3806(03)00082-4)
 156. LEU, W. J. *et al.* Ascleposide, a natural cardenolide, induces anticancer signaling in human castration-resistant prostatic cancer through Na⁺/K⁺-ATPase internalization and tubulin acetylation. **The Prostate**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 305–318, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pros.23944>
 157. KALTASHOV, I. A; ABZALIMOV, R. R. Do Ionic charges in ESI MS provide useful information on macromolecular structure ? **American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2008.05.018>
 158. BLANKSBY, S. J; MITCHELL, T. W. Advances in mass spectrometry for lipidomics. **Annual Review of Analytical Chemistry**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.anchem.111808.073705>
 159. SWANSON, K. D; SPENCER, S. E; GLISH, G. L. Metal cationization extractive electrospray ionization mass spectrometry of compounds containing multiple oxygens. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], p. 1030–1035, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13361-016-1546-2>
 160. FREDENHAGEN, A.; DERRIEN, C.; GASSMANN, E. An MS/MS library on an ion-trap instrument for efficient dereplication of natural products. Different fragmentation patterns for [M + H]⁺ and [M + Na]⁺ ions. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 385–391, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/np049657e>

161. ROZMAN, M. Theoretical study of the gas-phase structures of sodiated and cesiated leucine and isoleucine : zwitterionic structure disfavored in kinetic. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], n. October, p. 1357–1361, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.926>
162. LIPPING, L. *et al.* Acidity of anilines: Calculations vs experiment. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 115, n. 37, p. 10335–10344, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp204064q>
163. LEE, S. W.; KIM, H. S.; BEAUCHAMP, J. L. Salt bridge chemistry applied to gas-phase peptide sequencing: Selective fragmentation of sodiated gas-phase peptide ions adjacent to aspartic acid residues. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 120, n. 13, p. 3188–3195, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja973467r>
164. SILESS, G. E.; BUTLER, M.; CABRERA, G. M. Study of metal complexation of cardenolides with divalent metal ions by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 419, n. May, p. 44–51, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2017.04.010>
165. GROSSET, J. S.; MELANSON, J. E.; RAMALEY, L. Fragmentation pathways of cationized, saturated, short-chain triacylglycerols: Lithiated and sodiated tripropanoyl- And trihexanoylglycerol. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 34–46, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jasms.9b00046>
166. CALVO-LOSADA, S.; SÁNCHEZ, J. J. Q. Pericyclic versus pseudopericyclic reactions. What the Laplacian of the charge density, $\nabla^2\rho(r)$, has to say about it? The case of cycloaddition reactions. **Journal of Physical Chemistry A**, [s. l.], v. 112, n. 35, p. 8164–8178, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp711565g>
167. RUDROFF, F. *et al.* Comparing the stereoselective biooxidation of cyclobutanones by recombinant strains expressing bacterial baeyer - Villiger monooxygenases. **Advanced Synthesis and Catalysis**, [s. l.], v. 349, n. 8–9, p. 1436–1444, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adsc.200700072>
168. YUS, M.; TORREGROSA, R.; PASTOR, I. M. Masked ω -Lithio Ester Enolates: Synthetic Applications §. **Molecules**, [s. l.], v. 9, p. 330–348, 2004.
169. KARLSSON, S.; HALLBERG, A.; GRONOWITZ, S. Hydrozirconation of (E)-3-methoxy-1-phenyl-1-propene and (E)-3-phenyl-2-propenol. **Journal of Organometallic Chemistry**, [s. l.], v. 403, n. 1–2, p. 133–144, 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(91\)83094-K](https://doi.org/10.1016/0022-328X(91)83094-K)
170. GABRIELE, B. *et al.* Synthesis of maleic anhydrides and maleic acids by Pd-catalyzed oxidative dicarbonylation of alk-1-yne. **European Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], n. 9, p. 1722–1728, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200210706>
171. HUANG, L. *et al.* Copper-catalyzed intermolecular oxidative [3 + 2] cycloaddition between alkenes and anhydrides: A new synthetic approach to γ -lactones. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 132, n. 50, p. 17652–17654, 2010.

Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja108073k>

172. LAMANDÉ-LANGLE, S. *et al.* Synthesis and reactivity of β,γ -dihalogenated unsaturated acids: Application to the synthesis of 4-substituted 5 H -furan-2-ones. **Synthesis**, [s. l.], n. 1, p. 154–160, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258324>
173. MASSBANK OF NORTH AMERICA (MONA). [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://mona.fiehnlab.ucdavis.edu/>.
174. HORAI, H. *et al.* MassBank: a public repository for sharing mass spectral data for life sciences. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 45, n. 7, p. 703–714, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.1777>
175. EKLUND, P. C. *et al.* Identification of lignans by liquid chromatography-electrospray ionization ion-trap mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 97–107, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.1276>
176. ALLEN, F. *et al.* CFM-ID: a web server for annotation, spectrum prediction and metabolite identification from tandem mass spectra. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 42, n. W1, p. W94–W99, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gku436>. Acesso em: 10 set. 2021.
177. ALLEN, F. *et al.* Computational prediction of electron ionization mass spectra to assist in gc/ms compound identification. **Analytical Chemistry**, [s. l.], v. 88, n. 15, p. 7689–7697, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01622>

7 ANEXOS

ANEXO A - Entalpia de formação experimental em 298.15 K, em kcal mol⁻¹.³⁴

Compostos	$\Delta H_{\text{formação}}$	Referencia
Butenolido	-61,47 ± 1,6	Ribeiro da Silva, Santos, et al., 2010
Gama-butirolactona	-87,38 ± 0,11	Steele, Chirico, et al., 1989
CH ₄	-17,80 ± 0,1	Pittam e Pilcher, 1972
CH ₃ (O)CH ₃	-43,99 ± 0,12	Pilcher, Pell, et al., 1964
C ₃ H ₆ O ₂	-98,00 ±	Hall e Baldt, 1971
CH ₃ CH ₃	-20,04 ± 0,07	Pittam e Pilcher, 1972
Furano	-44,03 ± 0,17	Pell e Pilcher, 1965
CH ₃ C(O)CH ₂ CH ₃	-57,02 ± 0,20	Chao e Zwolinski, 1976
CH ₃ C(O)CHCH ₂	-27,40 ± 2,6	Guthrie, 1978
CH ₃ C(O)CH ₃	-52,23 ± 0,14	Wiberg, Crocker, et al., 1991
3-metil- fenol	-31,63 ± 0,26	Andon, Biddiscombe, et al., 1960
C ₂ H ₄	12,5 ± 0,1	Manion, 2002
C ₄ H ₁₀	-30,03 ± 0,16	Pittam e Pilcher, 1972
Pent-2-eno	-7,7 ± 0,4	Média de 7 valores*
C ₇ H ₈ (Tolueno)	11,95 ± 0,15	Prosen, Gilmont, et al., 1945
C ₈ H ₁₀	7,12 ± 0,20	Prosen, Gilmont, et al., 1945
C ₅ H ₁₀	-8,39 ± 0,20	Wiberg e Hao, 1991
C ₃ H ₈	-25,02 ± 0,12	Pittam e Pilcher, 1972
C ₃ H ₆	4,88	Furuyama, Golden, et al., 1969
C ₃ H ₅ F	-41,3	Alfassi, Golden, et al., 1973
CH ₃ F	-55,999	Chase, 1998
Ciclo-propano	12,74 ± 0,14	Knowlton e Rossini, 1949
Benzeno	19,82 ± 0,12	Prosen, Gilmont, et al., 1945
But-2-eno	-2,58 ± 0,24	Prosen, Maron, et al., 1951

* <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C646048&Units=CAL&Type=HFG>

ANEXO B – Entalpia calculada pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as espécies neutras (H_{neutra}), oxidadas (H_{oxidada}), reduzidas (H_{reduzida}), com sua consecutiva Energia do HOMO e LUMO. Valores em Hartree.

Molécula	H _{neutra}	H _{oxidada}	H _{reduzida}	E _{HOMO}	E _{LUMO}
1	-537,387446	-537,072321	-537,368567	-0,25624	-0,02435
2	-536,192614	-535,885026	-536,217379	-0,24951	-0,07211
3	-537,389096	-537,068865	-537,376245	-0,26298	-0,03560
4	-536,194863	-535,876258	-536,231682	-0,26030	-0,08641
5	-537,392760	-537,071740	-537,419324	-0,26143	-0,02932
6	-536,186591	-535,859497	-536,199805	-0,26677	-0,06517
7	-576,678155	-576,374755	-576,654848	-0,25638	-0,02694
8	-575,479220	-575,165029	-575,486083	-0,26087	-0,05352
9	-576,677515	-576,358260	-576,660748	-0,26079	-0,02882
10	-575,478623	-575,155311	-575,490374	-0,26769	-0,05813
11	-576,680482	-576,367924	-576,663981	-0,25266	-0,02147
12	-575,476419	-575,160706	-575,487416	-0,25604	-0,06423
13	-807,658423	-807,364620	-807,691769	-0,24857	-0,03041
14	-806,460057	-806,160735	-806,476253	-0,25229	-0,05968
15	-806,461088	-806,152309	-806,476123	-0,26206	-0,05554
16	-905,708307	-905,396500	-905,727723	-0,26508	-0,05999
17	-846,943344	-846,643778	-846,935049	-0,24934	-0,03064
18	-997,386089	-997,105966	-997,379194	-0,22800	-0,03126
19	-1077,924305	-1077,635913	-1077,948525	-0,24433	-0,03388
20	-1305,723368	-1305,428759	-1305,726955	-0,25373	-0,03554
21	-1076,729934	-1076,440560	-1076,748624	-0,24824	-0,05577

ANEXO C1- Cargas atômicas Mulliken, MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) para a 1.

	Mulliken	Mk	NPA	GAPT
O1	-0,43153	-0,53818	-0,56643	-0,75439
C1	0,18150	0,68441	0,82211	1,13207
C2	0,00886	0,00927	-0,37895	0,01963
C3	-0,31615	-0,10570	-0,49228	0,01226
C4	-0,05523	0,20906	-0,12631	0,48650
O2	-0,26436	-0,43119	-0,54620	-0,82181
C1''	-0,03849	-0,04265	-0,03906	0,07412
C2''	-0,25733	-0,13511	-0,22899	-0,05997
C3''	-0,12069	-0,12469	-0,23780	-0,01763
C4''	-0,10214	-0,08108	-0,24319	-0,04148
C5''	0,03719	-0,17736	-0,23547	-0,01118
C6''	-0,05176	-0,07184	-0,22463	-0,06055
H(C2)	0,16158	0,05781	0,28012	-0,01772
H(C3)	0,15679	0,04020	0,26042	-0,00270
H(C3)	0,17265	0,03974	0,25414	-0,00365
H(C4)	0,15125	0,04494	0,24454	-0,02768
H(C4)	0,14889	0,01820	0,22690	-0,05225
H(Ca)*	0,11376	0,11709	0,24083	0,02679
H(Ca)*	0,12680	0,11796	0,24748	0,02609
H(Ca)*	0,12588	0,11296	0,24765	0,03027
H(Ca)*	0,12792	0,13122	0,24857	0,02737
H(Ca)*	0,12463	0,12496	0,24654	0,03591

*(Ca)= Carbono do anel aromático

Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C2 -. Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 1.

(continua)

	Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,15374	-0,14566	-0,14970	-0,05239	-0,12471	-0,08855
C1	0,03785	0,01146	0,02466	0,20053	-0,00158	0,09948
C2	0,88142	0,18728	0,53435	-3,09675	-0,02535	-1,56105
C3	-0,03860	0,03610	-0,00125	0,48775	-0,01183	0,23796
C4	0,60655	0,04631	0,32643	-0,41394	-0,00327	-0,20860
O2	-0,21070	-0,09626	-0,15348	-0,04498	-0,04545	-0,04521
C1''	-0,48106	-0,24895	-0,36500	0,49714	0,01158	0,25436
C2''	0,63020	-0,02524	0,30248	1,51900	-0,06341	0,72779
C3''	-0,27143	-0,02444	-0,14793	-2,50222	-0,01735	-1,25979
C4''	0,22322	-0,21086	0,00618	0,34318	-0,09679	0,12320
C5''	-0,18905	-0,05468	-0,12186	-2,96457	-0,04668	-1,50563
C6''	0,29836	0,02593	0,16215	5,10371	-0,06859	2,51756
H(C2)	-0,46482	-0,08481	-0,27481	-0,00266	-0,04305	-0,02285
H(C3)	-0,26903	-0,06898	-0,16900	-0,00461	-0,04216	-0,02339
H(C3)	-0,14438	-0,04906	-0,09672	-0,01738	-0,02381	-0,02059
H(C4)	-0,28253	-0,05588	-0,16921	-0,01641	-0,04291	-0,02966
H(C4)	-0,27684	-0,05626	-0,16655	-0,00645	-0,03800	-0,02222
H(Ca)*	-0,39389	-0,03990	-0,21689	0,02594	-0,06041	-0,01724
H(Ca)*	-0,10036	-0,04473	-0,07255	-0,00851	-0,06480	-0,03665
H(Ca)*	-0,14482	-0,02260	-0,08371	-0,02038	-0,07421	-0,04730
H(Ca)*	-0,06684	-0,03988	-0,05336	-0,01829	-0,06403	-0,04116
H(Ca)*	-0,18952	-0,03890	-0,11421	-0,00772	-0,05318	-0,03045
	Fukui (NPA)			Fukui (GAPT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,05056	-0,12541	-0,08799	-0,32304	-0,15630	-0,23967
C1	-0,02274	0,00211	-0,01032	-0,23623	-0,41984	-0,32804
C2	-0,07974	0,01665	-0,03155	0,05874	0,55202	0,30538

ANEXO C2 -. Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 1.

(continuação)

	Fukui (NPA)			Fukui (GAPT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C3	-0,14549	-0,01314	-0,07932	0,10164	-0,21442	-0,05639
C4	-0,08243	0,00567	-0,03838	-0,47859	0,09776	-0,19041
O2	-0,02174	-0,05793	-0,03984	1,44221	0,04079	0,74150
C1''	-0,01245	-0,17260	-0,09253	-0,03005	0,01763	-0,00621
C2''	-0,10922	-0,04968	-0,07945	-0,13438	-0,27222	-0,20330
C3''	-0,06287	-0,02840	-0,04564	0,07563	0,29431	0,18497
C4''	-0,04315	-0,19139	-0,11727	-0,06460	-0,46345	-0,26402
C5''	-0,03048	-0,03418	-0,03233	0,16120	0,35774	0,25947
C6''	-0,04771	-0,03582	-0,04177	0,03789	-0,27429	-0,11820
H(C2)	-0,04014	-0,03114	-0,03564	-0,52365	-0,08804	-0,30585
H(C3)	-0,03635	-0,03085	-0,03360	-0,32306	-0,00439	-0,16373
H(C3)	-0,01900	-0,01485	-0,01693	-0,07096	-0,01735	-0,04415
H(C4)	-0,03485	-0,03204	-0,03345	-0,19083	-0,08056	-0,13569
H(C4)	-0,02004	-0,02675	-0,02340	0,04565	-0,06615	-0,01025
H(Ca)*	-0,02915	-0,03586	-0,03251	-0,01378	-0,05399	-0,03388
H(Ca)*	-0,03251	-0,03991	-0,03621	-0,19611	-0,06731	-0,13171
H(Ca)*	-0,03454	-0,03410	-0,03432	-0,20711	-0,07664	-0,14188
H(Ca)*	-0,02744	-0,03898	-0,03321	-0,05276	-0,06473	-0,05875
H(Ca)*	-0,01740	-0,03143	-0,02442	-0,07785	-0,04059	-0,05922

*(Ca)= Carbono do anel aromático

Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C3 - Cargas atômicas Mulliken, MK, NPA, GAPT (unidades de elétrons, u.e) para a 2.

	Mulliken	Mk	NPA	GAPT
O1	-0,49327	-0,55064	-0,57590	-0,76317
C1	0,36714	0,78302	0,79421	1,10110
C2	0,14947	-0,17199	-0,13581	0,01965
C3	0,08292	-0,22899	-0,18875	-0,06030
C4	-0,22490	0,30321	-0,14876	0,36279
O2	-0,29213	-0,46572	-0,53853	-0,71396
C1'	0,43331	0,16631	-0,08223	0,00828
C2'	-0,19980	-0,21365	-0,20531	-0,05716
C3'	-0,26866	-0,07995	-0,23907	-0,01584
C4'	-0,11573	-0,14675	-0,23373	-0,02863
C5'	-0,24078	-0,10883	-0,24308	-0,05378
C6'	-0,33803	-0,17772	-0,21518	-0,04807
H(C3)	0,14836	0,14180	0,25167	0,06149
H(C4)	0,16474	0,03882	0,25158	-0,01711
H(C4)	0,16403	0,04051	0,25139	-0,01315
H(Ca)	0,16337	0,16744	0,27264	0,09594
H(Ca)	0,13152	0,11878	0,25022	0,02880
H(Ca)	0,12752	0,13044	0,24784	0,03184
H(Ca)	0,12716	0,12126	0,24795	0,02713
H(Ca)	0,11376	0,13266	0,23885	0,03412

*(Ca)= Carbono do anel aromático

Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C4 -. Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 2.

	Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,16008	-0,10560	-0,13284	-0,10368	-0,07488	-0,08928
C1	0,12587	0,09900	0,11243	0,03586	0,02228	0,02907
C2	-0,26060	-0,05868	-0,15964	-0,06216	-0,10344	-0,08280
C3	-0,23949	-0,18111	-0,21030	-0,28921	-0,08148	-0,18534
C4	0,33379	0,12791	0,23085	-0,04361	-0,02293	-0,03327
O2	-0,14642	-0,10403	-0,12522	-0,05012	-0,04664	-0,04838
C1'	0,19179	-0,10073	0,04553	0,11023	0,01972	0,06497
C2'	-0,12944	-0,06154	-0,09549	-0,06316	-0,06581	-0,06449
C3'	-0,00643	-0,01322	-0,00982	0,01919	-0,02744	-0,00413
C4'	-0,12108	-0,23350	-0,17729	-0,09219	-0,10027	-0,09623
C5'	-0,02405	-0,01228	-0,01816	0,04487	-0,01282	0,01602
C6'	-0,08460	-0,03638	-0,06049	-0,14932	-0,05103	-0,10018
H(C3)	-0,06084	-0,01107	-0,03596	-0,05547	-0,05045	-0,05296
H(C4)	-0,15048	-0,08054	-0,11551	-0,05823	-0,05636	-0,05730
H(C4)	-0,14347	-0,07818	-0,11082	-0,05762	-0,05487	-0,05625
H(Ca)	0,00813	-0,01728	-0,00457	-0,02349	-0,04783	-0,03566
H(Ca)	-0,04131	-0,04206	-0,04169	-0,04616	-0,06230	-0,05423
H(Ca)	-0,03812	-0,01506	-0,02659	-0,05021	-0,07141	-0,06081
H(Ca)	-0,03243	-0,04282	-0,03763	-0,04504	-0,06193	-0,05349
H(Ca)	-0,02077	-0,03285	-0,02681	-0,02046	-0,05010	-0,03528
	Fukui (NPA)			Fukui (GAPT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,09578	-0,06975	-0,08277	-0,16510	-0,13063	-0,14787
C1	-0,03214	0,01439	-0,00887	0,45693	0,03503	0,24598
C2	-0,10472	-0,01768	-0,06120	-0,75096	0,46961	-0,14067
C3	-0,21975	-0,16817	-0,19396	-0,21322	-0,52399	-0,36861
C4	0,02491	0,03205	0,02848	0,23473	0,30050	0,26761
O2	-0,04578	-0,03621	-0,04100	-0,16839	-0,10043	-0,13441
C1'	-0,00186	-0,13528	-0,06857	0,56621	-0,18349	0,19136
C2'	-0,03166	-0,05407	-0,04287	-0,26468	-0,15084	-0,20776
C3'	-0,03413	-0,02498	-0,02956	0,28846	0,24439	0,26642
C4'	-0,11214	-0,17789	-0,14502	-0,42675	-0,41119	-0,41897
C5'	-0,01116	-0,02264	-0,01690	0,26034	0,22798	0,24416
C6'	-0,07174	-0,05028	-0,06101	-0,30974	-0,20881	-0,25927
H(C3)	-0,03571	-0,02346	-0,02959	-0,02668	-0,03058	-0,02863
H(C4)	-0,05479	-0,04837	-0,05158	-0,14411	-0,12430	-0,13420
H(C4)	-0,05324	-0,04602	-0,04963	-0,14804	-0,12023	-0,13413
H(Ca)	-0,01438	-0,02913	-0,02176	-0,03333	-0,04420	-0,03876
H(Ca)	-0,03034	-0,03915	-0,03475	-0,04420	-0,06919	-0,05669
H(Ca)	-0,03211	-0,03479	-0,03345	-0,03984	-0,07317	-0,05651
H(Ca)	-0,03004	-0,03906	-0,03455	-0,04767	-0,06764	-0,05766
H(Ca)	-0,01345	-0,02952	-0,02149	-0,02396	-0,03883	-0,03139

*(Ca)= Carbono do anel aromático

Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C5 - Cargas atômicas Mulliken, MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) para a 3.

	Mulliken	Mk	NPA	GAPT
O1	-0,47634	-0,55700	-0,57208	-0,84794
C1	0,39978	0,71235	0,81337	1,22899
C2	-0,24097	-0,13140	-0,56137	-0,08179
C3	-0,25641	-0,10976	-0,31643	0,09389
C4	-0,13348	0,12031	-0,10755	0,48943
O2	-0,27068	-0,40028	-0,54811	-0,84691
C1''	0,10002	0,17063	-0,04450	0,06816
C2''	-0,11193	-0,24716	-0,23884	-0,07954
C3''	-0,04757	-0,08660	-0,23520	-0,00714
C4''	-0,09536	-0,13574	-0,24351	-0,04935
C5''	-0,17948	-0,07531	-0,23532	-0,00744
C6''	-0,13233	-0,22852	-0,23010	-0,06947
H(C2)	0,18156	0,06552	0,27132	0,02618
H(C2)	0,18318	0,06536	0,28131	0,01944
H(C3)	0,14236	0,09167	0,26150	-0,03940
H(C4)	0,15708	0,06424	0,24541	-0,01518
H(C4)	0,15411	0,04431	0,22750	-0,03424
H(Ca)*	0,11887	0,16001	0,24049	0,03159
H(Ca)*	0,12970	0,11688	0,24941	0,02860
H(Ca)*	0,12862	0,12006	0,24947	0,03287
H(Ca)*	0,129911	0,117833	0,24938	0,028431
H(Ca)*	0,119347	0,122598	0,24385	0,030884

*(Ca)= Carbono do anel aromático

Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C6 -. Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 3.

	Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)			Fukui (GAPT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,15762	-0,20068	-0,17915	-0,09492	-0,16468	-0,1298	-1,33807	-0,56711	-0,95259
C1	0,066533	0,032809	0,049671	0,009778	0,020059	0,014919	1,103439	0,760484	0,931962
C2	0,230336	0,044166	0,137251	-0,05358	-0,05039	-0,05199	-0,22944	-0,05803	-0,14374
C3	-0,29725	0,108127	-0,09456	-0,01054	0,04993	0,019697	0,100888	-0,07253	0,01418
C4	0,164989	0,048542	0,106766	0,032303	-0,02463	0,003836	-0,46896	0,377316	-0,04582
O2	-0,10778	-0,10878	-0,10828	-0,0312	-0,04405	-0,03763	0,491238	-0,53728	-0,02302
C1''	0,327409	-0,17515	0,076128	-0,01872	-0,05878	-0,03875	-0,18489	0,214208	0,014658
C2''	-0,31748	-0,04992	-0,1837	-0,30385	-0,05976	-0,1818	-0,2638	-0,34378	-0,30379
C3''	0,029021	0,014277	0,021649	-0,05159	-0,03184	-0,04172	0,131878	0,476424	0,304151
C4''	-0,13738	-0,23049	-0,18394	-0,07855	-0,08942	-0,08399	-0,31132	-0,49461	-0,40297
C5''	-0,01036	-0,0122	-0,01128	-0,21117	-0,02414	-0,11765	-0,25357	0,37388	0,060154
C6''	-0,23296	-0,03132	-0,13214	0,186429	-0,04992	0,068253	0,331805	-0,4689	-0,06855
H(C2)	-0,14668	-0,04577	-0,09623	-0,01851	-0,03128	-0,0249	0,11627	-0,0717	0,022284
H(C2)	-0,09835	-0,06857	-0,08346	-0,03794	-0,04343	-0,04069	-0,03434	-0,03178	-0,03306
H(C3)	0,008214	-0,05744	-0,02461	-0,02692	-0,03864	-0,03278	-0,01899	-0,06448	-0,04174
H(C4)	-0,07976	-0,0603	-0,07003	-0,03237	-0,04415	-0,03826	0,002397	-0,11307	-0,05534
H(C4)	-0,05255	-0,03674	-0,04464	-0,00951	-0,02432	-0,01692	0,02875	-0,07968	-0,02546
H(Ca)*	-0,00347	-0,02772	-0,0156	-0,03856	-0,04867	-0,04361	-0,01494	-0,04217	-0,02855
H(Ca)*	-0,05093	-0,04621	-0,04857	-0,0511	-0,05845	-0,05477	-0,06494	-0,06289	-0,06392
H(Ca)*	-0,05368	-0,01601	-0,03484	-0,05579	-0,06883	-0,06231	-0,04427	-0,07814	-0,0612
H(Ca)*	-0,07989	-0,04329	-0,06159	-0,05575	-0,06084	-0,0583	-0,03107	-0,06672	-0,0489
H(Ca)*	-0,00036	-0,03733	-0,01884	-0,04797	-0,05375	-0,05086	-0,04807	-0,04944	-0,04875

*(Ca)= Carbono do anel aromático

Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C7- Cargas atômicas Mulliken, MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) para lactona 4.

	Mulliken	Mk	NPA	GATP
O1	-0,50281	-0,58131	-0,57186	-0,90063
C1	0,45349	0,87689	0,76536	1,36267
C2	0,10712	-0,44738	-0,32149	-0,43233
C3	-0,10728	-0,10262	0,00456	0,33302
C4	-0,23676	0,41822	-0,13780	0,32651
O2	-0,32221	-0,52047	-0,54646	-0,72119
C1''	0,64869	0,18486	-0,09172	-0,05535
C2''	-0,16283	-0,15106	-0,19598	-0,04513
C3''	-0,29372	-0,13013	-0,23806	-0,03707
C4''	-0,12987	-0,07994	-0,22532	-0,02883
C5''	-0,30510	-0,12133	-0,23841	-0,04602
C6''	-0,27524	-0,16505	-0,21189	-0,02165
H(C2)	0,14271	0,19474	0,26077	0,07935
H(C4)	0,16543	0,01142	0,25056	-0,00415
H(C4)	0,16541	0,01144	0,25056	-0,00416
H(Ca)	0,12403	0,14372	0,24724	0,04596
H(Ca)	0,13488	0,12295	0,25273	0,03412
H(Ca)	0,13346	0,11426	0,25173	0,03805
H(Ca)	0,13373	0,12793	0,25224	0,03330
H(Ca)	0,12685	0,09286	0,24323	0,04354

ANEXO C8 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^+ , nucleofílico, f_k^- , e radicalar f_k^0 para lactona 4.

(continua)

	Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,17781	-0,16142	-0,16961	-0,11929	-0,13391	-0,12660
C1	0,151002	0,122274	0,136638	0,05718	0,04629	0,05174
C2	-0,29835	-0,30048	-0,29941	-0,21848	-0,08492	-0,15170
C3	-0,18934	-0,01231	-0,10082	0,13930	0,06963	0,10446
C4	0,254301	0,100961	0,177631	-0,09921	-0,05788	-0,07854
O2	-0,13789	-0,10252	-0,12021	-0,04366	-0,04636	-0,04501
C1''	0,232274	-0,06101	0,085634	-0,03797	-0,16227	-0,10012
C2''	-0,14307	-0,04811	-0,09559	-0,16058	-0,05541	-0,10799
C3''	-0,00942	-0,01025	-0,00984	0,05261	0,00808	0,03035
C4''	-0,12377	-0,18668	-0,15522	-0,12871	-0,09510	-0,11191
C5''	0,033635	-0,03918	-0,00277	0,01479	-0,03874	-0,01197
C6''	-0,22353	-0,04596	-0,13475	-0,09756	-0,03171	-0,06464
H(C2)	0,011706	0,019598	0,015652	-0,05019	-0,05785	-0,05402
H(C4)	-0,10828	-0,05807	-0,08317	-0,04413	-0,04283	-0,04348
H(C4)	-0,10827	-0,05805	-0,08316	-0,04412	-0,04283	-0,04347
H(Ca)	-0,01435	-0,02784	-0,02109	-0,03048	-0,04363	-0,03705
H(Ca)	-0,04113	-0,04031	-0,04072	-0,04885	-0,05670	-0,05277
H(Ca)	-0,05313	-0,02317	-0,03815	-0,05467	-0,06643	-0,06055
H(Ca)	-0,05000	-0,03676	-0,04338	-0,04951	-0,05918	-0,05434
H(Ca)	-0,0046	-0,03074	-0,01767	-0,03648	-0,04827	-0,04237
	Fukui(APT)			Fukui(NBO)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,42169	-0,52832	-0,47500	-0,10728	-0,13347	-0,12038
C1	0,347721	0,75901	0,55337	-0,02957	0,03878	0,00461
C2	-0,42173	-0,78897	-0,60535	-0,14863	-0,20758	-0,17811
C3	-0,13731	0,51693	0,18981	-0,10770	-0,02641	-0,06706
C4	0,128947	-0,00597	0,06149	0,02258	0,02141	0,02200
O2	0,020045	-0,16979	-0,07487	-0,04598	-0,03971	-0,04285
C1''	0,338051	-0,03432	0,15187	-0,03161	-0,09778	-0,06470
C2''	-0,26091	-0,30199	-0,28145	-0,06553	-0,06177	-0,06365
C3''	0,296749	0,294647	0,29570	-0,01787	-0,00705	-0,01246

ANEXO C8 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para lactona 4.

(continuação)

	Fukui(APT)			Fukui(NBO)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C4''	-0,49223	-0,42089	-0,45656	-0,13521	-0,15866	-0,14694
C5''	0,328463	0,240668	0,28457	-0,02308	-0,03782	-0,03045
C6''	-0,29919	-0,17898	-0,23909	-0,06262	-0,04051	-0,05157
H(C2)	-0,0415	-0,02081	-0,03115	-0,02777	-0,02305	-0,02541
H(C4)	-0,08916	-0,04393	-0,06655	-0,04036	-0,03307	-0,03672
H(C4)	-0,08915	-0,04403	-0,06659	-0,04037	-0,03306	-0,03672
H(Ca)	-0,03156	-0,0325	-0,03203	-0,01832	-0,02414	-0,02123
H(Ca)	-0,04924	-0,0642	-0,05672	-0,03192	-0,03687	-0,03440
H(Ca)	-0,04112	-0,07222	-0,05667	-0,03446	-0,03343	-0,03395
H(Ca)	-0,04901	-0,06649	-0,05775	-0,03227	-0,03656	-0,03442
H(Ca)	-0,03618	-0,03785	-0,03702	-0,02201	-0,02926	-0,02564

ANEXO C9 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) para a lactona 5.

Átomo	Mulliken	MK	NPA	GATP
O1	-0,46114	-0,55693	-0,57282	-0,83432
C1	0,39326	0,71312	0,81238	1,27001
C2	-0,23302	-0,13617	-0,58075	-0,04787
C3	-0,38866	-0,01125	-0,49121	0,02468
C4	-0,05001	0,10871	0,06837	0,57509
O2	-0,29031	-0,41452	-0,54651	-0,91005
C1'''	0,02080	0,19216	-0,07076	0,00281
C2'''	0,25486	-0,23085	-0,22579	-0,07125
C3'''	-0,21813	-0,05928	-0,23579	-0,00788
C4'''	-0,05284	-0,16700	-0,24221	-0,04108
C5'''	-0,17767	-0,07181	-0,23814	-0,01982
C6'''	-0,26106	-0,26381	-0,23223	-0,05660
H(C2)	0,18244	0,06302	0,27984	0,00964
H(C2)	0,18145	0,06040	0,27259	0,00761
H(C3)	0,16868	0,02744	0,25587	-0,00342
H(C3)	0,15725	0,02024	0,26058	-0,00254
H(C4)	0,13194	0,07418	0,24130	-0,06901
H(Ca)	0,14181	0,15760	0,25656	0,05571
H(Ca)	0,11484	0,13195	0,24239	0,03151
H(Ca)	0,13007	0,11145	0,24944	0,02834
H(Ca)	0,12835	0,12235	0,24837	0,02722
H(Ca)	0,12709	0,12900	0,24850	0,03122

*Os quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C10 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 a lactona 5.

(continua)

Átomo	Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,11800	-0,18564	-0,15182	0,01407	-0,14485	-0,06539
C1	0,04911	0,05214	0,05063	-1,15453	-0,02475	-0,58964
C2	0,16240	-0,00492	0,07874	1,03447	-0,00992	0,51228
C3	0,37258	0,05810	0,21534	-0,97534	-0,01172	-0,49353
C4	0,63044	0,13203	0,38123	0,29064	-0,02479	0,13293
O2	-0,12804	-0,08549	-0,10677	-0,02302	-0,03251	-0,02777
C1'''	-0,34133	-0,17490	-0,25812	-0,65695	0,00716	-0,32489
C2'''	0,08454	-0,07521	0,00467	4,36055	-0,05910	2,15073
C3'''	-0,10695	0,01810	-0,04443	-1,06450	-0,00310	-0,53380
C4'''	0,18209	-0,21921	-0,01856	-0,06483	-0,09517	-0,08000
C5'''	-0,34185	-0,06246	-0,20215	-1,82957	-0,02581	-0,92769
C6'''	0,53379	-0,00511	0,26434	-0,79147	-0,08793	-0,43970

ANEXO C10 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 a lactona 5.

(continuação)

	Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
H(C2)	-0,17037	-0,04929	-0,10983	-0,01933	-0,03919	-0,02926
H(C2)	-0,22028	-0,04995	-0,13511	-0,01213	-0,04042	-0,02628
H(C3)	-0,21281	-0,04149	-0,12715	-0,01008	-0,01892	-0,01450
H(C3)	-0,29240	-0,06468	-0,17854	-0,01042	-0,04051	-0,02547
H(C4)	-0,40173	-0,07477	-0,23825	-0,00025	-0,04431	-0,02228
H(Ca)	-0,12866	-0,02041	-0,07453	-0,01694	-0,05041	-0,03367
H(Ca)	-0,30847	-0,04143	-0,17495	0,00754	-0,05607	-0,02427
H(Ca)	-0,06659	-0,04880	-0,05769	-0,02814	-0,06057	-0,04435
H(Ca)	-0,06496	-0,03679	-0,05087	-0,01962	-0,06496	-0,04229
H(Ca)	-0,11251	-0,01982	-0,06617	-0,03017	-0,07216	-0,05116

ANEXO C11 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 6. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,47792	-0,56206	-0,56595	-0,82299	-0,17853	-0,17353	-0,17603
C1	0,28970	0,80333	0,76624	1,22016	0,08451	0,04718	0,06584
C2	0,12405	-0,30992	-0,33406	-0,22343	-0,34981	-0,07011	-0,20996
C3	-0,35915	-0,13934	-0,16800	0,03246	-0,03726	-0,00633	-0,02180
C4	0,24594	0,02139	0,03755	0,45293	0,24008	0,00698	0,12353
O2	-0,30131	-0,40077	-0,54146	-0,79223	-0,10283	-0,06433	-0,08358
C1'''	0,16593	0,23516	-0,07202	0,01363	-0,07628	-0,04782	-0,06205
C2'''	0,05545	-0,23795	-0,21879	-0,07366	-0,07478	-0,15180	-0,11329
C3'''	-0,20915	-0,07114	-0,23512	-0,00650	0,00554	0,02674	0,01614
C4'''	-0,10557	-0,15376	-0,23834	-0,03319	-0,04076	-0,20315	-0,12195
C5'''	-0,18364	-0,08186	-0,23721	-0,03029	-0,04759	-0,09545	-0,07152
C6'''	-0,35255	-0,23962	-0,23232	-0,04594	0,03716	-0,03434	0,00141
H(C2)	0,15630	0,17613	0,25889	0,08354	0,01148	-0,03512	-0,01182
H(C3)	0,15643	0,15911	0,25889	0,06814	-0,08306	-0,03203	-0,05755
H(C4)	0,14864	0,14570	0,26385	-0,02192	-0,18299	-0,04284	-0,11291
H(Ca)	0,13846	0,16297	0,25524	0,05277	0,01804	0,00968	0,01386
H(Ca)	0,13234	0,11861	0,25084	0,03006	-0,05494	-0,04818	-0,05156
H(Ca)	0,12897	0,12870	0,24960	0,03305	-0,05081	-0,02233	-0,03657
H(Ca)	0,13010	0,12440	0,24959	0,02854	-0,04297	-0,03161	-0,03729
H(Ca)	0,11697	0,12091	0,24358	0,03488	-0,07419	-0,03161	-0,05290
Átomo	Fukui (Mulliken)						
	f_k^+	f_k^-	f_k^0				
O1	-0,12562	-0,14141	-0,13351				
C1	-0,00753	-0,00611	-0,00682				
C2	-0,21236	-0,07029	-0,14132				
C3	-0,15514	0,01488	-0,07013				
C4	0,09568	-0,06244	0,01662				
O2	-0,04560	-0,03304	-0,03932				
C1'''	-0,21906	0,02968	-0,09469				
C2'''	0,50239	-0,05604	0,22318				
C3'''	-0,18464	-0,01398	-0,09931				
C4'''	-0,02406	-0,08792	-0,05599				
C5'''	-0,34489	-0,04016	-0,19252				
C6'''	0,06225	-0,09336	-0,01555				
H(C2)	-0,06668	-0,04774	-0,05721				
H(C3)	-0,06267	-0,03917	-0,05092				
H(C4)	-0,06293	-0,04246	-0,05270				
H(Ca)	-0,01093	-0,05214	-0,03154				

ANEXO C11 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 6. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

	Fukui (Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0
H(Ca)	-0,03773	-0,06050	-0,04912
H(Ca)	-0,04073	-0,07305	-0,05689
H(Ca)	-0,03764	-0,06773	-0,05268
H(Ca)	-0,02213	-0,05703	-0,03958

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C12 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 7. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Átomo	Mulliken	Cargas			Fukui(Mk)		
		MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,46283	-0,53765	-0,57805	-0,79307	-0,10571	-0,15775	-0,13173
C1	0,28397	0,63765	0,82274	1,18074	-0,24921	-0,02071	-0,13496
C2	-0,09651	0,28778	-0,36639	-0,05422	1,01972	0,17453	0,59713
C3	-0,20963	-0,24102	-0,50164	0,01327	-0,02520	-0,03204	-0,02862
C4	-0,16682	0,22931	-0,12541	0,49093	0,37281	0,04554	0,20918
O2	-0,30804	-0,43651	-0,54523	-0,83740	-0,03160	-0,08918	-0,06039
C1'	-0,64104	-0,51450	-0,47529	0,13474	-0,05607	0,05083	-0,00262
C2'	0,44132	0,32397	-0,04283	0,06551	-0,06361	-0,17947	-0,12154
C3'	-0,00502	-0,24951	-0,23885	-0,07496	-0,03508	-0,06265	-0,04886
C4'	-0,17276	-0,10868	-0,23702	-0,00608	-0,05993	0,01370	-0,02311
C5'	-0,05257	-0,14614	-0,24932	-0,05446	0,17373	-0,23251	-0,02939
C6'	-0,19870	-0,11117	-0,23767	-0,00235	-0,20627	-0,04117	-0,12372
C7'	-0,14394	-0,24035	-0,23907	-0,07735	0,28619	-0,00300	0,14159
H(C2)	0,17443	-0,01671	0,27499	-0,00849	-0,42408	-0,07016	-0,24712
H(C3)	0,16520	0,05722	0,26508	0,00391	-0,21378	-0,02118	-0,11748
H(C3)	0,16058	0,07552	0,24721	-0,01152	-0,15216	-0,01705	-0,08461
H(C4)	0,15143	0,04373	0,24366	-0,02609	-0,26361	-0,04608	-0,15484
H(C4)	0,15022	0,01865	0,22730	-0,04900	-0,19996	-0,04022	-0,12009
H(C1')	0,14292	0,14593	0,25221	-0,02865	-0,13186	-0,05221	-0,09204
H(Ca')	0,18097	0,13063	0,27836	-0,00423	-0,02063	-0,04512	-0,03288
H(Ca')	0,11888	0,14598	0,24312	0,03132	-0,09666	-0,03200	-0,06433
H(Ca')	0,12694	0,12607	0,24723	0,02531	-0,09706	-0,04587	-0,07146
H(Ca')	0,12523	0,12588	0,24716	0,02961	-0,12963	-0,01557	-0,07260
H(Ca')	0,12635	0,12636	0,24674	0,02521	-0,12521	-0,03802	-0,08162
H(Ca')	0,10941	0,12758	0,24098	0,02731	-0,16512	-0,04264	-0,10388
Fukui(Mulliken)							
Átomo	f_k^+	f_k^-	f_k^0				
O1	-0,04885	-0,13640	-0,09263				
C1	-0,98341	-0,01187	-0,49764				
C2	0,21084	0,00431	0,10757				
C3	0,32444	-0,00262	0,16091				
C4	0,43669	-0,01059	0,21305				
O2	-0,01880	-0,04251	-0,03066				
C1'	-3,47162	-0,02169	-1,74666				
C2'	0,32121	0,01285	0,16703				
C3'	2,85570	-0,05895	1,39838				
C4'	-1,42647	-0,02480	-0,72563				
C5'	0,04000	-0,09790	-0,02895				
C6'	-1,02982	-0,03502	-0,53242				
C7'	1,94278	-0,07654	0,93312				

ANEXO C12 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 7. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

Fukui(Mulliken)			
Átomo	f_k^+	Átomo	f_k^+
H(C2)	-0,00291	-0,02745	-0,01518
H(C3)	-0,00039	-0,01545	-0,00792
H(C3)	-0,00614	-0,01924	-0,01269
H(C4)	-0,01187	-0,03548	-0,02368
H(C4)	-0,01309	-0,02956	-0,02132
H(C1')	-0,01027	-0,03671	-0,02349
H(Ca')	-0,02011	-0,03060	-0,02536
H(Ca')	-0,01490	-0,05479	-0,03484
H(Ca')	-0,02065	-0,06073	-0,04069
H(Ca')	-0,02465	-0,07110	-0,04787
H(Ca')	-0,01352	-0,06247	-0,03799
H(Ca')	-0,01419	-0,05472	-0,03446

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C13 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 8. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Cargas					Fukui (Mk)		
Átomo	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,49303	-0,53931	-0,57719	-0,80257	-0,15624	-0,16992	-0,16308
C1	0,36624	0,69456	0,78405	1,17049	-0,05906	0,01721	-0,02093
C2	0,04023	0,25816	-0,12361	-0,11538	0,10495	0,12276	0,11385
C3	0,13261	-0,36776	-0,20120	-0,03539	-0,39452	-0,09502	-0,24477
C4	-0,29117	0,20365	-0,14716	0,37490	0,17025	0,04779	0,10902
O2	-0,30820	-0,44444	-0,54060	-0,74330	-0,08300	-0,09781	-0,09040
C1'	-0,57172	-0,90176	-0,50437	0,11663	0,16599	-0,08132	0,04234
C2'	0,53356	0,60297	-0,04455	0,05598	-0,15555	-0,08018	-0,11786
C3'	-0,18900	-0,34931	-0,23639	-0,06214	0,07662	-0,06679	0,00492
C4'	-0,20714	-0,06612	-0,23863	-0,01032	-0,06978	0,00244	-0,03367
C5'	-0,06147	-0,17862	-0,24770	-0,04508	0,00424	-0,24545	-0,12061
C6'	-0,20713	-0,06612	-0,23863	-0,01032	-0,06981	0,00245	-0,03368
C7'	-0,18903	-0,34930	-0,23639	-0,06214	0,07663	-0,06678	0,00493
H(C3)	0,15651	0,18406	0,26096	0,06851	0,02827	0,00136	0,01481
H(C4)	0,16294	0,07176	0,25002	-0,01180	-0,10301	-0,04403	-0,07352
H(C4)	0,16294	0,07176	0,25003	-0,01180	-0,10300	-0,04402	-0,07351
H(C1')	0,17107	0,24597	0,27912	-0,01027	-0,09916	-0,01612	-0,05764
H(C1')	0,17107	0,24597	0,27912	-0,01027	-0,09918	-0,01611	-0,05765
H(Ca')	0,11941	0,15781	0,24497	0,03037	-0,05540	-0,03394	-0,04467
H(Ca')	0,12789	0,12002	0,24777	0,02663	-0,04202	-0,04412	-0,04307
H(Ca')	0,12611	0,12823	0,24763	0,03023	-0,03982	-0,01432	-0,02707
H(Ca')	0,12789	0,12002	0,24777	0,02663	-0,04202	-0,04413	-0,04307
H(Ca')	0,11941	0,15781	0,24497	0,03037	-0,05539	-0,03394	-0,04466

Fukui (Mulliken)			
Átomo	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,13167	-0,13991	-0,13579
C1	0,04963	-0,03317	0,00823
C2	0,02009	-0,08268	-0,03130
C3	-0,23507	0,03289	-0,10109
C4	-0,01321	-0,00958	-0,01140
O2	-0,05233	-0,04540	-0,04886
C1'	-0,12780	0,01045	-0,05867
C2'	0,22303	-0,02257	0,10023

ANEXO C13 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 8. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

Fukui (Mulliken)			
Átomo	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C3'	-0,02433	-0,05304	-0,03868
C4'	-0,13320	-0,02699	-0,08010
C5'	-0,02904	-0,09488	-0,06196
C6'	-0,13317	-0,02699	-0,08008
C7'	-0,02437	-0,05304	-0,03870
H(C3)	-0,05478	-0,01252	-0,03365
H(C4)	-0,05968	-0,03672	-0,04820
H(C4)	-0,05968	-0,03672	-0,04820
H(C1')	-0,03578	-0,03291	-0,03435
H(C1')	-0,03578	-0,03291	-0,03435
H(Ca')	-0,01855	-0,05495	-0,03675
H(Ca')	-0,03429	-0,06130	-0,04779
H(Ca')	-0,03720	-0,07083	-0,05401
H(Ca')	-0,03429	-0,06130	-0,04779
H(Ca')	-0,01855	-0,05495	-0,03675

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C14 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 9. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,47612	-0,55296	-0,57321	-0,82135	-0,07207	-0,17945	-0,12576
C1	0,32254	0,76497	0,81509	1,20382	-0,19646	0,01682	-0,08982
C2	-0,23775	-0,42516	-0,57143	-0,09059	0,63976	0,01595	0,32786
C3	-0,06760	0,35415	-0,30417	0,05481	-0,20654	0,11671	-0,04491
C4	-0,16287	0,21412	-0,11275	0,49677	0,46138	0,02751	0,24444
O2	-0,31517	-0,46802	-0,54883	-0,82599	-0,02894	-0,08020	-0,05457
C1"	-0,59752	-0,66499	-0,47217	0,13692	1,96779	0,01661	0,99220
C2"	0,35117	0,47997	-0,04481	0,05284	-0,75579	-0,09099	-0,42339
C3"	-0,10965	-0,32295	-0,23774	-0,07458	0,24089	-0,04410	0,09839
C4"	-0,22339	-0,06592	-0,23579	-0,00253	-0,01847	-0,02180	-0,02013
C5"	-0,05318	-0,19119	-0,24724	-0,05059	0,02544	-0,23643	-0,10549
C6"	-0,17125	-0,06718	-0,23596	-0,00802	-0,04643	0,03136	-0,00753
C7"	0,01945	-0,31652	-0,23839	-0,07012	0,30937	-0,09872	0,10532
H(C2)	0,19073	0,12298	0,28503	0,02661	-0,18842	-0,03306	-0,11074
H(C2)	0,17871	0,13009	0,26731	0,01680	-0,25863	-0,03294	-0,14578
H(C3)	0,15690	-0,01894	0,25761	-0,03303	-0,15614	-0,05569	-0,10591
H(C4)	0,15183	0,02327	0,24303	-0,02320	-0,27117	-0,04714	-0,15915
H(C4)	0,14540	0,02704	0,22339	-0,04981	-0,29203	-0,04210	-0,16706
H(C1")	0,13969	0,15850	0,24763	-0,03545	-0,64131	-0,04553	-0,34342
H(C1")	0,15056	0,13403	0,25728	-0,04530	-0,69224	-0,06606	-0,37915
H(Ca")	0,10989	0,15048	0,24128	0,02811	-0,22929	-0,02944	-0,12936
H(Ca")	0,12822	0,12254	0,24818	0,02744	-0,11259	-0,03965	-0,07612
H(Ca")	0,12682	0,13728	0,24826	0,03147	-0,09841	-0,01275	-0,05558
H(Ca")	0,12787	0,12036	0,24787	0,02666	-0,09152	-0,04576	-0,06864
H(Ca")	0,11475	0,15405	0,24055	0,02830	-0,28820	-0,02317	-0,15569
Fukui (Mulliken)							
Átomo	f_k^+	f_k^-	f_k^0				
O1	-0,01813	-0,15069	-0,08441				
C1	-0,37401	0,00443	-0,18479				
C2	-0,09755	-0,04264	-0,07009				

ANEXO C14 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 9. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

Átomo	Fukui (Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C3	-0,86166	0,04119	-0,41023
C4	0,43415	-0,02972	0,20222
O2	-0,00095	-0,04023	-0,02059
C1"	-0,98937	-0,04476	-0,51707
C2"	-1,87781	0,04211	-0,91785
C3"	3,71463	-0,05343	1,83060
C4"	-2,75826	-0,04355	-1,40091
C5"	0,66095	-0,09146	0,28474
C6"	-3,09247	-0,01892	-1,55569
C7"	4,39527	-0,07023	2,16252
H(C2)	-0,01094	-0,01775	-0,01434
H(C2)	0,00994	-0,02613	-0,00810
H(C3)	-0,00471	-0,02304	-0,01387
H(C4)	-0,00716	-0,03409	-0,02062
H(C4)	0,00273	-0,02705	-0,01216
H(C1")	-0,01202	-0,03562	-0,02382
H(C1")	-0,02345	-0,04779	-0,03562
H(Ca")	-0,00825	-0,04987	-0,02906
H(Ca")	-0,02261	-0,06024	-0,04143
H(Ca")	-0,03300	-0,06824	-0,05062
H(Ca")	-0,02265	-0,05810	-0,04038
H(Ca")	-0,00269	-0,05421	-0,02845

ANEXO C15 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 10. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Átomos	Cargas				Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,49888	-0,55245	-0,57304	-0,85347	-0,17963	-0,20576	-0,19270	-0,11260	-0,16477	-0,13868
C1	0,32816	0,78137	0,77031	1,24409	0,20593	0,08913	0,14753	-0,03793	0,01179	-0,01307
C2	0,13002	-0,47337	-0,33939	-0,31420	-0,53020	-0,12909	-0,32964	-0,30251	-0,08900	-0,19576
C3	-0,12054	0,23675	0,02612	0,18823	0,07110	0,05536	0,06323	-0,21890	-0,00047	-0,10969
C4	-0,20883	0,21545	-0,14147	0,32815	0,21920	0,08029	0,14974	-0,01739	0,01205	-0,00267
O2	-0,33284	-0,45716	-0,54732	-0,71403	-0,17795	-0,11498	-0,14646	-0,03701	-0,03842	-0,03771
C1"	-0,20509	-0,54927	-0,50665	0,09748	0,60447	-0,05361	0,27543	-0,07870	-0,03563	-0,05716
C2"	0,33302	0,34254	-0,04766	0,05071	-0,09990	-0,01550	-0,05770	0,43463	0,03324	0,23394
C3"	-0,09655	-0,25505	-0,23517	-0,08691	-0,08497	-0,14919	-0,11708	0,84198	-0,09255	0,37472
C4"	-0,24681	-0,06677	-0,23346	-0,00245	-0,00274	0,04478	0,02102	-0,35761	-0,00816	-0,18288
C5"	-0,07313	-0,16492	-0,24358	-0,04303	-0,03740	-0,21848	-0,12794	0,04176	-0,09025	-0,02424
C6"	-0,21347	-0,07327	-0,23476	-0,01350	0,02456	-0,04112	-0,00828	-0,69057	-0,02944	-0,36000
C7"	-0,22080	-0,27546	-0,23970	-0,06642	-0,02783	-0,06475	-0,04629	-0,11484	-0,06095	-0,08789
H(C2)	0,14283	0,20417	0,26295	0,07608	0,06111	-0,01467	0,02322	-0,05010	-0,03994	-0,04502
H(C4)	0,16023	0,04625	0,24722	-0,00390	-0,13646	-0,05940	-0,09793	-0,04592	-0,03591	-0,04091
H(C4)	0,17264	0,04838	0,25710	0,00366	-0,08397	-0,02251	-0,05324	-0,04001	-0,01204	-0,02603
H(C1")	0,15566	0,16654	0,26789	-0,02276	-0,35009	-0,03096	-0,19052	-0,04181	-0,03687	-0,03934
H(C1")	0,16142	0,18520	0,27135	-0,03103	-0,21454	-0,03160	-0,12307	-0,03666	-0,04096	-0,03881
H(Ca")	0,12705	0,14006	0,24742	0,04076	0,00256	0,00273	0,00264	-0,01484	-0,04748	-0,03116
H(Ca")	0,13162	0,11761	0,25025	0,02944	-0,05373	-0,04660	-0,05016	-0,03534	-0,05561	-0,04547
H(Ca")	0,12914	0,12832	0,24967	0,03314	-0,05685	-0,01621	-0,03653	-0,03920	-0,06688	-0,05304
H(Ca")	0,13019	0,12114	0,24942	0,02871	-0,05955	-0,03487	-0,04721	-0,03387	-0,06053	-0,04720
H(Ca")	0,11497	0,13392	0,24251	0,03125	-0,09312	-0,02300	-0,05806	-0,01258	-0,05125	-0,03191

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C16 - Cargas atômicas Mulliken, MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) para a lactona 11.

	Mulliken	Mk	NPA	GAPT
O1	-0,45553	-0,55357	-0,57762	-0,80070
C1	0,33135	0,67979	0,81111	1,23377
C2	-0,17535	-0,12373	-0,58187	-0,05576
C3	-0,38707	-0,15694	-0,50201	0,04499
C4	-0,03577	0,45562	0,07456	0,49139
O2	-0,27589	-0,43119	-0,54786	-0,87937
C1'''	-0,35708	-0,42041	-0,49580	0,06800
C2'''	0,32292	0,31596	-0,04976	0,05183
C3'''	0,07765	-0,31762	-0,22273	-0,06217
C4'''	-0,17937	-0,04117	-0,23623	-0,00653
C5'''	-0,06493	-0,18103	-0,24623	-0,04611
C6'''	-0,24973	-0,07557	-0,24034	-0,02016
C7'''	-0,27875	-0,24436	-0,23912	-0,06230
H(C2)	0,18248	0,06058	0,27294	0,01625
H(C2)	0,18198	0,06874	0,27995	0,02103
H(C3)	0,16196	0,04866	0,25817	-0,03466
H(C3)	0,15152	0,05830	0,25575	-0,00158
H(C4)	0,14351	-0,01092	0,25097	-0,03656
H(C1''')	0,14321	0,09216	0,25554	-0,03252
H(C1''')	0,14834	0,12239	0,25235	-0,02925
H(Ca)	0,12790	0,17492	0,25011	0,03747
H(Ca)	0,12791	0,11206	0,24813	0,02730
H(Ca)	0,12421	0,12860	0,24655	0,02833
H(Ca)	0,12456	0,11318	0,24579	0,02327
H(Ca)	0,10998	0,12555	0,23766	0,02403

ANEXO C17 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para lactona 11.

	Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)			Fukui(APT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,124844	-0,136443	-0,130644	-0,00265	-0,10942	-0,05603	0,03528	-0,11745	-0,04109
C1	0,027237	0,019499	0,023368	-0,52520	-0,00826	-0,26673	-0,55288	0,13979	-0,20654
C2	0,537708	0,025476	0,281592	-0,59118	0,00123	-0,29498	0,27192	0,01227	0,14210
C3	0,419500	-0,058063	0,180719	3,08968	-0,04705	1,52132	0,16547	0,00831	0,08689
C4	0,226620	0,110039	0,168330	-2,62139	0,03615	-1,29262	-0,74463	-0,26003	-0,50233
O2	-0,210863	-0,050971	-0,130917	-0,03943	-0,01549	-0,02746	0,97053	-0,18230	0,39411
C1'''	1,853606	0,193920	1,023763	3,61106	-0,05885	1,77610	-0,59853	0,51991	-0,03931
C2'''	-0,686479	-0,225797	-0,456138	-4,51585	0,03289	-2,24148	0,82428	-0,17612	0,32408
C3'''	0,133205	-0,078041	0,027582	2,01529	-0,06602	0,97463	-0,21852	-0,17882	-0,19867
C4'''	-0,058064	0,033200	-0,012432	-1,33719	-0,00959	-0,67339	0,33160	0,39287	0,36223
C5'''	0,013267	-0,244484	-0,115609	0,38784	-0,10115	0,14335	-0,70855	-0,48017	-0,59436
C6'''	-0,014546	-0,040840	-0,027693	-2,34183	-0,03956	-1,19069	0,49596	0,22724	0,36160
C7'''	0,305180	0,005101	0,155141	2,05984	-0,07644	0,99170	-0,43143	-0,27589	-0,35366
H(C2)	-0,298041	-0,026517	-0,162279	-0,00593	-0,02485	-0,01539	-0,17877	-0,03282	-0,10579
H(C2)	-0,279763	-0,048050	-0,163907	-0,01957	-0,03650	-0,02803	-0,13105	-0,05158	-0,09132
H(C3)	-0,311081	-0,025686	-0,168384	-0,02215	-0,03421	-0,02818	0,03908	-0,06082	-0,01087
H(C3)	-0,433655	-0,026007	-0,229831	-0,00566	-0,02248	-0,01407	-0,27568	-0,01375	-0,14472
H(C4)	-0,251087	-0,070557	-0,160822	-0,01512	-0,03043	-0,02277	-0,03371	0,07667	0,02148
H(C1''')	-0,707948	-0,090933	-0,399441	-0,01123	-0,04079	-0,02601	-0,02038	-0,11518	-0,06778
H(C1''')	-0,634285	-0,086782	-0,360534	-0,02432	-0,03823	-0,03128	0,02483	-0,10777	-0,04147
H(Ca)	-0,057752	-0,019382	-0,038567	-0,01084	-0,05311	-0,03198	-0,01018	-0,04313	-0,02666
H(Ca)	-0,058262	-0,052443	-0,055353	-0,02740	-0,06106	-0,04423	-0,05322	-0,06734	-0,06028
H(Ca)	-0,069337	-0,015548	-0,042443	-0,03200	-0,07316	-0,05258	-0,09849	-0,08103	-0,08976
H(Ca)	-0,085112	-0,043389	-0,064251	-0,02191	-0,06548	-0,04370	-0,06333	-0,07371	-0,06852
H(Ca)	-0,235201	-0,047305	-0,141253	0,00714	-0,05813	-0,02550	-0,03957	-0,05915	-0,04936

ANEXO C18 - Cargas atômicas Mulliken, MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) para lactona 12.

	Mulliken	Mk	NPA	GAPT
O1	-0,48184	-0,55265	-0,56931	-0,80841
C1	0,27910	0,77442	0,76647	1,21656
C2	0,13078	-0,32140	-0,32789	-0,21750
C3	-0,17943	-0,24939	-0,18081	0,06136
C4	-0,12500	0,55410	0,04473	0,32398
O2	-0,31343	-0,47085	-0,54845	-0,78258
C1'''	-0,44940	-0,48110	-0,48771	0,13699
C2'''	0,47705	0,34147	-0,05327	0,04196
C3'''	-0,03195	-0,29509	-0,22252	-0,06861
C4'''	-0,19929	-0,04709	-0,23585	-0,00589
C5'''	-0,05653	-0,18159	-0,24478	-0,04361
C6'''	-0,22193	-0,07259	-0,24006	-0,02255
C7'''	-0,22375	-0,25842	-0,23912	-0,06157
H(C2)	0,15565	0,18554	0,26686	0,07945
H(C3)	0,14866	0,17188	0,25505	0,06081
H(C4)	0,16225	-0,00597	0,26278	-0,01334
H(C1''')	0,14360	0,11351	0,25503	-0,02751
H(C1''')	0,16030	0,14783	0,26425	-0,02126
H(Ca)	0,13531	0,16518	0,25423	0,04548
H(Ca)	0,12901	0,11259	0,24882	0,02807
H(Ca)	0,12533	0,12953	0,24720	0,02905
H(Ca)	0,12561	0,11456	0,24645	0,02404
H(Ca)	0,10992	0,12554	0,23791	0,02505

ANEXO C19 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^+ , nucleofílico, f_k^- , e radicalar f_k^0 para lactona 12.

	Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,16138	-0,10864	-0,13501	-0,13739	-0,09120	-0,11429
C1	-0,04263	0,01888	-0,01188	0,00491	0,01285	0,00888
C2	-0,17566	-0,05497	-0,11532	-0,20466	-0,05661	-0,13063
C3	-0,30111	-0,08977	-0,19544	-0,16839	-0,02184	-0,09511
C4	0,34384	0,10600	0,22492	0,09809	-0,00852	0,04479
O2	-0,05830	-0,02731	-0,04280	-0,04048	-0,01648	-0,02848
C1'''	-0,05792	0,14292	0,04250	0,07043	-0,06176	0,00434
C2'''	0,07335	-0,18597	-0,05631	-0,08150	0,06340	-0,00905
C3'''	-0,09583	-0,09662	-0,09622	-0,04523	-0,08917	-0,06720
C4'''	0,01656	0,04309	0,02982	-0,03958	-0,01412	-0,02685
C5'''	-0,06897	-0,25933	-0,16415	-0,04513	-0,10165	-0,07339
C6'''	0,01580	-0,03124	-0,00772	0,00980	-0,04415	-0,01718
C7'''	-0,08982	-0,01772	-0,05377	-0,06489	-0,06041	-0,06265
H(C2)	-0,01776	-0,02481	-0,02128	-0,06943	-0,04080	-0,05511
H(C3)	-0,04153	-0,01012	-0,02583	-0,06709	-0,03363	-0,05036
H(C4)	-0,15765	-0,06751	-0,11258	-0,05447	-0,03274	-0,04360
H(C1''')	-0,04039	-0,07780	-0,05910	-0,02560	-0,04218	-0,03389
H(C1''')	-0,03818	-0,08031	-0,05924	-0,01702	-0,04293	-0,02998
H(Ca)	0,01547	-0,02260	-0,00356	-0,00557	-0,05583	-0,03070
H(Ca)	-0,03918	-0,05395	-0,04656	-0,03062	-0,06233	-0,04647
H(Ca)	-0,03555	-0,01382	-0,02468	-0,03532	-0,07432	-0,05482
H(Ca)	-0,03819	-0,04549	-0,04184	-0,03267	-0,06662	-0,04965
H(Ca)	-0,00500	-0,04291	-0,02395	-0,01821	-0,05898	-0,03860
	Fukui(APT)			Fukui(NBO)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,22020	-0,26925	-0,24472	-0,12849	-0,09668	-0,11259
C1	-0,54031	0,44099	-0,04966	-0,06547	0,00890	-0,02829
C2	-0,13974	-0,32633	-0,23303	-0,14675	-0,05972	-0,10324
C3	-0,23469	0,45476	0,11004	-0,21342	-0,01090	-0,11216
C4	0,36086	-0,68314	-0,16114	0,01685	0,00015	0,00850
O2	0,37303	-0,17089	0,10107	-0,04372	-0,01200	-0,02786
C1'''	-0,52166	0,60256	0,04045	-0,01052	0,03365	0,01157
C2'''	0,44884	-0,10525	0,17180	-0,01331	-0,18778	-0,10055
C3'''	-0,22485	-0,26720	-0,24602	-0,00394	-0,07055	-0,03725
C4'''	0,37426	0,42525	0,39976	-0,02886	-0,00622	-0,01754
C5'''	-0,45232	-0,46439	-0,45835	-0,06836	-0,19266	-0,13051
C6'''	0,27074	0,27060	0,27067	-0,01366	-0,05981	-0,03674
C7'''	-0,29955	-0,31786	-0,30871	-0,03122	-0,02104	-0,02613
H(C2)	-0,07562	-0,07417	-0,07489	-0,04016	-0,02561	-0,03289
H(C3)	0,00628	-0,03527	-0,01450	-0,04338	-0,02108	-0,03223
H(C4)	-0,01844	0,04270	0,01213	-0,05441	-0,02548	-0,03995
H(C1''')	-0,01088	-0,11856	-0,06472	-0,01949	-0,03448	-0,02699
H(C1''')	0,03551	-0,08552	-0,02501	-0,01248	-0,03753	-0,02501
H(Ca)	-0,00592	-0,03874	-0,02233	-0,00360	-0,03165	-0,01763
H(Ca)	-0,02578	-0,06694	-0,04636	-0,02026	-0,03957	-0,02992
H(Ca)	-0,03377	-0,08405	-0,05891	-0,02284	-0,03391	-0,02838
H(Ca)	-0,03679	-0,07250	-0,05465	-0,02146	-0,03893	-0,03020
H(Ca)	-0,02900	-0,05682	-0,04291	-0,01105	-0,03709	-0,02407

ANEXO C20 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 13. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,44592	-0,52807	-0,58229	-0,81708	-0,07484	-0,05205	-0,06344	-0,02906	-0,03552	-0,03229
C1	0,27385	0,60265	0,82617	1,23790	0,04611	0,02027	0,03319	0,19521	0,00226	0,09874
C2	-0,11663	0,39079	-0,37051	-0,04156	-0,07797	0,04219	-0,01789	-1,79650	0,01982	-0,88834
C3	-0,65386	-0,27224	-0,47412	0,00933	0,56381	0,00908	0,28645	1,38852	-0,03231	0,67811
C4	-0,24946	0,15221	0,06867	0,59084	-0,18574	0,07572	-0,05501	-1,09317	0,02891	-0,53213
O2	-0,27654	-0,42254	-0,54221	-0,94222	-0,01709	-0,05624	-0,03667	0,01739	-0,02176	-0,00219
C1'	-0,53253	-0,42326	-0,47207	0,13696	0,50048	0,07050	0,28549	1,10839	-0,03867	0,53486
C2'	0,68684	0,35623	-0,04763	0,06287	-0,02578	-0,09919	-0,06248	-0,92318	0,04966	-0,43676
C3'	-0,19746	-0,37257	-0,23410	-0,10446	-0,09900	-0,08774	-0,09337	0,80093	-0,08731	0,35681
C4'	-0,30211	-0,01133	-0,23692	-0,00073	0,03561	0,03956	0,03758	-0,53270	-0,02304	-0,27787
C5'	-0,06221	-0,20614	-0,24908	-0,05179	-0,06704	-0,18544	-0,12624	0,09750	-0,07347	0,01202
C6'	-0,26032	-0,05214	-0,24200	-0,02031	0,03616	-0,02287	0,00665	-1,17953	-0,02449	-0,60201
C7'	-0,09285	-0,30375	-0,24116	-0,06994	-0,03052	-0,02669	-0,02861	1,15101	-0,04605	0,55248
C1'''	0,49105	0,15861	-0,07072	0,01147	0,15742	-0,08554	0,03594	0,26655	-0,02522	0,12066
C2'''	-0,44392	-0,19457	-0,23093	-0,05958	-0,09457	-0,00808	-0,05133	-0,18742	-0,03818	-0,11280
C3'''	-0,06605	-0,12473	-0,23823	-0,01904	-0,08663	-0,03258	-0,05960	-0,14882	-0,02170	-0,08526
C4'''	-0,07965	-0,13179	-0,24150	-0,04356	-0,01416	-0,12524	-0,06970	-0,06559	-0,05335	-0,05947
C5'''	-0,13633	-0,09569	-0,23607	-0,00655	-0,03831	0,00542	-0,01644	-0,20385	-0,01469	-0,10927
C6'''	0,24810	-0,21085	-0,22485	-0,07607	-0,10800	-0,03671	-0,07236	0,46646	-0,03773	0,21436
H(C2)	0,17796	-0,05371	0,28009	0,00018	-0,06763	-0,03182	-0,04972	-0,01338	-0,01306	-0,01322
H(C3)	0,16071	0,07154	0,26116	-0,00208	-0,21512	-0,03004	-0,12258	-0,01746	-0,02278	-0,02012
H(C3)	0,16978	0,06776	0,25195	-0,00229	-0,23930	-0,02695	-0,13313	-0,00215	-0,01402	-0,00809
H(C4)	0,12856	0,06250	0,24216	-0,06268	-0,02199	-0,04495	-0,03347	-0,02121	-0,02545	-0,02333
H(Ca'')	0,11402	0,11949	0,24278	0,03369	-0,01243	-0,02167	-0,01705	-0,02798	-0,03083	-0,02941
H(Ca'')	0,12865	0,13105	0,24855	0,02540	-0,03512	-0,02431	-0,02972	-0,03575	-0,03927	-0,03751
H(Ca'')	0,12737	0,12606	0,24861	0,02942	-0,05684	-0,01469	-0,03576	-0,03920	-0,04454	-0,04187
H(Ca'')	0,13002	0,11986	0,24950	0,02730	-0,03050	-0,02896	-0,02973	-0,03261	-0,03636	-0,03448
H(Ca'')	0,13914	0,15932	0,25548	0,05533	-0,04605	-0,01119	-0,02862	-0,01734	-0,02559	-0,02146
H(C1')	0,13689	0,10028	0,24949	-0,03095	-0,22142	-0,04358	-0,13250	-0,01136	-0,02419	-0,01777
H(C1')	0,16365	0,10753	0,26786	-0,02578	-0,22828	-0,04967	-0,13897	-0,01882	-0,02835	-0,02358
H(Ca')	0,15830	0,19458	0,26781	0,09563	0,00176	-0,00439	-0,00131	-0,01217	-0,03386	-0,02301
H(Ca')	0,12730	0,10518	0,24692	0,02304	-0,04795	-0,04161	-0,04478	-0,02563	-0,04539	-0,03551
H(Ca')	0,12246	0,12969	0,24523	0,02477	-0,04604	-0,01283	-0,02943	-0,02915	-0,05484	-0,04200
H(Ca')	0,12298	0,11109	0,24474	0,02032	-0,06083	-0,03238	-0,04661	-0,02183	-0,04856	-0,03519
H(Ca')	0,10822	0,13696	0,23718	0,02396	-0,09221	-0,02532	-0,05876	-0,00609	-0,04011	-0,02310

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C21 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 14. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,46724	-0,53888	-0,58024	-0,80956	-0,15224	-0,06923	-0,11074	-0,10395	-0,04918	-0,07657
C1	0,14607	0,68973	0,78509	1,15796	0,04210	0,03814	0,04012	0,00961	-0,00229	0,00366
C2	-0,06088	0,20201	-0,11838	-0,08379	-0,05353	0,01717	-0,01818	-0,03031	-0,01038	-0,02034
C3	-0,17793	-0,43912	-0,17399	-0,03684	-0,21695	-0,04010	-0,12853	-0,33781	0,02047	-0,15867
C4	0,15085	0,16593	0,04331	0,48412	0,07425	-0,06219	0,00603	0,04144	-0,02652	0,00746
O2	-0,24178	-0,43639	-0,53363	-0,80635	-0,09931	-0,04737	-0,07334	-0,04731	-0,03031	-0,03881
C1'	-0,13587	-0,46417	-0,50081	0,11456	0,19017	-0,01567	0,08725	0,07081	-0,06153	0,00464
C2'	0,38534	0,29390	-0,03983	0,04782	0,01425	-0,02338	-0,00456	0,03934	0,05026	0,04480
C3'	-0,08759	-0,26550	-0,23957	-0,07498	-0,05215	-0,03887	-0,04551	-0,14156	-0,04970	-0,09563
C4'	-0,30003	-0,08880	-0,24003	-0,01525	0,01090	-0,02033	-0,00471	-0,05298	-0,02266	-0,03782
C5'	-0,09239	-0,13128	-0,24816	-0,04272	-0,02949	-0,17385	-0,10167	-0,02368	-0,07270	-0,04819
C6'	-0,23823	-0,10164	-0,23621	0,00026	0,01139	0,03546	0,02342	-0,10711	-0,01577	-0,06144
C7'	-0,16743	-0,25223	-0,23490	-0,09366	-0,09173	-0,13257	-0,11215	0,14288	-0,07258	0,03515
C1'''	0,04269	0,19465	-0,07316	-0,01860	0,08175	0,07156	0,07666	-0,16705	0,02520	-0,07092
C2'''	-0,15465	-0,20458	-0,22707	-0,02763	-0,01635	-0,06010	-0,03822	0,03445	-0,05600	-0,01078
C3'''	-0,22338	-0,11463	-0,23882	-0,03448	-0,02494	-0,04070	-0,03282	-0,08383	-0,02775	-0,05579
C4'''	-0,05935	-0,13080	-0,23694	-0,02958	-0,05046	-0,11519	-0,08283	0,00430	-0,04216	-0,01893
C5'''	-0,22010	-0,11093	-0,23678	-0,01518	0,01090	0,02791	0,01941	-0,14509	-0,02012	-0,08260
C6'''	0,02720	-0,16227	-0,21615	-0,06303	-0,10723	-0,12940	-0,11831	0,27367	-0,03090	0,12139
H(C3)	0,14738	0,20169	0,25511	0,06085	-0,03729	-0,00920	-0,02325	-0,04728	-0,02720	-0,03724
H(C4)	0,13885	0,11590	0,26143	-0,03120	-0,08425	-0,01660	-0,05042	-0,04911	-0,03091	-0,04001
H(Ca''')	0,11748	0,11074	0,24401	0,03566	-0,04789	-0,01396	-0,03092	-0,02096	-0,03407	-0,02752
H(Ca''')	0,12948	0,12944	0,24919	0,02625	-0,03383	-0,02451	-0,02917	-0,03251	-0,04235	-0,03743
H(Ca''')	0,12828	0,12432	0,24909	0,03063	-0,03384	-0,01793	-0,02588	-0,03369	-0,04421	-0,03895
H(Ca''')	0,13222	0,12293	0,25067	0,03092	-0,03862	-0,02849	-0,03355	-0,02806	-0,03039	-0,02922
H(Ca''')	0,13276	0,13217	0,25442	0,04265	0,05475	0,04879	0,05177	-0,00050	-0,01144	-0,00597
H(C1')	0,17136	0,13233	0,28096	-0,00489	-0,10529	-0,03588	-0,07059	-0,03104	-0,03136	-0,03120
H(C1')	0,13926	0,15998	0,25909	-0,02706	-0,12911	-0,03378	-0,08144	-0,03145	-0,02833	-0,02989
H(Ca')	0,10726	0,14293	0,23850	0,02594	-0,00294	-0,01904	-0,01099	-0,01187	-0,04059	-0,02623
H(Ca')	0,12437	0,11284	0,24566	0,02482	-0,03860	-0,03223	-0,03541	-0,02800	-0,04776	-0,03788
H(Ca')	0,12391	0,11404	0,24607	0,02820	-0,03838	-0,01546	-0,02692	-0,03124	-0,05456	-0,04290
H(Ca')	0,12824	0,12143	0,24805	0,02654	-0,03705	-0,03957	-0,03831	-0,02753	-0,04599	-0,03676
H(Ca')	0,15384	0,17427	0,26401	0,07761	0,03099	0,01655	0,02377	-0,00260	-0,03623	-0,01941

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C22 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 15. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Átomo	Cargas		
	Mulliken	MK	GATP
O1	-0,46665	-0,56481	-0,85664
C1	0,45320	0,80968	1,29376
C2	-0,34057	-0,47014	-0,09635
C3	0,12147	0,35021	0,02755
C4	-0,59993	0,24224	0,57731
O2	-0,18785	-0,48894	-0,91889
C1"	-0,48001	-0,54432	0,11125
C2"	0,19324	0,44217	0,07022
C3"	-0,07384	-0,33349	-0,07629
C4"	-0,23719	-0,06056	-0,00242
C5"	-0,02715	-0,18439	-0,05361
C6"	-0,21128	-0,09954	-0,00474
C7"	-0,03402	-0,27516	-0,07631
C1'''	0,21134	0,12068	-0,00800
C2'''	-0,17623	-0,19092	-0,06306
C3'''	-0,22265	-0,11510	-0,01511
C4'''	-0,05287	-0,13710	-0,03790
C5'''	-0,20593	-0,10165	-0,00822
C6'''	0,15304	-0,18414	-0,06995
HC2	0,18995	0,13567	0,01599
HC2	0,17902	0,13029	0,01514
HC3	0,16019	-0,03892	-0,01558
HC4	0,11855	0,02555	-0,06430
HC1"	0,13423	0,12592	-0,03471
HC1"	0,15773	0,10110	-0,02609
HC3"	0,10811	0,15270	0,02896
HC4"	0,12764	0,12065	0,02466
HC5"	0,12617	0,13639	0,02927
HC6"	0,12765	0,12989	0,02583
HC7"	0,11894	0,13870	0,02958
HC2'''	0,11109	0,11567	0,03651
HC3'''	0,12887	0,12636	0,02756
HC4'''	0,12763	0,12560	0,03068
HC5'''	0,13026	0,12141	0,02820
HC6'''	0,13787	0,13828	0,05571

ANEXO C23 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 15. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Átomo	Fukui (Mulliken)			Fukui (ESP)			Fukui (APT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,27947	-0,42738	-0,35343	-0,04560	-0,09903	-0,07231	-0,27947	-0,42738	-0,35343
C1	0,05425	0,96655	0,51040	-0,08376	0,03152	-0,02612	0,05425	0,96655	0,51040
C2	0,04431	-0,06378	-0,00973	0,08236	-0,02983	0,02627	0,04431	-0,06378	-0,00973
C3	0,09972	0,02836	0,06404	0,17892	0,11489	0,14691	0,09972	0,02836	0,06404
C4	-0,41978	0,26461	-0,07759	0,64778	-0,00759	0,32009	-0,41978	0,26461	-0,07759
O2	-0,14355	-0,86235	-0,50295	-0,10982	-0,03754	-0,07368	-0,14355	-0,86235	-0,50295
C1"	-0,09455	-0,26345	-0,17900	0,99569	-0,06996	0,46286	-0,09455	-0,26345	-0,17900
C2"	0,05714	0,64653	0,35184	-0,46088	-0,02683	-0,24385	0,05714	0,64653	0,35184
C3"	-0,02183	-0,80165	-0,41174	0,23928	-0,03946	0,09991	-0,02183	-0,80165	-0,41174
C4"	0,02017	0,44737	0,23377	-0,09905	-0,01091	-0,05498	0,02017	0,44737	0,23377
C5"	-0,03585	-0,43624	-0,23604	0,06108	-0,16449	-0,05171	-0,03585	-0,43624	-0,23604
C6"	0,01063	0,73076	0,37069	-0,00670	-0,00181	-0,00426	0,01063	0,73076	0,37069
C7"	-0,01063	-0,44007	-0,22535	-0,02701	-0,06573	-0,04637	-0,01063	-0,44007	-0,22535

ANEXO C23 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 15. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

Átomo	Fukui (Mulliken)			Fukui (ESP)			Fukui (APT)		
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C1'''	0,19509	0,32195	0,25852	-0,23911	-0,05361	-0,14636	0,19509	0,32195	0,25852
C2'''	-0,09376	-0,47416	-0,28396	0,14894	-0,03035	0,05929	-0,09376	-0,47416	-0,28396
C3'''	0,10853	0,55404	0,33129	0,02076	-0,00028	0,01024	0,10853	0,55404	0,33129
C4'''	-0,20522	-0,46137	-0,33329	-0,11108	-0,14627	-0,12867	-0,20522	-0,46137	-0,33329
C5'''	0,11544	0,42134	0,26839	0,09681	0,00711	0,05196	0,11544	0,42134	0,26839
C6'''	-0,07771	-0,58179	-0,32975	-0,13437	-0,05872	-0,09654	-0,07771	-0,58179	-0,32975
HC2	-0,05132	-0,04556	-0,04844	-0,03607	-0,01285	-0,02446	-0,05132	-0,04556	-0,04844
HC2	-0,05195	-0,03532	-0,04363	-0,08549	-0,01718	-0,05134	-0,05195	-0,03532	-0,04363
HC3	-0,02820	0,02783	-0,00018	-0,16962	-0,02975	-0,09969	-0,02820	0,02783	-0,00018
HC4	0,04171	-0,06061	-0,00945	-0,37991	-0,03351	-0,20671	0,04171	-0,06061	-0,00945
HC1''	-0,00466	-0,06195	-0,03331	-0,47965	-0,01404	-0,24685	-0,00466	-0,06195	-0,03331
HC1''	-0,01389	-0,03208	-0,02298	-0,23058	-0,00241	-0,11649	-0,01389	-0,03208	-0,02298
HC3''	0,00264	-0,03618	-0,01677	-0,15367	-0,02190	-0,08779	0,00264	-0,03618	-0,01677
HC4''	-0,02070	-0,04231	-0,03151	-0,05930	-0,03004	-0,04467	-0,02070	-0,04231	-0,03151
HC5''	-0,02263	-0,06324	-0,04294	-0,08226	-0,00884	-0,04555	-0,02263	-0,06324	-0,04294
HC6''	-0,01926	-0,03996	-0,02961	-0,05055	-0,02380	-0,03717	-0,01926	-0,03996	-0,02961
HC7''	-0,00422	-0,04258	-0,02340	-0,03450	-0,00685	-0,02067	-0,00422	-0,04258	-0,02340
HC2'''	-0,02001	-0,02464	-0,02233	-0,20017	-0,02150	-0,11084	-0,02001	-0,02464	-0,02233
HC3'''	-0,03510	-0,02993	-0,03252	-0,08106	-0,03000	-0,05553	-0,03510	-0,02993	-0,03252
HC4'''	-0,03164	-0,05143	-0,04154	-0,04125	-0,01510	-0,02818	-0,03164	-0,05143	-0,04154
HC5'''	-0,02851	-0,02669	-0,02760	-0,06823	-0,03219	-0,05021	-0,02851	-0,02669	-0,02760
HC6'''	-0,03522	-0,00464	-0,01993	-0,00193	-0,01116	-0,00654	-0,03522	-0,00464	-0,01993

ANEXO C24 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 16. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,48404	-0,56618	-0,57038	-0,86617	-0,15058	-0,11028	-0,13043	-0,10574	-0,08960	-0,09767
C1	0,31178	0,85937	0,77127	1,31755	0,07598	0,03948	0,05773	-0,06035	0,00455	-0,02790
C2	-0,10063	-0,57264	-0,34129	-0,33556	-0,37080	-0,09240	-0,23160	-0,00504	-0,03415	-0,01959
C3	-0,00863	0,28653	0,04790	0,14516	-0,05688	0,09695	0,02003	-0,32967	0,00840	-0,16064
C4	-0,25520	0,17372	0,05155	0,46420	0,45332	-0,02521	0,21405	0,49113	-0,02385	0,23364
O2	-0,20594	-0,49499	-0,54260	-0,83035	-0,12886	-0,05185	-0,09036	-0,04912	-0,02969	-0,03941
C1''	-0,51985	-0,54995	-0,51204	0,08310	0,54920	0,00909	0,27915	0,00659	0,00552	0,00605
C2''	0,56999	0,39903	-0,04718	0,06181	-0,38749	-0,12964	-0,25856	-0,10217	-0,05797	-0,08007
C3''	-0,18902	-0,29448	-0,23395	-0,06211	0,18943	-0,02061	0,08441	0,06838	-0,05679	0,00580
C4''	-0,17833	-0,07656	-0,23639	-0,01085	-0,06530	0,00345	-0,03093	-0,26992	-0,01510	-0,14251
C5''	-0,07710	-0,16633	-0,24417	-0,04134	0,00665	-0,15106	-0,07220	0,01382	-0,05884	-0,02251
C6''	-0,20005	-0,09662	-0,23639	-0,00900	-0,05251	-0,02444	-0,03847	-0,05719	-0,01666	-0,03693
C7''	-0,23890	-0,25146	-0,23371	-0,06723	0,13357	0,01019	0,07188	0,05348	-0,01792	0,01778
C1'''	0,28397	0,24910	-0,07363	-0,00467	-0,19923	-0,00992	-0,10457	-0,46084	0,06092	-0,19996
C2'''	-0,25911	-0,23268	-0,23163	-0,04882	0,14005	-0,04694	0,04656	0,24059	-0,07344	0,08358
C3'''	-0,14898	-0,08100	-0,23779	-0,02420	-0,03342	-0,01774	-0,02558	-0,38091	-0,02375	-0,20233
C4'''	-0,02561	-0,17459	-0,23825	-0,02987	-0,05378	-0,15154	-0,10266	0,05690	-0,05706	-0,00008
C5'''	-0,20308	-0,06232	-0,23578	-0,00629	0,03214	0,03208	0,03211	-0,10186	-0,01237	-0,05712
C6'''	0,04202	-0,24829	-0,21976	-0,07776	-0,04268	-0,09108	-0,06688	0,36861	-0,03589	0,16636
H(C2)	0,16010	0,23556	0,27248	0,08028	0,07160	0,00864	0,04012	-0,04511	-0,01568	-0,03040
H(C3)	0,13879	0,07218	0,25844	-0,03144	-0,25073	-0,02682	-0,13877	-0,04663	-0,02892	-0,03777
H(C1'')	0,17456	0,13968	0,27968	-0,01145	-0,12696	-0,00170	-0,06433	-0,03014	-0,00982	-0,01998
H(C1'')	0,15839	0,14611	0,26897	-0,02323	-0,25276	-0,03046	-0,14161	-0,04130	-0,02693	-0,03412
H(Ca'')	0,11695	0,15483	0,24381	0,03115	-0,08305	-0,02771	-0,05538	-0,00656	-0,03691	-0,02174
H(Ca'')	0,12906	0,12167	0,24885	0,02610	-0,03157	-0,03423	-0,03290	-0,02698	-0,04329	-0,03513

ANEXO C24 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 16. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)										
Cargas					Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
Átomo	Mulliken	MK	NPA	Átomo	Mulliken	MK	NPA	Átomo	Mulliken	MK
H(Ca ^u)	0,12752	0,13126	0,24869	0,03041	-0,03584	-0,01520	-0,02552	-0,03047	-0,05056	-0,04051
H(Ca ^u)	0,12904	0,12617	0,24883	0,02730	-0,03568	-0,03028	-0,03298	-0,02770	-0,04280	-0,03525
H(Ca ^u)	0,11963	0,13781	0,24546	0,03141	-0,04504	-0,02330	-0,03417	-0,01073	-0,02818	-0,01946
H(Ca ^m)	0,10916	0,11168	0,24388	0,03754	-0,12224	-0,01599	-0,06912	-0,01091	-0,03406	-0,02248
H(Ca ^m)	0,12976	0,12346	0,24969	0,02799	-0,04044	-0,02833	-0,03438	-0,02926	-0,04317	-0,03622
H(Ca ^m)	0,12885	0,13296	0,24956	0,03217	-0,03763	-0,01355	-0,02559	-0,03409	-0,04825	-0,04117
H(Ca ^m)	0,13217	0,11790	0,25079	0,03020	-0,04857	-0,03576	-0,04217	-0,03021	-0,03938	-0,03479
H(Ca ^m)	0,13272	0,14908	0,25509	0,05397	0,00010	0,00617	0,00313	-0,00661	-0,02839	-0,01750

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C25 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 17. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Cargas					Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
Átomo	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,47780	-0,56092	-0,56553	-0,859488	-0,15182	-0,10308	-0,12745	-0,10477	-0,08296	-0,09386
C1	0,29649	0,86221	0,77096	1,316909	0,10109	0,04003	0,07056	-0,02226	0,00114	-0,01056
C2	-0,08392	-0,58003	-0,33910	-0,334791	-0,39719	-0,09248	-0,24484	-0,12817	0,00392	-0,06213
C3	-0,02930	0,26384	0,04659	0,146238	-0,05008	0,10001	0,02497	-0,12912	-0,01689	-0,07300
C4	-0,21372	0,12118	0,05138	0,459888	0,36145	-0,03995	0,16075	0,36954	-0,02893	0,17030
O2	-0,20619	-0,47701	-0,54343	-0,828164	-0,11924	-0,04448	-0,08186	-0,04408	-0,02576	-0,03492
C1"	-0,51950	-0,38621	-0,51163	0,083869	0,63839	0,03669	0,33754	0,03711	0,00119	0,01915
C2"	0,57210	0,34798	-0,04862	0,060186	-0,38641	-0,14809	-0,26725	-0,09824	-0,04861	-0,07343
C3"	-0,18109	-0,28682	-0,23423	-0,06164	0,18106	-0,00434	0,08836	0,04386	-0,05823	-0,00719
C4"	-0,17649	-0,09784	-0,23615	-0,011252	-0,07537	-0,01801	-0,04669	-0,21620	-0,01891	-0,11756
C5"	-0,07446	-0,13494	-0,24338	-0,039981	0,01355	-0,15023	-0,06834	-0,00087	-0,06334	-0,03211
C6"	-0,21596	-0,11103	-0,23571	-0,009506	-0,04552	-0,02017	-0,03285	-0,03164	-0,01521	-0,02343
C7"	-0,23341	-0,24758	-0,23345	-0,067158	0,11553	0,00064	0,05809	0,01470	-0,02378	-0,00454
C1'''	0,29094	0,32869	-0,05581	0,055391	-0,12762	0,04230	-0,04266	-0,32174	0,07944	-0,12115
C2'''	-0,31828	-0,33936	-0,24775	-0,116436	0,09000	-0,16618	-0,03809	0,17814	-0,10918	0,03448
C3'''	-0,19015	-0,00169	-0,22193	0,0371	-0,02750	0,04943	0,01096	-0,30129	0,01547	-0,1429
C4'''	0,24243	-0,38882	-0,29715	-0,119386	-0,09243	-0,13260	-0,11252	-0,02393	-0,08007	-0,05200
C5'''	-0,13092	0,52757	0,41625	0,62171	0,06447	-0,00139	0,03154	-0,01114	0,00199	-0,00457
C6'''	0,17840	-0,45798	-0,28139	-0,172265	-0,08629	-0,05493	-0,07061	0,17067	-0,04823	0,06122
F'''	-0,33384	-0,25790	-0,34558	-0,562569	-0,05378	-0,06113	-0,05745	-0,02666	-0,05317	-0,03991
H(C2)	0,16213	0,23973	0,27399	0,082174	0,07659	0,01105	0,04382	-0,04534	-0,01173	-0,02854
H(C3)	0,14094	0,08608	0,25997	-0,029478	-0,21724	-0,01924	-0,11824	-0,04710	-0,02414	-0,03562
H(C1'')	0,17301	0,09551	0,27862	-0,012304	-0,15048	-0,00780	-0,07914	-0,02738	-0,01049	-0,01893
H(C1'')	0,15948	0,10731	0,26938	-0,02313	-0,27913	-0,03686	-0,15799	-0,04040	-0,02612	-0,03326
H(Ca'')	0,11710	0,15454	0,24390	0,031435	-0,07267	-0,03101	-0,05184	-0,00631	-0,03826	-0,02229
H(Ca'')	0,12957	0,12795	0,24922	0,02672	-0,02478	-0,03092	-0,02785	-0,02632	-0,04513	-0,03573
H(Ca'')	0,12825	0,12466	0,24916	0,031209	-0,03563	-0,01676	-0,02619	-0,02966	-0,05238	-0,04102
H(Ca'')	0,13020	0,13007	0,24954	0,02846	-0,03253	-0,03043	-0,03148	-0,02661	-0,04383	-0,03522
H(Ca'')	0,12030	0,13899	0,24569	0,03168	-0,04154	-0,02475	-0,03315	-0,00897	-0,03091	-0,01994
H(Ca''')	0,11161	0,13854	0,24779	0,045051	-0,10485	-0,00125	-0,05305	-0,01528	-0,03841	-0,02684
H(Ca''')	0,13723	0,12935	0,25421	0,036533	-0,03879	-0,03437	-0,03658	-0,03301	-0,04022	-0,03661
H(Ca''')	0,14532	0,19426	0,26419	0,068505	-0,03185	-0,01307	-0,02246	-0,0368	-0,04465	-0,04073
H(Ca''')	0,14953	0,20967	0,27002	0,084488	0,00060	0,00336	0,00198	-0,01073	-0,02364	-0,01718

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C26 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 18. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Átomos	Cargas				Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,46385	-0,50376	-0,58356	-0,81550	-0,08725	-0,04188	-0,06456	-0,03723	-0,02646	-0,03184
C1	0,44399	0,52877	0,82840	1,15809	0,06733	0,01840	0,04286	-0,32201	0,02793	-0,14704
C2	-0,47304	0,39662	-0,36165	-0,05222	0,06830	0,06313	0,06571	-0,21446	-0,07290	-0,14368
C3	-0,16849	0,08964	-0,28882	0,05171	-0,05430	0,04026	-0,00702	-0,74662	0,06416	-0,34123
C4	-0,13066	0,18299	-0,11495	0,43930	0,11112	0,02868	0,06990	0,31025	-0,01035	0,14995
O2	-0,29413	-0,42341	-0,54099	-0,84386	-0,10898	-0,05866	-0,08382	-0,02149	-0,02415	-0,02282
C1'	-0,43712	-0,65884	-0,47115	0,14025	0,20801	-0,02481	0,09160	-0,84948	-0,02616	-0,43782
C2'	0,68484	0,45344	-0,04723	0,06294	0,02298	-0,03999	-0,00850	0,02072	0,05141	0,03607
C3'	-0,07632	-0,32597	-0,24108	-0,07025	0,01919	-0,04038	-0,01060	1,44712	-0,04385	0,70164
C4'	-0,31308	-0,06376	-0,24174	-0,01791	0,01956	-0,02933	-0,00488	-1,36174	-0,02224	-0,69199
C5'	-0,06724	-0,18749	-0,24933	-0,05073	0,01525	-0,18245	-0,08360	0,22615	-0,07572	0,07521
C6'	-0,31119	-0,03809	-0,23654	-0,00095	-0,03044	0,04979	0,00968	-0,55892	-0,01554	-0,28723
C7'	-0,18001	-0,35252	-0,23470	-0,10506	-0,05610	-0,12517	-0,09063	1,09551	-0,11211	0,49170
C1''	-0,68311	-0,40615	-0,47262	0,11431	1,26463	0,08916	0,67689	-1,36870	0,03379	-0,66746
C2''	0,63298	0,28753	-0,04631	0,07181	-0,39443	-0,12024	-0,25734	0,74759	-0,03627	0,35566
C3''	-0,25320	-0,27735	-0,23982	-0,08333	0,04146	-0,00411	0,01868	0,83362	-0,03829	0,39767
C4''	-0,19906	-0,07450	-0,23539	-0,00132	0,00307	-0,02104	-0,00898	-0,90253	-0,02512	-0,46383
C5''	-0,05121	-0,17081	-0,24688	-0,05457	-0,05115	-0,13326	-0,09221	0,17720	-0,05476	0,06122
C6''	-0,19075	-0,06649	-0,23535	-0,00405	0,02274	-0,00235	0,01020	-1,21958	-0,01468	-0,61713
C7''	0,06047	-0,27051	-0,23830	-0,07726	0,03765	-0,01281	0,01242	1,98575	-0,04791	0,96892
H(C2)	0,17267	-0,05670	0,27712	0,00590	-0,12137	-0,03353	-0,07745	-0,00352	-0,00839	-0,00596
H(C3)	0,15693	0,00023	0,25480	-0,02844	-0,06050	-0,03903	-0,04976	-0,00788	-0,01508	-0,01148
H(C4)	0,15954	0,04611	0,25104	-0,01426	-0,05128	-0,01894	-0,03511	-0,01006	-0,01363	-0,01185
H(C4)	0,14652	0,01885	0,22350	-0,03525	-0,06529	-0,02432	-0,04480	-0,00450	-0,01406	-0,00928
H(Ca')	0,10665	0,13962	0,23636	0,02209	-0,12853	-0,01897	-0,07375	0,01747	-0,03562	-0,00908
H(Ca')	0,12289	0,11434	0,24474	0,02158	-0,06745	-0,03047	-0,04896	-0,01218	-0,04829	-0,03023
H(Ca')	0,12264	0,12491	0,24523	0,02483	-0,05390	-0,01420	-0,03405	-0,02243	-0,05502	-0,03873
H(Ca')	0,12738	0,10939	0,24694	0,02240	-0,03934	-0,04394	-0,04164	-0,02181	-0,04616	-0,03399
H(Ca')	0,16127	0,18882	0,26857	0,09756	0,01173	0,00482	0,00827	-0,01049	-0,03817	-0,02433
H(C1')	0,12875	0,15475	0,24460	-0,02923	-0,07358	-0,01190	-0,04274	0,01232	-0,01633	-0,00200
H(C1')	0,16673	0,16075	0,26971	-0,02619	-0,13254	-0,03512	-0,08383	-0,02066	-0,03278	-0,02672
H(C1'')	0,13912	0,10753	0,24908	-0,03176	-0,39878	-0,04043	-0,21961	-0,01506	-0,01847	-0,01677
H(C1'')	0,14778	0,11552	0,25855	-0,03107	-0,50005	-0,03362	-0,26683	-0,01546	-0,00998	-0,01272
H(Ca'')	0,11228	0,14169	0,24162	0,03014	-0,09450	-0,02298	-0,05874	-0,02039	-0,03027	-0,02533
H(Ca'')	0,12874	0,12108	0,24831	0,02519	-0,07381	-0,02701	-0,05041	-0,03096	-0,03918	-0,03507
H(Ca'')	0,12716	0,12968	0,24844	0,02971	-0,06320	-0,01372	-0,03846	-0,03593	-0,04513	-0,04053
H(Ca'')	0,12826	0,11686	0,24821	0,02568	-0,06093	-0,02878	-0,04485	-0,02833	-0,03724	-0,03278
H(Ca'')	0,11487	0,14723	0,24118	0,02973	-0,14532	-0,02082	-0,08307	-0,01130	-0,02699	-0,01914

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C27 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 19. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)										
Átomos	Cargas				Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,46697	-0,51683	-0,59056	-0,82699	-0,07701	-0,02754	-0,05227	-0,02280	-0,01278	-0,01779
C1	0,44647	0,56051	0,83012	1,16058	0,06117	0,01053	0,03585	-0,44125	0,02541	-0,20792
C2	-0,52961	0,31124	-0,36138	-0,05050	0,00220	0,05746	0,02983	-1,37932	-0,05409	-0,71670
C3	-0,12084	0,09060	-0,28887	0,05387	0,10749	0,02430	0,06590	0,69016	0,03642	0,36329
C4	-0,13603	0,20025	-0,11522	0,43899	0,14249	0,02528	0,08388	0,46559	-0,01092	0,22733
O2	-0,29180	-0,42811	-0,53927	-0,84645	-0,10707	-0,04640	-0,07674	-0,01857	-0,01968	-0,01912
C1'	-0,39746	-0,60105	-0,47110	0,14385	0,35200	-0,01980	0,16610	0,07998	-0,04028	0,01985
C2'	0,57950	0,47486	-0,02817	0,14293	0,02224	0,05698	0,03961	-0,17178	0,12651	-0,02263

ANEXO C27 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a 19. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

Átomos	Cargas				Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C3'	-0,20677	-0,36991	-0,27243	-0,19244	-0,03349	-0,21181	-0,12265	0,68178	-0,12033	0,28073
C4'	-0,45764	-0,07293	-0,22314	0,08950	0,03469	0,04257	0,03863	-0,81086	0,03901	-0,38592
C5'	0,45552	-0,33734	-0,29272	-0,16326	-0,04474	-0,11070	-0,07772	-0,02619	-0,09423	-0,06021
C6'	-0,38371	0,56218	0,31708	0,62272	0,05757	-0,00119	0,02819	-0,46420	0,02561	-0,21930
C7'	0,01408	-0,60991	-0,31295	-0,24476	-0,12160	-0,10328	-0,11244	0,79091	-0,15632	0,31729
O3	-0,52961	-0,64498	-0,71241	-0,74133	-0,03980	-0,11373	-0,07676	-0,00165	-0,09999	-0,05082
H _{O3}	0,35805	0,43767	0,51313	0,28718	-0,03768	-0,02701	-0,03235	-0,00831	-0,02796	-0,01813
C1''	-0,61701	-0,35214	-0,47296	0,10929	0,78502	0,06385	0,42443	-4,68410	0,02530	-2,32940
C2''	0,67473	0,27937	-0,02540	0,16948	-0,44865	-0,01598	-0,23231	2,58994	0,01602	1,30298
C3''	-0,11674	-0,41077	-0,28600	-0,20688	0,18059	-0,03199	0,07430	-0,77118	-0,05583	-0,41351
C4''	-0,26931	0,48767	0,31753	0,63262	-0,20134	-0,01408	-0,10771	-0,67035	0,02208	-0,32413
C5''	0,33043	-0,41295	-0,32290	-0,18464	0,35494	-0,07172	0,14161	1,70801	-0,07374	0,81714
C6''	-0,39079	0,01588	-0,21631	0,09401	-0,16178	0,01273	-0,07453	-2,17986	0,01042	-1,08472
C7''	0,00808	-0,36503	-0,27003	-0,19836	0,24484	-0,11714	0,06385	3,62110	-0,09530	1,76290
O4	-0,51700	-0,61799	-0,70910	-0,74040	0,13309	-0,08687	0,02311	0,18256	-0,07042	0,05607
H _{O4}	0,35762	0,42880	0,51141	0,28589	-0,31969	-0,01596	-0,16782	-0,03987	-0,02211	-0,03099
H(C2)	0,17404	-0,02962	0,27827	0,00764	-0,08941	-0,01936	-0,05438	-0,00421	-0,00165	-0,00293
H(C3)	0,15803	0,00211	0,25549	-0,02658	-0,11213	-0,02615	-0,06914	-0,00033	-0,00712	-0,00373
H(C4)	0,15981	0,04165	0,25142	-0,01327	-0,08066	-0,01466	-0,04766	-0,00407	-0,00908	-0,00657
H(C4)	0,14851	0,01632	0,22531	-0,03272	-0,06478	-0,01944	-0,04211	-0,00672	-0,00944	-0,00808
H(Ca')	0,10475	0,14934	0,23763	0,02615	-0,06664	-0,00138	-0,03401	0,00589	-0,04315	-0,01863
H(Ca')	0,12474	0,13199	0,24621	0,02407	-0,05089	-0,03768	-0,04429	-0,01711	-0,04455	-0,03083
H(Ca')	0,13084	0,18565	0,25528	0,05007	-0,03582	-0,01676	-0,02629	-0,02242	-0,04733	-0,03488
H(Ca')	0,14347	0,23008	0,26192	0,10173	0,03385	0,01002	0,02194	-0,00735	-0,03444	-0,02090
H(C1')	0,13102	0,14005	0,24681	-0,02586	-0,16139	-0,00567	-0,08353	0,00374	-0,00733	-0,00179
H(C1')	0,16562	0,16248	0,26833	-0,02866	-0,18370	-0,02852	-0,10611	-0,01772	-0,02442	-0,02107
H(C1'')	0,14150	0,08777	0,25044	-0,03022	-0,24994	-0,03582	-0,14288	-0,01077	-0,01290	-0,01184
H(C1'')	0,14857	0,11991	0,25980	-0,02794	-0,26353	-0,01952	-0,14152	-0,00642	-0,00252	-0,00447
H(Ca'')	0,12328	0,20288	0,25222	0,05322	-0,09042	-0,01141	-0,05091	-0,01832	-0,02686	-0,02259
H(Ca'')	0,10941	0,16798	0,24032	0,02560	-0,25129	-0,01722	-0,13426	0,01066	-0,03780	-0,01357
H(Ca'')	0,12998	0,11876	0,24954	0,02808	-0,03993	-0,02813	-0,03403	-0,01600	-0,03498	-0,02549
H(Ca'')	0,11322	0,16356	0,24265	0,03382	-0,17880	-0,00680	-0,09280	-0,00861	-0,02925	-0,01893

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C28 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 20. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,43832	-0,51655	-0,58202	-0,84049	-0,04989	-0,04116	-0,04553	-0,03325	-0,03787	-0,03556
C1	0,33043	0,59806	0,83020	1,25664	-0,01508	-0,03927	-0,02717	-0,03903	0,01824	-0,01040
C2	-0,04481	0,28274	-0,36107	-0,07663	0,19321	0,18092	0,18706	-0,20634	-0,00803	-0,10719
C3	-0,20030	0,23272	-0,26746	0,02804	0,23333	0,08367	0,15850	0,03556	0,03872	0,03714
C4	0,00019	0,06357	0,07797	0,56102	0,07552	-0,03158	0,02197	-0,07153	0,04105	-0,01524
O2	-0,22065	-0,43822	-0,53750	-0,95010	-0,05767	-0,03219	-0,04493	-0,01093	-0,02319	-0,01706
C1'	-0,56873	-0,58762	-0,47492	0,12906	-0,13843	-0,15075	-0,14459	-0,06127	-0,03247	-0,04687
C2'	0,55646	0,43460	-0,04696	0,05481	0,14254	0,02435	0,08344	0,06912	0,02261	0,04587
C3'	-0,10344	-0,37533	-0,23603	-0,10050	-0,08073	-0,08809	-0,08441	-0,01646	-0,07372	-0,04509
C4'	-0,32868	-0,01605	-0,23878	-0,00520	0,01305	0,02354	0,01829	-0,02201	-0,02480	-0,02341
C5'	0,04170	-0,19644	-0,25009	-0,05060	-0,04041	-0,16498	-0,10269	-0,01187	-0,05914	-0,03551
C6'	-0,35427	-0,07643	-0,24315	-0,01957	0,02744	0,02449	0,02597	0,00402	-0,00378	0,00012

ANEXO C28 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 20. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)										
Átomo	Cargas				Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C7'	0,02369	-0,32326	-0,23986	-0,06308	-0,10934	-0,11326	-0,11130	-0,08014	-0,04452	-0,06233
C1''	-0,62180	-0,52905	-0,47639	0,10166	-0,00919	0,05524	0,02303	0,18097	-0,03382	0,07358
C2''	0,48382	0,46209	-0,04483	0,05736	0,04446	-0,08312	-0,01933	-0,01517	0,01436	-0,00040
C3''	-0,24935	-0,32986	-0,23744	-0,09170	-0,01549	-0,00601	-0,01075	-0,06967	-0,01220	-0,04094
C4''	0,02342	-0,07319	-0,23925	-0,01358	-0,07889	-0,03432	-0,05661	-0,35180	-0,00807	-0,17994
C5''	-0,15881	-0,18424	-0,24816	-0,04846	-0,04835	-0,06955	-0,05895	-0,04554	-0,03401	-0,03978
C6''	-0,05669	-0,06951	-0,23581	-0,00057	0,02204	0,00379	0,01291	0,02579	-0,00397	0,01091
C7''	-0,49790	-0,31539	-0,23938	-0,07670	-0,12425	-0,02369	-0,07397	0,00057	-0,04823	-0,02383
C1'''	-0,15943	0,27837	-0,07289	-0,00467	0,05272	-0,01436	0,01918	0,27829	-0,00320	0,13755
C2'''	-0,11696	-0,23793	-0,23121	-0,06420	-0,05503	-0,01802	-0,03652	-0,15597	-0,03639	-0,09618
C3'''	-0,06810	-0,11320	-0,23807	-0,01533	-0,04907	-0,02348	-0,03628	0,02424	-0,02131	0,00146
C4'''	-0,05079	-0,13977	-0,23972	-0,03909	-0,03529	-0,08363	-0,05946	-0,04458	-0,04089	-0,04273
C5'''	-0,18443	-0,09964	-0,23615	-0,00743	-0,03894	-0,00658	-0,02276	0,00454	-0,01904	-0,00725
C6'''	0,02796	-0,25063	-0,22269	-0,07297	-0,10177	-0,03332	-0,06754	-0,00169	-0,02732	-0,01450
H(C4)	0,11745	0,05446	0,23917	-0,05832	-0,10802	-0,02454	-0,06628	-0,01434	-0,02136	-0,01785
H(C1')	0,16052	0,14090	0,26543	-0,03223	-0,01859	-0,00946	-0,01403	-0,01287	-0,02587	-0,01937
H(C1')	0,15231	0,14762	0,25895	-0,01945	0,00781	0,03329	0,02055	0,00926	-0,00882	0,00022
H(Ca')	0,15918	0,19662	0,26822	0,10055	0,01289	0,00190	0,00740	-0,00477	-0,02743	-0,01610
H(Ca')	0,12544	0,10084	0,24561	0,01977	-0,02871	-0,03596	-0,03233	-0,01947	-0,04095	-0,03021
H(Ca')	0,12063	0,12530	0,24382	0,02041	-0,02419	-0,01322	-0,01871	-0,02169	-0,04804	-0,03487
H(Ca')	0,12094	0,11515	0,24288	0,02032	-0,02304	-0,03451	-0,02878	-0,01416	-0,03870	-0,02643
H(Ca')	0,12219	0,15771	0,24353	0,02858	0,05290	0,03416	0,04353	0,01220	-0,02177	-0,00479
H(C1'')	0,13458	0,11756	0,24677	-0,02829	-0,10545	-0,04387	-0,07466	-0,01746	-0,01592	-0,01669
H(C1'')	0,16209	0,10276	0,26493	-0,02813	0,00102	-0,02160	-0,01029	-0,01414	-0,01284	-0,01349
H(Ca'')	0,10881	0,14864	0,24472	0,03589	-0,02804	-0,00125	-0,01464	-0,01852	-0,01835	-0,01844
H(Ca'')	0,11999	0,12678	0,24868	0,03120	-0,02317	-0,00731	-0,01524	-0,02998	-0,02546	-0,02772
H(Ca'')	0,12504	0,13174	0,24833	0,03128	-0,03337	-0,01453	-0,02395	-0,03424	-0,03258	-0,03341
H(Ca'')	0,12728	0,12012	0,24823	0,02679	-0,03406	-0,02552	-0,02979	-0,02918	-0,02845	-0,02881
H(Ca'')	0,11780	0,14948	0,24338	0,03250	-0,01058	-0,00392	-0,00725	-0,01088	-0,01652	-0,01370
H(Ca''')	0,11040	0,12716	0,24403	0,03868	-0,04754	-0,01405	-0,03079	-0,02142	-0,02167	-0,02154
H(Ca''')	0,12914	0,12935	0,24915	0,02624	-0,03600	-0,01876	-0,02738	-0,03364	-0,03049	-0,03206
H(Ca''')	0,12803	0,12765	0,24898	0,02943	-0,04909	-0,01542	-0,03226	-0,03787	-0,03515	-0,03651
H(Ca''')	0,13048	0,12613	0,24980	0,02775	-0,02043	-0,02084	-0,02063	-0,03413	-0,02870	-0,03141
H(Ca''')	0,13332	0,15611	0,25420	0,05394	-0,02122	-0,00426	-0,01274	-0,02580	-0,01693	-0,02137
H(C2)	0,17296	-0,03740	0,27720	0,00839	-0,09704	-0,05642	-0,07673	-0,00805	-0,01091	-0,00948
H(C3)	0,15725	-0,04451	0,25565	-0,01304	-0,12258	-0,04255	-0,08256	-0,00470	-0,01214	-0,00842

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C29 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 21. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continua)										
Átomo	Cargas				Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,38571	-0,52796	-0,57615	-0,82741	-0,10985	-0,05207	-0,08096	-0,06771	-0,04622	-0,05696
C1	0,15724	0,62260	0,82863	1,23972	-0,05751	-0,04334	-0,05042	-0,05997	0,00730	-0,02634
C2	0,05346	0,14034	-0,35585	-0,07300	0,52603	0,16181	0,34392	0,17369	0,00769	0,09069
C3	-0,47287	0,48437	-0,17680	-0,05051	0,49645	0,11483	0,30564	0,27872	0,00492	0,14182
C4	0,18300	-0,00976	0,07794	0,50622	-0,61203	-0,09811	-0,35507	-0,08202	0,03507	-0,02347
O2	-0,19132	-0,41401	-0,54562	-0,91555	0,02540	-0,00046	0,01247	-0,01478	-0,01456	-0,01467
C1'	-0,29881	-0,43274	-0,48556	0,11274	-0,14604	0,03386	-0,05609	-0,42272	-0,03756	-0,23014
C2'	0,32447	0,27771	-0,04941	0,05546	0,08710	-0,10304	-0,00797	0,05442	0,00973	0,03208
C3'	0,22339	-0,27470	-0,23456	-0,09582	-0,09958	-0,06276	-0,08117	-0,03351	-0,00408	-0,01879

ANEXO C29 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 21. Demostram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

(continuação)

Átomo	Cargas				Fukui(Mk)			Fukui(Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
C4'	-0,23208	-0,06366	-0,23529	0,00087	0,01044	0,02091	0,01567	-0,14690	-0,02402	-0,08546
C5'	-0,06241	-0,18255	-0,24649	-0,04546	-0,03973	-0,13190	-0,08582	0,00361	-0,04804	-0,02221
C6'	-0,16225	-0,10089	-0,23783	-0,01153	0,00339	-0,01148	-0,00405	-0,03289	-0,02684	-0,02987
C7'	-0,28404	-0,21320	-0,24239	-0,07599	-0,06981	-0,00454	-0,03717	0,23370	-0,05557	0,08906
C1''	-0,20431	-0,68914	-0,46984	0,12629	0,32681	-0,03876	0,14402	-0,96123	0,01403	-0,47360
C2''	0,55748	0,48926	-0,05479	0,01973	-0,10432	-0,09546	-0,09989	0,42028	0,03582	0,22805
C3''	-0,25244	-0,36044	-0,23043	-0,09390	-0,08846	-0,05138	-0,06992	0,39408	-0,06275	0,16566
C4''	-0,21972	-0,01895	-0,23935	-0,00474	0,04074	0,02467	0,03271	-0,13129	-0,00833	-0,06981
C5''	-0,15529	-0,21370	-0,24353	-0,03450	-0,05850	-0,12627	-0,09239	-0,00382	-0,05323	-0,02853
C6''	-0,01523	-0,07792	-0,23860	-0,02021	-0,00663	-0,00861	-0,00762	-0,40621	-0,01895	-0,21258
C7''	-0,30619	-0,33722	-0,23763	-0,07785	0,08281	0,00615	0,04448	0,04632	-0,05397	-0,00383
C1'''	0,36139	0,04394	-0,08521	-0,01780	0,47555	0,03697	0,25626	0,14007	-0,01430	0,06289
C2'''	0,06972	-0,07347	-0,23001	-0,08013	-0,20876	-0,00252	-0,10564	0,09281	-0,05114	0,02084
C3'''	-0,35257	-0,18032	-0,23042	-0,02006	0,01103	-0,01363	-0,00130	-0,04364	-0,00607	-0,02485
C4'''	-0,02752	-0,06814	-0,23838	-0,02106	-0,08047	-0,05872	-0,06959	-0,05030	-0,02975	-0,04002
C5'''	-0,00467	-0,17783	-0,23772	-0,01639	0,02008	-0,04826	-0,01409	-0,04228	-0,00638	-0,02433
C6'''	-0,11779	-0,12057	-0,23298	-0,06748	-0,20522	-0,00448	-0,10485	-0,26371	-0,00329	-0,13350
C1*	-1,34035	0,40610	0,84341	1,05089	-0,22049	-0,08551	-0,15300	0,39547	0,01241	0,20394
O1*	-0,18562	-0,49131	-0,59061	-0,72716	-0,03684	0,00920	-0,01382	-0,04091	-0,00971	-0,02531
O2*	-0,02898	-0,36512	-0,55035	-0,78488	0,00333	-0,00963	-0,00315	-0,00529	-0,01574	-0,01052
C2*	-0,07212	0,09497	-0,33856	0,39692	0,01320	0,02526	0,01923	-0,03889	-0,00734	-0,02312
H(C2)	0,18194	-0,00587	0,29039	0,02181	-0,28954	-0,05666	-0,17310	-0,01986	-0,00502	-0,01244
H(C4)	0,15866	0,08728	0,25925	-0,05477	0,01844	0,00596	0,01220	-0,01347	-0,00895	-0,01121
H(C1')	0,18718	0,12119	0,28567	0,00478	-0,01395	-0,03872	-0,02633	-0,01567	-0,02044	-0,01806
H(C1')	0,15534	0,13841	0,25526	-0,00876	-0,02252	-0,02221	-0,02237	-0,01206	-0,01558	-0,01382
H(C1'')	0,18977	0,18420	0,28949	0,00831	-0,11001	0,03261	-0,03870	-0,01531	-0,00429	-0,00980
H(C1'')	0,13404	0,13002	0,24610	-0,03070	-0,18963	-0,01204	-0,10083	-0,00731	-0,01664	-0,01198
H(Ca'')	0,15259	0,19580	0,26925	0,08636	-0,00556	-0,00755	-0,00655	-0,01002	-0,02459	-0,01730
H(Ca'')	0,12409	0,10427	0,24758	0,02456	-0,03432	-0,03178	-0,03305	-0,02463	-0,03504	-0,02983
H(Ca'')	0,12414	0,13865	0,24655	0,02743	-0,02946	-0,01489	-0,02217	-0,02702	-0,04211	-0,03457
H(Ca'')	0,12282	0,12634	0,24701	0,02474	-0,03147	-0,02795	-0,02971	-0,02103	-0,03651	-0,02877
H(Ca'')	0,10037	0,14766	0,23475	0,02927	-0,10402	-0,02585	-0,06493	-0,00246	-0,02813	-0,01529
H(Ca')	0,13408	0,16675	0,25716	0,05980	0,01474	-0,00154	0,00660	-0,00824	-0,02629	-0,01726
H(Ca')	0,12635	0,11621	0,24859	0,03021	-0,03232	-0,02709	-0,02971	-0,02227	-0,03379	-0,02803
H(Ca')	0,12481	0,13327	0,24697	0,02795	-0,02634	-0,01143	-0,01888	-0,02620	-0,04196	-0,03408
H(Ca')	0,12571	0,12169	0,24690	0,02371	-0,02805	-0,02639	-0,02722	-0,02246	-0,03704	-0,02975
H(Ca')	0,11911	0,12911	0,24274	0,03768	-0,01533	-0,02306	-0,01920	-0,00889	-0,03025	-0,01957
H(Ca''')	0,13924	0,13602	0,25745	0,07117	0,07579	0,02205	0,04892	-0,00378	0,00437	0,00030
H(Ca''')	0,13160	0,12827	0,25147	0,03265	-0,03338	-0,01527	-0,02432	-0,02466	-0,02035	-0,02251
H(Ca''')	0,12776	0,11524	0,24830	0,02743	-0,02045	-0,01465	-0,01755	-0,03077	-0,03145	-0,03111
H(Ca''')	0,12953	0,13392	0,24929	0,02380	-0,02562	-0,01590	-0,02076	-0,02893	-0,03007	-0,02950
H(Ca''')	0,14845	0,14020	0,26332	0,07170	0,00833	-0,01601	-0,00384	-0,01506	-0,02015	-0,01760
H(C2*)	0,18445	0,04101	0,23321	0,01931	-0,01529	-0,01540	-0,01535	0,00531	0,00216	0,00373
H(C2*)	0,16525	0,02846	0,21931	-0,00938	-0,03100	-0,01192	-0,02146	-0,00441	-0,00558	-0,00500
H(C2*)	0,15482	0,07620	0,24836	0,00355	-0,03716	-0,02703	-0,03210	-0,02594	-0,02141	-0,02367

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO C30 - Cargas atômicas MK, NPA, GATP (unidades de elétrons, u.e) e funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f_k^- , nucleofílico, f_k^+ , e radicalar f_k^0 para a lactona 22. Demonstram-se apenas os átomos prováveis de protonação.

Átomo	Cargas				Fukui (Mk)			Fukui (Mulliken)		
	Mulliken	MK	NPA	GATP	f_k^+	f_k^-	f_k^0	f_k^+	f_k^-	f_k^0
O1	-0,45101	-0,55714	-0,58422	-0,84435	-0,02099	-0,14658	-0,08379	-0,08281	-0,12197	-0,10239
C1	0,23558	0,78494	0,78902	1,22960	-0,21083	0,14180	-0,03452	-0,15214	0,29574	0,07180
C2	0,23344	-0,08450	-0,12167	-0,20491	0,15927	-0,12793	0,01567	-0,24774	-0,05855	-0,15315
C3	0,51731	0,09975	0,04320	0,08251	-0,27616	0,13334	-0,07141	-0,40146	0,21041	-0,09553
C4	-0,65378	0,05985	0,05915	0,44590	0,35237	-0,03138	0,16049	0,44912	-0,42703	0,01105
O2	-0,15208	-0,47553	-0,53467	-0,80669	-0,09934	-0,09469	-0,09701	-0,06899	-0,01235	-0,04067
C1'	-0,49599	-0,48553	-0,50278	0,09333	-0,22429	0,03274	-0,09577	0,07056	-0,15548	-0,04246
C2'	0,44544	0,36019	-0,03465	0,08259	0,02897	-0,16760	-0,06932	-0,48820	0,19128	-0,14846
C3'	-0,05942	-0,30724	-0,23596	-0,09788	0,08350	-0,08367	-0,00009	0,02434	-0,07640	-0,02603
C4'	-0,33838	-0,07337	-0,23586	0,00193	0,01876	-0,00469	0,00703	-0,04613	-0,17899	-0,11256
C5'	-0,02214	-0,16494	-0,24991	-0,05250	-0,01082	-0,15410	-0,08246	-0,00191	-0,01210	-0,00701
C6'	-0,37907	-0,09499	-0,24082	-0,01099	0,06080	-0,09356	-0,01638	0,04316	-0,18216	-0,06950
C7'	-0,04687	-0,25918	-0,24393	-0,07773	-0,00806	0,07378	0,03286	0,28054	0,16461	0,22258
C1''	-1,26175	-0,51373	-0,51464	0,08708	0,51100	-0,22003	0,14549	-0,13541	-0,21750	-0,17646
C2''	0,66131	0,29640	-0,04042	0,04842	-0,16798	-0,06000	-0,11399	-0,37293	0,09658	-0,13817
C3''	0,27350	-0,20334	-0,24169	-0,07809	-0,00829	0,00753	-0,00038	-0,07739	0,04488	-0,01626
C4''	-0,17056	-0,14262	-0,23589	-0,00891	0,09654	-0,05955	0,01849	-0,30500	-0,09265	-0,19882
C5''	-0,02942	-0,14673	-0,24613	-0,04422	-0,02430	-0,06873	-0,04651	0,12130	-0,03633	0,04248
C6''	-0,44804	-0,11527	-0,23279	0,00114	-0,01435	-0,01833	-0,01634	-0,09820	-0,16032	-0,12926
C7''	-0,42094	-0,18274	-0,23762	-0,07511	0,05358	-0,02552	0,01403	1,01206	0,12649	0,56928
C1'''	0,15654	0,26112	-0,06953	0,00839	-0,05432	-0,04504	-0,04968	-0,41037	0,24297	-0,08370
C2'''	-0,65976	-0,23011	-0,23507	-0,05786	0,06647	-0,03354	0,01647	-0,07665	-0,10097	-0,08881
C3'''	-0,07461	-0,10811	-0,23590	-0,02039	0,00621	-0,03535	-0,01457	-0,23197	0,02534	-0,10332
C4'''	-0,05852	-0,15313	-0,23848	-0,03301	-0,04353	-0,01389	-0,02871	0,00414	0,00403	0,00408
C5'''	-0,08211	-0,10554	-0,23544	-0,00180	0,03618	-0,08406	-0,02394	-0,13594	-0,07911	-0,10752
C6'''	0,60584	-0,17832	-0,22445	-0,09377	-0,02408	0,04266	0,00929	0,88036	-0,05117	0,41460
H(C3)	0,14387	0,11476	0,25972	-0,03224	-0,23185	-0,00375	-0,11780	-0,05187	-0,03192	-0,04189
H(C1')	0,17036	0,15363	0,28108	-0,01140	0,02019	0,00254	0,01136	-0,04119	-0,01368	-0,02743
H(C1')	0,15617	0,17667	0,26814	-0,01269	0,06814	0,01922	0,04368	-0,03067	-0,01653	-0,02360
H(Ca')	0,15254	0,18891	0,26336	0,08011	-0,07885	0,03648	-0,02118	-0,05530	0,00804	-0,02363
H(Ca')	0,12755	0,11753	0,24719	0,02207	-0,05203	-0,01623	-0,03413	-0,03092	-0,03673	-0,03382
H(Ca')	0,12244	0,12415	0,24515	0,02293	-0,05191	0,00139	-0,02526	-0,03073	-0,04829	-0,03951
H(Ca')	0,12225	0,11656	0,24393	0,02143	-0,05530	-0,00871	-0,03201	-0,02578	-0,04338	-0,03458
H(Ca')	0,11249	0,13308	0,23992	0,02660	-0,04360	-0,03217	-0,03788	-0,01084	-0,02679	-0,01881
H(C1'')	0,16252	0,17559	0,27497	-0,01916	-0,25199	0,02547	-0,11326	-0,04726	-0,01677	-0,03202
H(C1'')	0,16124	0,14791	0,27106	-0,02010	-0,13511	0,06411	-0,03550	-0,02855	-0,02265	-0,02560
H(Ca'')	0,10943	0,13149	0,24223	0,03176	-0,06356	0,00889	-0,02733	-0,01130	-0,02029	-0,01580
H(Ca'')	0,12429	0,13423	0,24811	0,02754	-0,07518	0,00371	-0,03574	-0,02626	-0,02855	-0,02740
H(Ca'')	0,12696	0,13098	0,24814	0,02891	-0,04962	-0,00057	-0,02510	-0,03028	-0,03012	-0,03020
H(Ca'')	0,12732	0,12677	0,24832	0,02721	-0,03959	-0,00602	-0,02280	-0,02676	-0,02290	-0,02483
H(Ca'')	0,12653	0,11206	0,24966	0,04566	-0,00401	0,02968	0,01284	-0,00047	-0,01134	-0,00591
H(Ca''')	0,11368	0,11811	0,24417	0,04096	-0,08076	0,00902	-0,03587	-0,01319	-0,01447	-0,01383
H(Ca''')	0,12987	0,13071	0,24973	0,02692	-0,05531	-0,00284	-0,02908	-0,02957	-0,02281	-0,02619
H(Ca''')	0,12849	0,13176	0,24957	0,03128	-0,04149	-0,00944	-0,02546	-0,03214	-0,02435	-0,02824
H(Ca''')	0,12843	0,12535	0,25046	0,03029	-0,05343	0,01128	-0,02108	-0,03045	-0,01547	-0,02296
H(Ca''')	0,12904	0,12958	0,25625	0,05924	-0,01105	0,00431	-0,00337	0,00119	-0,00027	0,00046

Quadrados representam os maiores e menores valores da tabela.

ANEXO D - Comprimentos de ligações (Å) do anel lactônico para as moléculas neutras em diferentes modelos computacionais, M062X/def2-TZVP e B3LYP/6-31+G(d,p).

ANEXO E - Comprimentos de ligações (Å) do anel lactônico para as moléculas neutras em B3LYP/6-31+G(d,p).

ANEXO F - Comprimentos de ligações (Å) para as moléculas neutras 18 e 19 em B3LYP/6-31+G(d,p).

ANEXO G - Comprimentos de ligações (Å) para as moléculas neutras 13-16 em B3LYP/6-31+G(d,p).

ANEXO H – Densidade eletrônica (u.a) dos BCPs das ligações no anel lactônico para as moléculas neutras em B3LYP/6-31+G(d,p).

ANEXO I – Entalpia de formação *versus* AP em B3LYP/6-31+G(d,p). Equação da reta: $y = 3,3429x - 742,63583$ ($R^2 = 0,68148$).

ANEXO J – Entalpia de formação *versus* AP em B3LYP/6-31+G(d,p) para as butirolactonas 1,3,5,7,9,11,13,15, 18 e 20. Equação da reta: $y = 3,51163x - 783,177738$ ($R^2 = 0,80334$).

ANEXO K - HOMO para as moléculas 1, 2, 5-8, 13, 14, 18, 19 e 22.

ANEXO L1- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 1 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

	1		1_P1		1_P2		1_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4212	0,1496	0,3504	-0,2569	0,4738	1,0501	0,3486	-0,2351
C ₁ -C ₂	0,2492	-0,5806	0,2611	-0,6491	0,2489	-0,6132	0,2627	-0,6680
C ₂ -C ₃	0,2397	-0,5259	0,2346	-0,5063	0,2347	-0,5137	0,2334	-0,5019
C ₃ -C ₄	0,2492	-0,5800	0,2500	-0,5862	0,2539	-0,6083	0,2505	-0,5895
C ₄ -O ₂	0,2408	-0,4480	0,2009	-0,2465	0,2311	-0,3045	0,1964	-0,2254
O ₂ -C ₁	0,2941	-0,5327	0,3605	-0,2144	0,0634	0,1445	0,3557	-0,2244
C ₂ -C ₁ '	0,2536	-0,5965	0,2489	-0,5746	0,2412	-0,5448	0,2473	-0,5702
C ₁ '-C ₂ '	0,3087	-0,8281	0,3058	-0,8100	0,3078	-0,8219	0,3075	-0,8190
C ₂ '-C ₃ '	0,3124	-0,8526	0,3125	-0,8546	0,3126	-0,8554	0,3125	-0,8542
C ₃ '-C ₄ '	0,3113	-0,8494	0,3118	-0,8555	0,3120	-0,8565	0,3119	-0,8552
C ₄ '-C ₅ '	0,3123	-0,8537	0,3132	-0,8612	0,3129	-0,8603	0,3131	-0,8606
C ₅ '-C ₆ '	0,3113	-0,8486	0,3120	-0,8544	0,3122	-0,8554	0,3121	-0,8547
C ₆ '-C ₁ '	0,3102	-0,8341	0,3080	-0,8219	0,3088	-0,8276	0,3099	-0,8325
O-H ⁺			0,3436	-2,1039	0,3531	-2,0913	0,3446	-2,1062
C ₂ -H	0,2760	-0,9365						
	1_desprotonada		1_sodiada*		1_oxidada		1_reduzida	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,3936	-0,1712	0,4007	-0,0132	0,4283	0,3054	0,4077	0,0556
C ₁ -C ₂	0,3020	-0,7907	0,2518	-0,5910	0,1989	-0,3533	0,2586	-0,6136
C ₂ -C ₃	0,2516	-0,5653	0,2398	-0,5273	0,2357	-0,5110	0,2422	-0,5379
C ₃ -C ₄	0,2455	-0,5651	0,2478	-0,5745	0,2502	-0,5862	0,2476	-0,5733
C ₄ -O ₂	0,2581	-0,5765	0,2251	-0,3614	0,2290	-0,3258	0,2454	-0,4830
O ₂ -C ₁	0,2540	-0,5532	0,3226	-0,4116	0,3185	-0,4954	0,2782	-0,5345
C ₂ -C ₁ '	0,2893	-0,7285	0,2525	-0,5894	0,2749	-0,6871	0,2520	-0,5879
C ₁ '-C ₂ '	0,2944	-0,7615	0,3058	-0,8088	0,2947	-0,7771	0,3113	-0,8350
C ₂ '-C ₃ '	0,3113	-0,8400	0,3101	-0,8386	0,3246	-0,9174	0,3038	-0,8073
C ₃ '-C ₄ '	0,3082	-0,8281	0,3097	-0,8409	0,3044	-0,8310	0,3057	-0,8175
C ₄ '-C ₅ '	0,3048	-0,8134	0,3109	-0,8463	0,3030	-0,8247	0,3133	-0,8521
C ₅ '-C ₆ '	0,3146	-0,8559	0,3090	-0,8350	0,3252	-0,9223	0,3038	-0,8099
C ₆ '-C ₁ '	0,2931	-0,7595	0,3073	-0,8157	0,2974	-0,7902	0,3058	-0,8132
HC ₆ '-O ₁	0,0147	0,0480	0,4007	-0,0132	0,4283	0,3054	0,4077	0,0556
Na ⁺ -O ₁			0,0259	0,1720				
HC ₃ -HC ₂								

*Não satisfaz a regra de Poincare-Hopf

ANEXO L2- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 2 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

	2		2_P1		2_P2		2_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4184	0,0830	0,3478	-0,3044	0,3444	-0,2867	0,4688	0,9830
C ₁ -C ₂	0,2656	-0,6505	0,2860	-0,7560	0,2872	-0,7750	0,2774	-0,7601
C ₂ -C ₃	0,3406	-0,9634	0,3339	-0,9330	0,3309	-0,9186	0,3335	-0,9418
C ₃ -C ₄	0,2665	-0,6554	0,2724	-0,6858	0,2740	-0,6935	0,2713	-0,6909
C ₄ -O ₂	0,2507	-0,4831	0,2258	-0,3160	0,2221	-0,2867	0,2448	-0,3608
O ₂ -C ₁	0,2896	-0,5578	0,3452	-0,3095	0,3403	-0,3197	0,0607	0,1429
C ₂ -C ₁ '	0,2706	-0,6764	0,2688	-0,6743	0,2693	-0,6780	0,2575	-0,6208
C ₁ '-C ₂ '	0,3066	-0,8202	0,3032	-0,7973	0,3050	-0,8105	0,3064	-0,8167
C ₂ '-C ₃ '	0,3123	-0,8542	0,3122	-0,8550	0,3135	-0,8614	0,3134	-0,8608
C ₃ '-C ₄ '	0,3126	-0,8564	0,3127	-0,8598	0,3128	-0,8606	0,3124	-0,8586
C ₄ '-C ₅ '	0,3109	-0,8483	0,3122	-0,8576	0,3118	-0,8560	0,3121	-0,8572
C ₅ '-C ₆ '	0,3139	-0,8600	0,3137	-0,8635	0,3146	-0,8670	0,3136	-0,8619
C ₆ '-C ₁ '	0,3056	-0,8138	0,3059	-0,8158	0,3050	-0,8105	0,3052	-0,8114
O-H ⁺			0,3436	-2,0941	0,3456	-2,1140	0,3530	-2,1114
O ₁ -HC ₂ '					0,0091	0,0362		
	2_P5		2_sodiada		2_oxidada		2_reduzida	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4227	0,1272	0,3918	-0,0523	0,4245	0,1429	0,4184	0,0830
C ₁ -C ₂	0,2555	-0,6152	0,2751	-0,6980	0,2577	-0,6173	0,2656	-0,6505
C ₂ -C ₃	0,2692	-0,6646	0,3384	-0,9541	0,3252	-0,9063	0,3406	-0,9634
C ₃ -C ₄	0,2443	-0,5600	0,2697	-0,6726	0,2748	-0,6985	0,2665	-0,6554
C ₄ -O ₂	0,2385	-0,3851	0,2375	-0,3883	0,2537	-0,4938	0,2507	-0,4831
O ₂ -C ₁	0,3093	-0,5011	0,3101	-0,4748	0,2986	-0,5509	0,2896	-0,5578
C ₂ -C ₁ '	0,3165	-0,8847	0,2700	-0,6767	0,2949	-0,7828	0,2706	-0,6764
C ₁ '-C ₂ '	0,2890	-0,7536	0,3060	-0,8154	0,2907	-0,7605	0,3066	-0,8202
C ₂ '-C ₃ '	0,3234	-0,9163	0,3136	-0,8612	0,3266	-0,9282	0,3123	-0,8542
C ₃ '-C ₄ '	0,3103	-0,8593	0,3119	-0,8548	0,3038	-0,8283	0,3126	-0,8564
C ₄ '-C ₅ '	0,3060	-0,8385	0,3122	-0,8558	0,3058	-0,8383	0,3109	-0,8483
C ₅ '-C ₆ '	0,3261	-0,9273	0,3128	-0,8558	0,3249	-0,9214	0,3139	-0,8600
C ₆ '-C ₁ '	0,2895	-0,7539	0,3062	-0,8166	0,2922	-0,7698	0,3056	-0,8138
O ₁ -HC ₂ '	0,0195	0,0660						
Na ⁺ -O ₁			0,0310	0,2375				

ANEXO L3- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 3 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continua)

	3		3_P1		3_P2		3_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4209	0,1286	0,3457	-0,2849	0,3481	-0,2566	0,4626	0,8109
C ₁ -C ₂	0,2558	-0,6153	0,2653	-0,6764	0,2698	-0,7108	0,2596	-0,6654
C ₂ -C ₃	0,2413	-0,5338	0,2330	-0,5012	0,2337	-0,5050	0,2350	-0,5121
C ₃ -C ₄	0,2432	-0,5491	0,2463	-0,5671	0,2460	-0,5661	0,2490	-0,5831
C ₄ -O ₂	0,2423	-0,4515	0,1993	-0,2270	0,1940	-0,2159	0,2077	-0,1770
O ₂ -C ₁	0,2935	-0,5401	0,3628	-0,2307	0,3579	-0,2379	0,1241	0,1001
C ₃ -C ₁ '	0,2527	-0,5916	0,2501	-0,5814	0,2499	-0,5803	0,2498	-0,5804
C ₁ '-C ₂ '	0,3096	-0,8315	0,3096	-0,8307	0,3096	-0,8310	0,3092	-0,8292
C ₂ '-C ₃ '	0,3114	-0,8495	0,3118	-0,8538	0,3118	-0,8537	0,3121	-0,8550
C ₃ '-C ₄ '	0,3125	-0,8549	0,3134	-0,8616	0,3134	-0,8616	0,3132	-0,8612
C ₄ '-C ₅ '	0,3113	-0,8500	0,3118	-0,8547	0,3118	-0,8546	0,3120	-0,8556
C ₅ '-C ₆ '	0,3120	-0,8499	0,3122	-0,8520	0,3122	-0,8521	0,3121	-0,8520
C ₆ '-C ₁ '	0,3075	-0,8208	0,3069	-0,8150	0,3070	-0,8153	0,3069	-0,8147
O-H ⁺			0,3500	-2,1533	0,3436	-2,1008	0,3459	-2,0922

ANEXO L3- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 3 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continuação)

ligação	3		3_P1		3_P2		3_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₂ -H	0,2803	-0,9854						
C ₂ -H	0,2754	-0,9395						
ligação	3_desprotonada		3_sodiada		3_oxidada			
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$		
C ₁ -O ₁	0,3912	-0,2271	0,3930	-0,0278	0,4227	0,2060		
C ₁ -C ₂	0,3110	-0,8340	0,2622	-0,6533	0,2434	-0,5527		
C ₂ -C ₃	0,2528	-0,5654	0,2389	-0,5251	0,2196	-0,4384		
C ₃ -C ₄	0,2361	-0,5183	0,2450	-0,5591	0,2402	-0,5365		
C ₄ -O ₂	0,2662	-0,6207	0,2210	-0,3307	0,2410	-0,4039		
O ₂ -C ₁	0,2379	-0,4900	0,3209	-0,4250	0,3095	-0,5126		
C ₃ -C ₁ ''	0,2498	-0,5789	0,2513	-0,5858	0,2676	-0,6557		
C ₁ ''-C ₂ ''	0,3081	-0,8299	0,3097	-0,8314	0,2955	-0,7784		
C ₂ ''-C ₃ ''	0,3118	-0,8479	0,3117	-0,8521	0,3234	-0,9104		
C ₃ ''-C ₄ ''	0,3089	-0,8351	0,3131	-0,8591	0,3044	-0,8300		
C ₄ ''-C ₅ ''	0,3108	-0,8429	0,3117	-0,8531	0,3045	-0,8300		
C ₅ ''-C ₆ ''	0,3098	-0,8383	0,3120	-0,8505	0,3235	-0,9132		
C ₆ ''-C ₁ ''	0,3088	-0,8300	0,3074	-0,8182	0,2976	-0,7898		
Na ⁺ -O ₁			0,0305	0,2332				

ANEXO L4- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 4 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continua)

ligação	4		4_P1		4_P2		4_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4190	0,0655	0,3386	-0,3563	0,4641	0,9093	0,3401	-0,3367
C ₁ -C ₂	0,2786	-0,7135	0,3057	-0,8507	0,2993	-0,8663	0,3101	-0,8894
C ₂ -C ₃	0,3395	-0,9622	0,3205	-0,8726	0,3176	-0,8651	0,3210	-0,8765
C ₃ -C ₄	0,2584	-0,6169	0,2632	-0,6436	0,2605	-0,6402	0,2625	-0,6403
C ₄ -O ₂	0,2538	-0,5106	0,2333	-0,3567	0,2513	-0,4090	0,2288	-0,3401
O ₂ -C ₁	0,2842	-0,5705	0,3368	-0,3868	0,0516	0,1367	0,3309	-0,3832
C ₃ -C ₁ ''	0,2745	-0,6918	0,2874	-0,7548	0,2858	-0,7430	0,2873	-0,7545
C ₁ ''-C ₂ ''	0,3056	-0,8169	0,3016	-0,8004	0,3001	-0,7926	0,3016	-0,8006
C ₂ ''-C ₃ ''	0,3147	-0,8646	0,3178	-0,8835	0,3183	-0,8860	0,3177	-0,8834
C ₃ ''-C ₄ ''	0,3108	-0,8488	0,3109	-0,8546	0,3111	-0,8567	0,3110	-0,8549
C ₄ ''-C ₅ ''	0,3126	-0,8567	0,3116	-0,8577	0,3120	-0,8605	0,3115	-0,8572
C ₅ ''-C ₆ ''	0,3127	-0,8558	0,3170	-0,8801	0,3173	-0,8818	0,3170	-0,8798
C ₆ ''-C ₁ ''	0,3066	-0,8189	0,3019	-0,8001	0,3003	-0,7917	0,3019	-0,8000
O-H ⁺			0,3529	-2,1477	0,3554	-2,1128	0,3481	-2,1201
C2-H	0,2864	-1,0537						
ligação	4_P4		4_desprotonada		4_sodiada		4_oxidada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4334	0,2504	0,4075	0,0323	0,3891	-0,1050	0,4239	0,1156
C ₁ -C ₂	0,2516	-0,5942	0,2649	-0,6528	0,2920	-0,7803	0,2763	-0,7096
C ₂ -C ₃	0,2696	-0,6704	0,3290	-0,9244	0,3324	-0,9296	0,3220	-0,8956
C ₃ -C ₄	0,2652	-0,6536	0,2514	-0,5714	0,2611	-0,6320	0,2577	-0,6163
C ₄ -O ₂	0,2614	-0,5610	0,2594	-0,5236	0,2416	-0,4219	0,2547	-0,5185
O ₂ -C ₁	0,2874	-0,5452	0,2574	-0,5634	0,3042	-0,5027	0,2941	-0,5623
C ₃ -C ₁ ''	0,3124	-0,8665	0,2735	-0,6852	0,2794	-0,7159	0,2977	-0,7955
C ₁ ''-C ₂ ''	0,2936	-0,7710	0,3044	-0,8093	0,3043	-0,8112	0,2953	-0,7804
C ₂ ''-C ₃ ''	0,3229	-0,9125	0,3098	-0,8369	0,3159	-0,8722	0,3249	-0,9203
C ₃ ''-C ₄ ''	0,3091	-0,8513	0,3111	-0,8440	0,3112	-0,8531	0,3041	-0,8297
C ₄ ''-C ₅ ''	0,3086	-0,8490	0,3071	-0,8266	0,3125	-0,8590	0,3074	-0,8447

ANEXO L4- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 4 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continuação)								
	4_P4		4_desprotonada		4_sodiada		4_oxidada	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₅ ''-C ₆ ''	0,3232	-0,9134	0,3144	-0,8600	0,3145	-0,8661	0,3243	-0,9184
C ₆ ''-C ₁ ''	0,2931	-0,7680	0,3040	-0,8136	0,3048	-0,8113	0,2918	-0,7656
Na ⁺ -O ₁					0,0318	0,2461		
C ₂ -H	0,2709	-0,9410						

ANEXO L5- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 5 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

Ligação	5		5_P1		5_P2		5_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
O ₁ -C ₁	0,4267	0,1974	0,3411	-0,3040	0,4234	0,1547	0,3424	-0,2850
C ₁ -C ₂	0,2573	-0,6222	0,2634	-0,6626	0,2583	-0,6394	0,2681	-0,6964
C ₂ -C ₃	0,2476	-0,5645	0,2388	-0,5300	0,2343	-0,5110	0,2392	-0,5319
C ₃ -C ₄	0,2462	-0,5623	0,2501	-0,5844	0,2723	-0,6957	0,2509	-0,5887
C ₄ -O ₂	0,2473	-0,4330	0,1630	-0,1035	0,0143	0,0528	0,1509	-0,0460
O ₂ -C ₁	0,2970	-0,4991	0,3728	-0,1973	0,2911	-0,4903	0,3699	-0,1965
C ₄ -C ₁ '''	0,2631	-0,6513	0,2707	-0,6860	0,3166	-0,8912	0,2726	-0,6942
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3118	-0,8440	0,3058	-0,8140	0,2938	-0,7740	0,3054	-0,8129
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3140	-0,8628	0,3143	-0,8639	0,3233	-0,9134	0,3145	-0,8650
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3136	-0,8623	0,3115	-0,8545	0,3076	-0,8440	0,3114	-0,8545
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3141	-0,8649	0,3129	-0,8608	0,3099	-0,8541	0,3128	-0,8605
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3133	-0,8600	0,3139	-0,8651	0,3226	-0,9123	0,3142	-0,8666
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3121	-0,8448	0,3074	-0,8224	0,2943	-0,7761	0,3069	-0,8201
O-H ⁺			0,3512	-2,1424	0,3515	-2,0777	0,3457	-2,1052
HC ₃ -HC ₂ '''							0,0094	0,0405
C ₂ -H	0,2811	-0,9900						
C ₂ -H	0,2754	-0,9390						

Ligação	5_desprotonada		5_sodiada		5_oxidada		5_reduzida	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
O ₁ -C ₁	0,3904	-0,2320	0,3915	-0,0456	0,4305	0,2550	0,3762	-0,2735
C ₁ -C ₂	0,3138	-0,8472	0,2616	-0,6489	0,2521	-0,5982	0,2350	-0,5235
C ₂ -C ₃	0,2518	-0,5676	0,2427	-0,5449	0,2469	-0,5623	0,2346	-0,5135
C ₃ -C ₄	0,2371	-0,5239	0,2465	-0,5661	0,2202	-0,4491	0,2624	-0,6352
C ₄ -O ₂	0,2689	-0,6403	0,2077	-0,3238	0,2578	-0,5301	0,0106	0,0381
O ₂ -C ₁	0,2275	-0,4330	0,3249	-0,4149	0,2758	-0,5593	0,3720	-0,2832
C ₄ -C ₁ '''	0,2587	-0,6308	0,2635	-0,6521	0,2755	-0,7075	0,3012	-0,7902
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3084	-0,8281	0,3097	-0,8314	0,2959	-0,7855	0,2933	-0,7641
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3108	-0,8425	0,3120	-0,8541	0,3268	-0,9283	0,3171	-0,8714
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3099	-0,8393	0,3131	-0,8592	0,2997	-0,8101	0,3057	-0,8206
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3103	-0,8414	0,3112	-0,8512	0,3032	-0,8263	0,3070	-0,8264
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3107	-0,8440	0,3130	-0,8559	0,3257	-0,9246	0,3154	-0,8619
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3092	-0,8327	0,3075	-0,8210	0,2936	-0,7751	0,2932	-0,7623
Na ⁺ -O ₁	0,0308	0,2337						

ANEXO L6- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 6 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

Ligação	6		6_P1		6_P2		6_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
O ₁ -C ₁	0,4264	0,1631	0,3422	-0,3284	0,4571	0,7226	0,3437	-0,3070
C ₁ -C ₂	0,2725	-0,6863	0,2894	-0,7759	0,2847	-0,7831	0,2937	-0,8119
C ₂ -C ₃	0,3504	-1,0279	0,3400	-0,9743	0,3428	-0,9934	0,3404	-0,9770
C ₃ -C ₄	0,2607	-0,6267	0,2709	-0,6800	0,2680	-0,6727	0,2701	-0,6767
C ₄ -O ₂	0,2552	-0,4782	0,2019	-0,2904	0,2056	-0,2789	0,1944	-0,2556
O ₂ -C ₁	0,2916	-0,5356	0,3536	-0,3288	0,1273	0,0885	0,3497	-0,3210
C ₄ -C ₁ '''	0,2568	-0,6198	0,2572	-0,6248	0,2573	-0,6198	0,2588	-0,6319
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3124	-0,8488	0,3070	-0,8198	0,3056	-0,8110	0,3068	-0,8272
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3145	-0,8652	0,3137	-0,8613	0,3133	-0,8595	0,3137	-0,8617
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3135	-0,8625	0,3117	-0,8552	0,3119	-0,8565	0,3117	-0,8600
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3144	-0,8662	0,3128	-0,8603	0,3127	-0,8600	0,3117	-0,8552
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3132	-0,8592	0,3132	-0,8613	0,3133	-0,8616	0,3137	-0,8617
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3134	-0,8517	0,3087	-0,8287	0,3073	-0,8209	0,3068	-0,8189
O-H ⁺			0,3511	-2,1459	0,3442	-2,0887	0,3460	-2,1175
C ₂ -H	0,2871	-1,0675						
Ligação	6_P4		6_P5		6_desprotonada		6_sodiada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
O ₁ -C ₁	0,4586	0,7558	0,4348	0,3611	0,4089	0,0523	0,3906	-0,0797
C ₁ -C ₂	0,2562	-0,6268	0,2838	-0,7788	0,2622	-0,6404	0,2823	-0,7391
C ₂ -C ₃	0,2416	-0,5393	0,3425	-1,0042	0,3348	-0,9602	0,3448	-0,9976
C ₃ -C ₄	0,2706	-0,6782			0,2427	-0,5296	0,2659	-0,6542
C ₄ -O ₂	0,3679	0,1152	0,3343	-0,0398	0,2622	-0,5399	0,2237	-0,3968
O ₂ -C ₁	0,1561	-0,0097	0,2057	-0,3017	0,2498	-0,5375	0,3142	-0,4847
C ₄ -C ₁ '''	0,2356	-0,5136	0,3105	-0,8856	0,2581	-0,6217	0,2561	-0,6173
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3076	-0,8239	0,2974	-0,7872	0,3086	-0,8276	0,3082	-0,8250
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3135	-0,8614	0,3217	-0,9041	0,3101	-0,8392	0,3129	-0,8561
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3117	-0,8562	0,3078	-0,8427	0,3107	-0,8427	0,3115	-0,8527
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3130	-0,8616	0,3110	-0,8570	0,3089	-0,8351	0,3128	-0,8584
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3119	-0,8524	0,3197	-0,8972	0,3124	-0,8505	0,3122	-0,8549
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3065	-0,8150	0,2987	-0,7926	0,3079	-0,8276	0,3099	-0,8334
C ₂ -H	0,2804	-1,0207						
Na ⁺ -O ₁							0,0312	0,2403
Ligação	6_oxidada							
	ρ	$\nabla^2\rho$						
O ₁ -C ₁	0,4282	0,2044						
C ₁ -C ₂	0,2708	-0,6815						
C ₂ -C ₃	0,3487	-1,0193						
C ₃ -C ₄	0,2495	-0,5742						
C ₄ -O ₂	0,2543	-0,5408						
O ₂ -C ₁	0,2743	-0,5876						
C ₄ -C ₁ '''	0,2654	-0,6596						
C ₁ '''-C ₂ '''	0,2901	-0,7606						
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3232	-0,9138						
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3097	-0,8560						
C ₄ '''-C ₅ '''	0,2955	-0,7917						
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3243	-0,9178						
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3045	-0,8239						

ANEXO L7- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 7 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

res protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada								
	7		7_P1		7_P2		7_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4191	0,1271	0,3552	-0,2610	0,4751	1,0830	0,3488	-0,2394
C ₁ -C ₂	0,2536	-0,6026	0,2614	-0,6528	0,2562	-0,6581	0,2656	-0,6868
C ₂ -C ₃	0,2440	-0,5462	0,2384	-0,5239	0,2362	-0,5203	0,2366	-0,5167
C ₃ -C ₄	0,2485	-0,5765	0,2499	-0,5856	0,2533	-0,6056	0,2505	-0,5891
C ₄ -O ₂	0,2397	-0,4473	0,2053	-0,2577	0,2334	-0,3168	0,1984	-0,2280
O ₂ -C ₁	0,2954	-0,5268	0,3559	-0,2456	0,0590	0,1394	0,3541	-0,2410
C ₂ -C ₁ '	0,2395	-0,5309	0,2329	-0,5033	0,2185	-0,4428	0,2287	-0,4860
C ₁ '-C ₂ '	0,2529	-0,5960	0,2504	-0,5812	0,2542	-0,5999	0,2800	-0,5924
C ₂ '-C ₃ '	0,3084	-0,8259	0,3067	-0,8168	0,3073	-0,8185	0,3078	-0,8211
C ₃ '-C ₄ '	0,3119	-0,8501	0,3131	-0,8575	0,3126	-0,8550	0,3123	-0,8528
C ₄ '-C ₅ '	0,3111	-0,8480	0,3112	-0,8524	0,3115	-0,8526	0,3115	-0,8523
C ₅ '-C ₆ '	0,3120	-0,8520	0,3139	-0,8639	0,3130	-0,8592	0,3128	-0,8579
C ₆ '-C ₇ '	0,3110	-0,8465	0,3086	-0,8359	0,3117	-0,8520	0,3115	-0,8506
C ₇ '- C ₂ '	0,3094	-0,8303	0,3045	-0,7989	0,3086	-0,8247	0,3094	-0,8290
O-H ⁺			0,3227	-1,8887	0,3535	-2,0919	0,3444	-2,0989
C ₂ -H	0,2752	-0,9302						
C ₇ '- H ⁺			0,0244	0,0531				
	7_desprotonada		7_sodiada		7_oxidada			
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$		
C ₁ -O ₁	0,3872	-0,2515	0,3986	0,0058	0,4049	0,0172		
C ₁ -C ₂	0,3113	-0,8243	0,2550	-0,6117	0,2543	-0,6040		
C ₂ -C ₃	0,2528	-0,5663	0,2414	-0,5356	0,2430	-0,5430		
C ₃ -C ₄	0,2448	-0,5613	0,2486	-0,5786	0,2463	-0,5680		
C ₄ -O ₂	0,2600	-0,5986	0,2266	-0,3577	0,2224	-0,3567		
O ₂ -C ₁	0,2456	-0,5242	0,3209	-0,4225	0,3245	-0,4182		
C ₂ -C ₁ '	0,2552	-0,5830	0,2365	-0,5181	0,2375	-0,5216		
C ₁ '-C ₂ '	0,2468	-0,5684	0,2512	-0,5879	0,2601	-0,6296		
C ₂ '-C ₃ '	0,3097	-0,8333	0,3071	-0,8159	0,2966	-0,7905		
C ₃ '-C ₄ '	0,3088	-0,8336	0,3084	-0,8301	0,3251	-0,9212		
C ₄ '-C ₅ '	0,3112	-0,8448	0,3092	-0,8352	0,3043	-0,8291		
C ₅ '-C ₆ '	0,3084	-0,8322	0,3085	-0,8330	0,3047	-0,8309		
C ₆ '-C ₇ '	0,3119	-0,8487	0,3097	-0,8356	0,3250	-0,9187		
C ₇ '- C ₂ '	0,3086	-0,8330	0,3067	-0,8152	0,2943	-0,7787		
Na ⁺ -O ₁			0,0275	0,1990				

ANEXO L8- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 8 e suas espécies protonadas, sodiada e oxidada.

(continua)

	8		8_P1		8_P2		8_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4178	0,0804	0,3429	-0,3011	0,4680	0,9825	0,3435	-0,2802
C ₁ -C ₂	0,2714	-0,6781	0,2879	-0,7667	0,2819	-0,7845	0,2918	-0,8001
C ₂ -C ₃	0,3445	-0,9824	0,3365	-0,9482	0,3366	-0,9586	0,3359	-0,9464
C ₃ -C ₄	0,2642	-0,6452	0,2735	-0,6920	0,2718	-0,6943	0,2731	-0,6906
C ₄ -O ₂	0,2492	-0,4869	0,2264	-0,3116	0,2464	-0,3749	0,2213	-0,2964
O ₂ -C ₁	0,2886	-0,5570	0,3447	-0,3239	0,0569	0,1397	0,3397	-0,3245
C ₂ -C ₁ '	0,2544	-0,6021	0,2495	-0,5845	0,2306	-0,1861	0,2496	-0,5876
C ₁ '-C ₂ '	0,2532	-0,5982	0,2495	-0,5818	0,2524	-0,5935	0,2509	-0,5880
C ₂ '-C ₃ '	0,3093	-0,8302	0,3088	-0,8257	0,3082	-0,8234	0,3088	-0,8259
C ₃ '-C ₄ '	0,3114	-0,8482	0,3116	-0,8501	0,3118	-0,8515	0,3115	-0,8498
C ₄ '-C ₅ '	0,3115	-0,8495	0,3121	-0,8547	0,3120	-0,8544	0,3121	-0,8545
C ₅ '-C ₆ '	0,3115	-0,8496	0,3121	-0,8547	0,3120	-0,8546	0,3121	-0,8542
C ₆ '-C ₇ '	0,3114	-0,8482	0,3116	-0,8501	0,3118	-0,8516	0,3116	-0,8500

ANEXO L8- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 8 e suas espécies protonadas, sodiada e oxidada.

(continuação)

	8		8_P1		8_P2		8_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C7'-C2'	0,3093	-0,8303	0,3088	-0,8258	0,3082	-0,8236	0,3087	-0,8256
O-H ⁺			0,3504	-2,1409	0,3532	-2,1091	0,3457	-2,1175
	8_P5		8_sodiada		8_oxidada			
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$		
C1-O1	0,4225	0,1330	0,3976	-0,0437	0,4195	0,0860		
C1-C2	0,2538	-0,6001	0,2742	-0,6891	0,2682	-0,6607		
C2-C3	0,2521	-0,5832	0,3426	-0,9744	0,3383	-0,9599		
C3-C4	0,2463	-0,5687	0,2679	-0,6641	0,2675	-0,6620		
C4-O2	0,2346	-0,3969	0,2411	-0,4157	0,2486	-0,4800		
O2-C1	0,3113	-0,4935	0,3106	-0,4851	0,2995	-0,5404		
C2-C1'	0,2877	-0,7130	0,2520	-0,5920	0,2472	-0,5663		
C1'-C2'	0,1902	-0,2324	0,2493	-0,5794	0,2573	-0,6157		
C2'-C3'	0,2952	-0,7743	0,3076	-0,8183	0,2967	-0,7886		
C3'-C4'	0,3204	-0,8983	0,3082	-0,8291	0,3254	-0,9207		
C4'-C5'	0,3110	-0,8598	0,3092	-0,8354	0,3008	-0,8141		
C5'-C6'	0,3082	-0,8463	0,3087	-0,8338	0,3045	-0,8315		
C6'-C7'	0,3222	-0,9056	0,3099	-0,8376	0,3247	-0,9187		
C7'-C2'	0,2950	-0,7719	0,3075	-0,8198	0,2937	-0,7765		
C3-H	0,2778	-0,9696						
C3-H	0,2820	-1,0002						
HC3'-O1	0,0140	0,0500						
Na ⁺ -O1			0,0277	0,2011				

ANEXO L9- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 9 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continua)

	9		9_P1		9_P2		9_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C1-O1	0,4209	0,1290	0,3461	-0,2808	0,4654	0,8685	0,3482	-0,2539
C1-C2	0,2556	-0,6142	0,2656	-0,6792	0,2595	-0,6686	0,2702	-0,7134
C2-C3	0,2445	-0,5492	0,2361	-0,5169	0,2374	-0,5251	0,2366	-0,5192
C3-C4	0,2471	-0,5680	0,2485	-0,5788	0,2515	-0,5957	0,2481	-0,5774
C4-O2	0,2426	-0,4545	0,2006	-0,2297	0,2138	-0,1953	0,1955	-0,2181
O2-C1	0,2929	-0,5424	0,3621	-0,2336	0,1095	0,1284	0,3572	-0,2398
C3-C1"	0,2409	-0,5370	0,2386	-0,5296	0,2382	-0,5283	0,2383	-0,5282
C1"-C2"	0,2525	-0,5938	0,2512	-0,5872	0,2508	-0,5850	0,2512	-0,5872
C2"-C3"	0,3085	-0,8265	0,3080	-0,8226	0,3079	-0,8218	0,3081	-0,8227
C3"-C4"	0,3119	-0,8500	0,3120	-0,8516	0,3120	-0,8516	0,3120	-0,8517
C4"-C5"	0,3112	-0,8487	0,3116	-0,8525	0,3116	-0,8526	0,3116	-0,8525
C5"-C6"	0,3121	-0,8524	0,3127	-0,8567	0,3128	-0,8574	0,3127	-0,8569
C6"-C7"	0,3111	-0,8468	0,3109	-0,8471	0,3109	-0,8474	0,3110	-0,8477
C7"-C2"	0,3094	-0,8302	0,3087	-0,8245	0,3087	-0,8247	0,3088	-0,8251
O-H ⁺			0,3500	-2,1542	0,3474	-2,0920	0,3438	-2,1037
C2-H	0,2735	-0,9230						
C2-H	0,2808	-0,9898						
	9_desprotonada		9_sodiada		9_oxidada			
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$		
C1-O1	0,3911	-0,2247	0,3931	-0,0253	0,4184	0,1440		
C1-C2	0,3099	-0,8297	0,2624	-0,6542	0,2472	-0,5722		
C2-C3	0,2553	-0,5772	0,2418	-0,5390	0,2444	-0,5459		
C3-C4	0,2431	-0,5513	0,2480	-0,5745	0,2478	-0,5719		
C4-O2	0,2651	-0,6175	0,2218	-0,3342	0,2360	-0,4255		

ANEXO L9- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 9 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continuação)

ligação	9_desprotonada		9_sodiada		9_oxidada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
O ₂ -C ₁	0,2390	-0,4954	0,3202	-0,4280	0,3113	-0,4902
C ₃ -C ₁ "	0,2326	-0,5009	0,2404	-0,5358	0,2201	-0,4469
C ₁ "-C ₂ "	0,2548	-0,6067	0,2518	-0,5902	0,2669	-0,6590
C ₂ "-C ₃ "	0,3085	-0,8283	0,3091	-0,8276	0,2950	-0,7782
C ₃ "-C ₄ "	0,3106	-0,8427	0,3110	-0,8470	0,3233	-0,9112
C ₄ "-C ₅ "	0,3108	-0,8438	0,3125	-0,8551	0,3059	-0,8360
C ₅ "-C ₆ "	0,3100	-0,8407	0,3115	-0,8510	0,3015	-0,8165
C ₆ "-C ₇ "	0,3117	-0,8487	0,3120	-0,8512	0,3235	-0,9122
C ₇ "- C ₂ "	0,3079	-0,8272	0,3083	-0,8243	0,3004	-0,8022
Na ⁺ -O ₁			0,0306	0,2336		

ANEXO L10-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 10 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

ligação	10		10_P1		10_P2		10_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4192	0,0730	0,3420	-0,3384	0,4678	0,9586	0,3437	-0,3149
C ₁ -C ₂	0,2761	-0,7035	0,2978	-0,8166	0,2912	-0,8365	0,3019	-0,8534
C ₂ -C ₃	0,3443	-0,9861	0,3314	-0,9261	0,3292	-0,9230	0,3319	-0,9292
C ₃ -C ₄	0,2613	-0,6299	0,2685	-0,6678	0,2673	-0,6719	0,2678	-0,6646
C ₄ -O ₂	0,2518	-0,5013	0,2284	-0,3230	0,2472	-0,3768	0,2235	-0,3066
O ₂ -C ₁	0,2850	-0,5735	0,3424	-0,3628	0,0560	0,1393	0,3372	-0,3591
C ₃ -C ₁ "	0,2562	-0,6111	0,2595	-0,6356	0,2596	-0,6356	0,2594	-0,6348
C ₁ "-C ₂ "	0,2474	-0,5701	0,2432	-0,5521	0,2429	-0,5501	0,2449	-0,5596
C ₂ "-C ₃ "	0,3101	-0,8330	0,3091	-0,8275	0,3092	-0,8279	0,3092	-0,8274
C ₃ "-C ₄ "	0,3108	-0,8459	0,3113	-0,8495	0,3114	-0,8498	0,3112	-0,8489
C ₄ "-C ₅ "	0,3124	-0,8541	0,3124	-0,8564	0,3124	-0,8566	0,3124	-0,8565
C ₅ "-C ₆ "	0,3111	-0,8487	0,3121	-0,8553	0,3121	-0,8553	0,3120	-0,8548
C ₆ "-C ₇ "	0,3122	-0,8515	0,3118	-0,8511	0,3118	-0,8513	0,3118	-0,8512
C ₇ "- C ₂ "	0,3089	-0,8291	0,3087	-0,8267	0,3083	-0,8243	0,3085	-0,8254
O-H ⁺			0,3516	-2,1503	0,3539	-2,1119	0,3464	-2,1182
C ₂ -H	0,2854	-1,0482						
ligação	10_P4		10_desprotonada		10_sodiada		10_oxidada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4326	0,2543	0,4071	0,0309	0,3903	-0,0854	0,4214	0,1031
C ₁ -C ₂	0,2506	-0,5896	0,2628	-0,6426	0,2871	-0,7600	0,2732	-0,6898
C ₂ -C ₃	0,2662	-0,6527	0,3324	-0,9418	0,3397	-0,9655	0,3373	-0,9600
C ₃ -C ₄	0,2634	-0,6451	0,2534	-0,5803	0,2649	-0,6491	0,2639	-0,6409
C ₄ -O ₂	0,2584	-0,5597	0,2597	-0,5281	0,2386	-0,4020	0,2548	-0,5172
O ₂ -C ₁	0,2873	-0,5605	0,2550	-0,5583	0,3076	-0,4972	0,2936	-0,5613
C ₃ -C ₁ "	0,2855	-0,7335	0,2527	-0,5938	0,2573	-0,6200	0,2491	-0,5755
C ₁ "-C ₂ "	0,2168	-0,4123	0,2473	-0,5698	0,2464	-0,5660	0,2575	-0,6149
C ₂ "-C ₃ "	0,3019	-0,8021	0,3096	-0,8322	0,3088	-0,8277	0,3025	-0,8120
C ₃ "-C ₄ "	0,3173	-0,8809	0,3094	-0,8371	0,3119	-0,8509	0,3227	-0,9086
C ₄ "-C ₅ "	0,3109	-0,8557	0,3113	-0,8461	0,3116	-0,8522	0,3004	-0,8118
C ₅ "-C ₆ "	0,3106	-0,8544	0,3093	-0,8377	0,3125	-0,8558	0,3089	-0,8494
C ₆ "-C ₇ "	0,3176	-0,8822	0,3121	-0,8507	0,3111	-0,8478	0,3218	-0,9047
C ₇ "- C ₂ "	0,3018	-0,8016	0,3085	-0,8308	0,3096	-0,8299	0,2943	-0,7760
C ₂ -H	0,2674	-0,9083						
C ₂ -H	0,2827	-1,0274						
Na ⁺ -O ₁					0,0315	0,2444		

ANEXO L11- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 11 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

	11		11_P1		11_P2		11_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4200	0,1121	0,3438	-0,2932	0,4522	0,5954	0,3462	-0,2727
C ₁ -C ₂	0,2555	-0,6133	0,2637	-0,6658	0,2607	-0,6588	0,2692	-0,7043
C ₂ -C ₃	0,2440	-0,5490	0,2381	-0,5269	0,2399	-0,5347	0,2373	-0,5234
C ₃ -C ₄	0,2435	-0,5525	0,2494	-0,5813	0,2484	-0,5805	0,2453	-0,5636
C ₄ -O ₂	0,2376	-0,4401	0,1854	-0,2046	0,1937	-0,1792	0,1831	-0,1937
O ₂ -C ₁	0,2951	-0,5300	0,3683	-0,2012	0,1778	-0,1132	0,3639	-0,1978
C ₄ -C ₁ '''	0,2468	-0,5692	0,2535	-0,6075	0,2483	-0,5770	0,2522	-0,5982
C ₁ '''-C ₂ '''	0,2529	-0,5956	0,2512	-0,5882	0,2510	-0,5830	0,2510	-0,5868
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3089	-0,8277	0,3085	-0,8243	0,3081	-0,8247	0,3084	-0,8241
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3114	-0,8481	0,3121	-0,8522	0,3128	-0,8570	0,3121	-0,8525
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3118	-0,8509	0,3119	-0,8537	0,3116	-0,8541	0,3118	-0,8534
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3115	-0,8502	0,3125	-0,8563	0,3137	-0,8632	0,3126	-0,8570
C ₆ '''-C ₇ '''	0,3120	-0,8516	0,3117	-0,8512	0,3091	-0,8391	0,3113	-0,8493
C ₇ '''- C ₂ '''	0,3093	-0,8315	0,3094	-0,8295	0,3048	-0,8019	0,3094	-0,8291
O-H ⁺			0,3506	-2,1503	0,3222	-1,8999	0,3443	-2,1059
C ₂ -H	0,2756	-0,9408						
C ₂ -H	0,2798	-0,9794						
H ⁺ -C ₇ ''					0,0190	0,0523		
	11_desprotonada		11_sodiada		11_oxidada			
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$		
C ₁ -O ₁	0,3886	-0,2541	0,4118	0,0106	0,4293	0,2276		
C ₁ -C ₂	0,3150	-0,8513	0,2612	-0,6483	0,2555	-0,6143		
C ₂ -C ₃	0,2521	-0,5674	0,2382	-0,5256	0,2439	-0,5493		
C ₃ -C ₄	0,2404	-0,5399	0,2448	-0,5604	0,2422	-0,5475		
C ₄ -O ₂	0,2642	-0,6200	0,2197	-0,3058	0,2606	-0,4781		
O ₂ -C ₁	0,2299	-0,4453	0,2962	-0,4608	0,2728	-0,5588		
C ₄ -C ₁ '''	0,2394	-0,5355	0,2459	-0,5683	0,2079	-0,4010		
C ₁ '''-C ₂ '''	0,2548	-0,6045	0,2508	-0,5842	0,2735	-0,6894		
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3083	-0,8255	0,3095	-0,8315	0,2954	-0,7828		
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3101	-0,8403	0,3110	-0,8468	0,3268	-0,9287		
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3110	-0,8446	0,3115	-0,8505	0,2999	-0,8110		
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3097	-0,8395	0,3095	-0,8394	0,3036	-0,8280		
C ₆ '''-C ₇ '''	0,3120	-0,8506	0,3081	-0,8280	0,3263	-0,9279		
C ₇ '''- C ₂ '''	0,3068	-0,8226	0,3066	-0,8144	0,2930	-0,7742		
O ₂ -HC ₇ '''	0,0118	0,0423						
Na ⁺ -O ₁			0,0147	0,0782				
Na ⁺ -O ₂			0,0212	0,1357				

ANEXO L12-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 12 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continua)

	12		12_P1		12_P2		12_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4193	0,0785	0,3424	-0,3314	0,4555	0,6823	0,3445	-0,3050
C ₁ -C ₂	0,2741	-0,6955	0,2917	-0,7863	0,2845	-0,7790	0,2958	-0,8216
C ₂ -C ₃	0,3469	-1,0069	0,3382	-0,9649	0,3426	-0,9907	0,3386	-0,9678
C ₃ -C ₄	0,2633	-0,6402	0,2737	-0,6913	0,2695	-0,6786	0,2726	-0,6866
C ₄ -O ₂	0,2465	-0,4863	0,2172	-0,3032	0,2195	-0,2522	0,2116	-0,2903
O ₂ -C ₁	0,2870	-0,5699	0,3489	-0,3284	0,1365	0,0647	0,3447	-0,3224
C ₄ -C ₁ '''	0,2423	-0,5503	0,2338	-0,5157	0,2352	-0,5184	0,2364	-0,5277
C ₁ '''-C ₂ '''	0,2528	-0,5955	0,2521	-0,5923	0,2515	-0,5855	0,2517	-0,5905
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3091	-0,8281	0,3083	-0,8236	0,3083	-0,8255	0,3083	-0,8238
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3113	-0,8478	0,3123	-0,8535	0,3128	-0,8569	0,3123	-0,8532

ANEXO L12-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 12 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

(continuação)

	12		12_P1		12_P2		12_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₄ ^{'''} -C ₅ ^{'''}	0,3119	-0,8516	0,3119	-0,8541	0,3115	-0,8539	0,3118	-0,8535
C ₅ ^{'''} -C ₆ ^{'''}	0,3115	-0,8501	0,3125	-0,8569	0,3137	-0,8631	0,3126	-0,8572
C ₆ ^{'''} -C ₇ ^{'''}	0,3121	-0,8520	0,3119	-0,8526	0,3094	-0,8409	0,3116	-0,8511
C ₇ ^{'''} -C ₂ ^{'''}	0,3092	-0,8311	0,3093	-0,8295	0,3051	-0,8036	0,3094	-0,8295
O-H ⁺			0,3511	-2,1497	0,3257	-1,9234	0,3458	-2,1177
C ₂ -H	0,2868	-1,0660						
H ⁺ -C ₇ ^{'''}					0,0189	0,0531		
	12_P5		12_desprotonada		12_sodiada		12_oxidada	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4233	0,1302	0,4081	0,0481	0,3909	-0,0768	0,4267	0,1790
C ₁ -C ₂	0,2784	-0,7249	0,2613	-0,6363	0,2830	-0,7418	0,2749	-0,7025
C ₂ -C ₃	0,2951	-0,7922	0,3335	-0,9534	0,3442	-0,9949	0,3454	-1,0018
C ₃ -C ₄	0,2215	-0,4542	0,2536	-0,5829	0,2677	-0,6624	0,2657	-0,6496
C ₄ -O ₂	0,2386	-0,4644	0,2581	-0,5244	0,2311	-0,3903	0,2636	-0,5370
O ₂ -C ₁	0,2989	-0,5700	0,2496	-0,5342	0,3125	-0,4797	0,2717	-0,5721
C ₄ -C ₁ ^{'''}	0,2478	-0,5773	0,2410	-0,5423	0,2415	-0,5485	0,2076	-0,3989
C ₁ ^{'''} -C ₂ ^{'''}	0,2584	-0,6183	0,2531	-0,5973	0,2520	-0,5917	0,2714	-0,6798
C ₂ ^{'''} -C ₃ ^{'''}	0,3040	-0,8105	0,3087	-0,8278	0,3087	-0,8262	0,2971	-0,7898
C ₃ ^{'''} -C ₄ ^{'''}	0,3175	-0,8809	0,3100	-0,8405	0,3120	-0,8514	0,3263	-0,9261
C ₄ ^{'''} -C ₅ ^{'''}	0,3083	-0,8420	0,3115	-0,8471	0,3117	-0,8520	0,2993	-0,8080
C ₅ ^{'''} -C ₆ ^{'''}	0,3089	-0,8453	0,3097	-0,8398	0,3123	-0,8546	0,3048	-0,8334
C ₆ ^{'''} -C ₇ ^{'''}	0,3177	-0,8818	0,3121	-0,8509	0,3114	-0,8489	0,3256	-0,9246
C ₇ ^{'''} -C ₂ ^{'''}	0,3027	-0,8061	0,3073	-0,8245	0,3099	-0,8326	0,2931	-0,7748
C ₂ -H	0,2925	-1,1859						
C ₃ -H	0,2576	-0,8504						
C ₃ -H	0,2798	-1,0160						
O ₂ -HC ₇ ^{'''}			0,0101	0,0365				
Na ⁺ -O ₁					0,0311	0,2405		

ANEXO L13-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 13 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

(continua)

	13		13_P1		13_P2		13_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4183	0,1166	0,3499	-0,2825	0,4511	0,5909	0,3435	-0,2666
C ₁ -C ₂	0,2539	-0,6040	0,2608	-0,6481	0,2593	-0,6551	0,2646	-0,6790
C ₂ -C ₃	0,2442	-0,5464	0,2400	-0,5311	0,2378	-0,5220	0,2386	-0,5254
C ₃ -C ₄	0,2459	-0,5613	0,2503	-0,5844	0,2508	-0,5911	0,2520	-0,5932
C ₄ -O ₂	0,2369	-0,4573	0,1777	-0,1779	0,1661	-0,1156	0,1637	-0,1068
O ₂ -C ₁	0,2952	-0,5322	0,3638	-0,2311	0,1757	-0,0992	0,3640	-0,2204
C ₂ -C ₁ [']	0,2357	-0,5162	0,2338	-0,5067	0,2325	-0,5040	0,2316	-0,4985
C ₁ ['] -C ₂ [']	0,2517	-0,5903	0,2503	-0,5810	0,2517	-0,5896	0,2517	-0,5896
C ₂ ['] -C ₃ [']	0,3090	-0,8277	0,3068	-0,8170	0,3078	-0,8212	0,3080	-0,8217
C ₃ ['] -C ₄ [']	0,3110	-0,8468	0,3130	-0,8571	0,3123	-0,8527	0,3121	-0,8518
C ₄ ['] -C ₅ [']	0,3120	-0,8520	0,3112	-0,8520	0,3116	-0,8525	0,3116	-0,8523
C ₅ ['] -C ₆ [']	0,3112	-0,8488	0,3138	-0,8632	0,3127	-0,8572	0,3127	-0,8571
C ₆ ['] -C ₇ [']	0,3118	-0,8502	0,3089	-0,8371	0,3116	-0,8511	0,3115	-0,8502
C ₇ ['] -C ₂ [']	0,3081	-0,8256	0,3049	-0,8010	0,3094	-0,8297	0,3096	-0,8303
C ₄ -C ₁ ^{'''}	0,2611	-0,6410	0,2676	-0,6720	0,2675	-0,6672	0,2698	-0,6812
C ₁ ^{'''} -C ₂ ^{'''}	0,3099	-0,8323	0,3083	-0,8258	0,3066	-0,8177	0,3077	-0,8232
C ₂ ^{'''} -C ₃ ^{'''}	0,3113	-0,8479	0,3133	-0,8613	0,3138	-0,8643	0,3136	-0,8633
C ₃ ^{'''} -C ₄ ^{'''}	0,3122	-0,8528	0,3130	-0,8603	0,3128	-0,8604	0,3129	-0,8603

ANEXO L13-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 13 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

(continuação)

13		13_P1		13_P2		13_P3		
ligação	ρ	∇²ρ	ρ	∇²ρ	ρ	∇²ρ	ρ	∇²ρ
C4'''-C5'''	0,3112	-0,8489	0,3115	-0,8540	0,3117	-0,8556	0,3115	-0,8541
C5'''-C6'''	0,3122	-0,8517	0,3138	-0,8609	0,3138	-0,8612	0,3140	-0,8623
C6'''-C1'''	0,3086	-0,8267	0,3066	-0,8170	0,3046	-0,8061	0,3060	-0,8150
O-H ⁺			0,3273	-1,9240	0,3412	-2,0672	0,3461	-2,0975
C2-H	0,2758	-0,9369						
O1-HC7''	0,0105	0,0347	0,0231	0,0528				
HC6'''-HC3					0,0093	0,0400		
13_desprotonada		13_sodiada		13_oxidada		13_reduzida		
ligação	ρ	∇²ρ	ρ	∇²ρ	ρ	∇²ρ	ρ	∇²ρ
C1-O1	0,3893	-0,2382	0,4056	-0,0138	0,4183	0,1166	0,4169	0,0689
C1-C2	0,3129	-0,8320	0,2600	-0,6434	0,2539	-0,6040	0,2709	-0,6758
C2-C3	0,2534	-0,5698	0,2410	-0,5343	0,2442	-0,5464	0,3452	-0,9873
C3-C4	0,2378	-0,5271	0,2486	-0,5763	0,2459	-0,5613	0,2613	-0,6291
C4-O2	0,2652	-0,6223	0,2041	-0,2974	0,2369	-0,4573	0,2430	-0,4916
O2-C1	0,2383	-0,4882	0,2976	-0,5012	0,2952	-0,5322	0,2915	-0,5596
C2-C1'	0,2549	-0,5818	0,2350	-0,5131	0,2357	-0,5162	0,2540	-0,6018
C1'-C2'	0,2464	-0,5661	0,2518	-0,5906	0,2517	-0,5903	0,2470	-0,5691
C2'-C3'	0,3089	-0,8336	0,3101	-0,8336	0,3090	-0,8277	0,3090	-0,8296
C3'-C4'	0,3118	-0,8482	0,3115	-0,8498	0,3110	-0,8468	0,3117	-0,8492
C4'-C5'	0,3088	-0,8345	0,3124	-0,8548	0,3120	-0,8520	0,3113	-0,8491
C5'-C6'	0,3111	-0,8444	0,3116	-0,8515	0,3112	-0,8488	0,3118	-0,8508
C6'-C7'	0,3092	-0,8355	0,3120	-0,8511	0,3118	-0,8502	0,3111	-0,8465
C7'-C2'	0,3096	-0,8328	0,3082	-0,8234	0,3081	-0,8256	0,3096	-0,8314
C4-C1'''	0,2588	-0,6311	0,2633	-0,6500	0,2611	-0,6410	0,2555	-0,6131
C1'''-C2'''	0,3085	-0,8279	0,3092	-0,8288	0,3099	-0,8323	0,3109	-0,8372
C2'''-C3'''	0,3110	-0,8436	0,3119	-0,8536	0,3113	-0,8479	0,3110	-0,8471
C3'''-C4'''	0,3100	-0,8401	0,3130	-0,8591	0,3122	-0,8528	0,3126	-0,8552
C4'''-C5'''	0,3105	-0,8426	0,3112	-0,8513	0,3112	-0,8489	0,3108	-0,8475
C5'''-C6'''	0,3108	-0,8445	0,3128	-0,8547	0,3122	-0,8517	0,3129	-0,8548
C6'''-C1'''	0,3093	-0,8324	0,3069	-0,8175	0,3086	-0,8267	0,3090	-0,8305
Na ⁺ -O1			0,0245	0,1523				
Na ⁺ -O2			0,0168	0,1006				

ANEXO L14-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 14 e suas espécies protonadas, sodiada e oxidada.

(continua)

(continua)								
14			14_P1		14_P2		14_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4169	0,0689	0,3491	-0,3215	0,4561	0,7205	0,3415	-0,2914
C ₁ -C ₂	0,2709	-0,6758	0,2826	-0,7370	0,2799	-0,7554	0,2888	-0,7848
C ₂ -C ₃	0,3452	-0,9873	0,3387	-0,9570	0,3408	-0,9735	0,3375	-0,9523
C ₃ -C ₄	0,2613	-0,6291	0,2702	-0,6743	0,2675	-0,6681	0,2704	-0,6759
C ₄ -O ₂	0,2430	-0,4916	0,2069	-0,3115	0,2067	-0,2783	0,1969	-0,2649
O ₂ -C ₁	0,2915	-0,5596	0,3492	-0,3266	0,1257	0,0929	0,3488	-0,3128
C ₂ -C ₁ '	0,2540	-0,6018	0,2488	-0,5801	0,2445	-0,5624	0,2515	-0,5965
C ₁ '-C ₂ '	0,2470	-0,5691	0,2488	-0,5754	0,2471	-0,5692	0,2454	-0,5618
C ₂ '-C ₃ '	0,3090	-0,8296	0,3054	-0,8036	0,3095	-0,8301	0,3085	-0,8256
C ₃ '-C ₄ '	0,3117	-0,8492	0,3088	-0,8362	0,3115	-0,8505	0,3120	-0,8510
C ₄ '-C ₅ '	0,3113	-0,8491	0,3134	-0,8613	0,3127	-0,8575	0,3116	-0,8521
C ₅ '-C ₆ '	0,3118	-0,8508	0,3115	-0,8534	0,3115	-0,8518	0,3127	-0,8571
C ₆ '-C ₇ '	0,3111	-0,8465	0,3125	-0,8549	0,3121	-0,8516	0,3113	-0,8492
C ₇ '-C ₂ '	0,3096	-0,8314	0,3081	-0,8239	0,3082	-0,8243	0,3098	-0,8314

ANEXO L14-Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 14 e suas espécies protonadas, sodiada e oxidada.

(continuação)

14			14_P1		14_P2		14_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₄ -C ₁ '''	0,2555	-0,6131	0,2573	-0,6244	0,2576	-0,6205	0,2586	-0,6300
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3109	-0,8372	0,3092	-0,8307	0,3077	-0,8224	0,3089	-0,8289
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3110	-0,8471	0,3129	-0,8593	0,3131	-0,8603	0,3130	-0,8597
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3126	-0,8552	0,3128	-0,8597	0,3127	-0,8594	0,3128	-0,8598
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3108	-0,8475	0,3117	-0,8545	0,3119	-0,8559	0,3116	-0,8542
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3129	-0,8548	0,3134	-0,8594	0,3131	-0,8579	0,3136	-0,8604
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3090	-0,8305	0,3076	-0,8221	0,3058	-0,8117	0,3071	-0,8202
O-H ⁺			0,3287	-1,9355	0,3452	-2,0862	0,3469	-2,1138
O ₁ -HC ₃ '	0,0070	0,0249						
H ⁺ -C ₇ '			0,0228	0,0510				
14_P5			14_sodiada		14_oxidada			
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$		
C ₁ -O ₁	0,4228	0,1297	0,4015	-0,0779	0,4093	0,0135		
C ₁ -C ₂	0,2657	-0,6630	0,2806	-0,7312	0,2729	-0,6825		
C ₂ -C ₃	0,2890	-0,7637	0,3421	-0,9741	0,3450	-0,9871		
C ₃ -C ₄	0,2282	-0,4837	0,2657	-0,6535	0,2586	-0,6168		
C ₄ -O ₂	0,2289	-0,4156	0,2148	-0,3448	0,2319	-0,4425		
O ₂ -C ₁	0,3084	-0,5285	0,2930	-0,5226	0,3092	-0,5152		
C ₂ -C ₁ '	0,2850	-0,7532	0,2521	-0,5945	0,2487	-0,5738		
C ₁ '-C ₂ '	0,2562	-0,6127	0,2520	-0,5928	0,2586	-0,6217		
C ₂ '-C ₃ '	0,3056	-0,8114	0,3091	-0,8279	0,2989	-0,7986		
C ₃ '-C ₄ '	0,3134	-0,8596	0,3115	-0,8490	0,3224	-0,9077		
C ₄ '-C ₅ '	0,3118	-0,8548	0,3120	-0,8532	0,3073	-0,8407		
C ₅ '-C ₆ '	0,3116	-0,8544	0,3119	-0,8525	0,3040	-0,8262		
C ₆ '-C ₇ '	0,3134	-0,8611	0,3116	-0,8493	0,3233	-0,9090		
C ₇ '-C ₂ '	0,3081	-0,8255	0,3089	-0,8272	0,2994	-0,7988		
C ₄ -C ₁ '''	0,2659	-0,6646	0,2577	-0,6233	0,2600	-0,6337		
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3070	-0,8182	0,3094	-0,8302	0,3087	-0,8303		
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3141	-0,8617	0,3120	-0,8538	0,3146	-0,8669		
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3100	-0,8474	0,3127	-0,8581	0,3101	-0,8485		
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3136	-0,8628	0,3114	-0,8524	0,3105	-0,8501		
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3124	-0,8567	0,3129	-0,8558	0,3156	-0,8694		
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3083	-0,8258	0,3078	-0,8232	0,3052	-0,8151		
C ₃ -H	0,2636	-0,8909						
C ₃ -H	0,2768	-0,9920						
Na ⁺ -O ₁			0,0256	0,1623				
Na ⁺ -O ₂			0,0149	0,0875				

ANEXO L15- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 15 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

(continua)

15			15_P1		15_P2		15_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4206	0,1230	0,3407	-0,3034	0,4465	0,4749	0,3421	-0,2844
C ₁ -C ₂	0,2568	-0,6205	0,2656	-0,6762	0,2622	-0,6675	0,2698	-0,7081
C ₂ -C ₃	0,2454	-0,5528	0,2381	-0,5255	0,2398	-0,5330	0,2387	-0,5283
C ₃ -C ₄	0,2416	-0,5397	0,2491	-0,5776	0,2524	-0,5986	0,2495	-0,5803
C ₄ -O ₂	0,2389	-0,4649	0,1680	-0,1290	0,1476	-0,0244	0,1576	-0,0779
O ₂ -C ₁	0,2932	-0,5419	0,3708	-0,2157	0,2021	-0,2589	0,3676	-0,2157
C ₃ -C ₁ ''	0,2412	-0,5380	0,2379	-0,5258	0,2357	-0,5165	0,2371	-0,5221
C ₁ ''-C ₂ ''	0,2523	-0,5926	0,2513	-0,5875	0,2509	-0,5857	0,2512	-0,5874
C ₂ ''-C ₃ ''	0,3084	-0,8262	0,3080	-0,8227	0,3081	-0,8226	0,3081	-0,8230

ANEXO L15- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 15 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada, oxidada e reduzida.

(continuação)

	15		15_P1		15_P2		15_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₃ "-C ₄ "	0,3120	-0,8503	0,3120	-0,8513	0,3121	-0,8515	0,3120	-0,8514
C ₄ "-C ₅ "	0,3112	-0,8484	0,3116	-0,8520	0,3116	-0,8524	0,3116	-0,8521
C ₅ "-C ₆ "	0,3121	-0,8523	0,3126	-0,8561	0,3127	-0,8568	0,3126	-0,8562
C ₆ "-C ₇ "	0,3110	-0,8466	0,3109	-0,8468	0,3110	-0,8477	0,3110	-0,8474
C ₇ "-C ₂ "	0,3095	-0,8304	0,3088	-0,8252	0,3089	-0,8258	0,3089	-0,8258
C ₄ -C ₁ '''	0,2609	-0,6394	0,2694	-0,6795	0,2720	-0,6903	0,2709	-0,6855
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3098	-0,8316	0,3060	-0,8144	0,3048	-0,8097	0,3057	-0,8134
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3110	-0,8467	0,3140	-0,8620	0,3148	-0,8662	0,3141	-0,8627
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3123	-0,8534	0,3115	-0,8539	0,3111	-0,8531	0,3115	-0,8542
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3110	-0,8482	0,3130	-0,8606	0,3130	-0,8611	0,3129	-0,8602
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3124	-0,8523	0,3135	-0,8625	0,3137	-0,8638	0,3137	-0,8638
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3083	-0,8253	0,3078	-0,8232	0,3062	-0,8151	0,3074	-0,8215
O-H ⁺			0,3515	-2,1431	0,3404	-2,0662	0,3460	-2,1024
C ₂ -H	0,2734	-0,9221	0,2729	-0,9411	0,2744	-0,9526	0,2728	-0,9420
C ₂ -H	0,2807	-0,9890	0,2800	-1,0000	0,2811	-1,0200	0,2815	-1,0199
HC ₂ '''-HC ₃					0,0088	0,0381	0,0093	0,0396
	15_desprotonada		15_sodiada		15_oxidada		15_reduzida	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,3925	-0,2196	0,3915	-0,0504	0,4278	0,2152	0,3786	-0,2581
C ₁ -C ₂	0,3127	-0,8433	0,2632	-0,6585	0,2534	-0,6030	0,2373	-0,5339
C ₂ -C ₃	0,2564	-0,5834	0,2427	-0,5431	0,2479	-0,5635	0,2449	-0,5572
C ₃ -C ₄	0,2324	-0,5011	0,2456	-0,5593	0,2247	-0,4649	0,2600	-0,6213
C ₄ -O ₂	0,2686	-0,6432	0,2092	-0,3288	0,2492	-0,5110	0,0204	0,0581
O ₂ -C ₁	0,2326	-0,4600	0,3234	-0,4249	0,2863	-0,5530	0,3692	-0,2983
C ₃ -C ₁ "	0,2325	-0,4994	0,2403	-0,5352	0,2318	-0,4963	0,2243	-0,4631
C ₁ "-C ₂ "	0,2548	-0,6059	0,2517	-0,5899	0,2620	-0,6352	0,2537	-0,5994
C ₂ "-C ₃ "	0,3083	-0,8273	0,3083	-0,8244	0,2998	-0,7950	0,3082	-0,8267
C ₃ "-C ₄ "	0,3110	-0,8447	0,3120	-0,8508	0,3197	-0,8916	0,3115	-0,8471
C ₄ "-C ₅ "	0,3105	-0,8425	0,3114	-0,8507	0,3078	-0,8408	0,3107	-0,8442
C ₅ "-C ₆ "	0,3104	-0,8424	0,3124	-0,8545	0,3056	-0,8310	0,3111	-0,8460
C ₆ "-C ₇ "	0,3114	-0,8474	0,3110	-0,8468	0,3197	-0,8919	0,3112	-0,8466
C ₇ "-C ₂ "	0,3083	-0,8288	0,3092	-0,8278	0,3030	-0,8098	0,3090	-0,8309
C ₄ -C ₁ '''	0,2581	-0,6267	0,2632	-0,6502	0,2698	-0,6782	0,3013	-0,7919
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3091	-0,8301	0,3095	-0,8303	0,3023	-0,8052	0,2937	-0,7634
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3101	-0,8396	0,3119	-0,8532	0,3187	-0,8868	0,3148	-0,8589
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3109	-0,8443	0,3130	-0,8587	0,3072	-0,8375	0,3073	-0,8271
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3097	-0,8391	0,3112	-0,8507	0,3071	-0,8376	0,3056	-0,8192
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3118	-0,8488	0,3129	-0,8553	0,3195	-0,8904	0,3169	-0,8696
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3087	-0,8307	0,3073	-0,8200	0,3011	-0,8001	0,2943	-0,7677
C ₂ -H	0,2749	-0,9186			0,2749	-0,9404	0,2697	-0,8802
C ₂ -H					0,2817	-1,0039	0,2776	-0,9465
Na ⁺ -O ₁			0,0312	0,2352				
HC ₂ '''-HC ₃							0,0091	0,0388

ANEXO L16- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 16 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

ligação	16		16_P1		16_P2		16_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4191	0,0716	0,3392	-0,3446	0,4606	0,8080	0,3408	-0,3229
C ₁ -C ₂	0,2768	-0,7075	0,2969	-0,8139	0,2908	-0,8239	0,3008	-0,8486
C ₂ -C ₃	0,3445	-0,9868	0,3338	-0,9388	0,3348	-0,9485	0,3341	-0,9407
C ₃ -C ₄	0,2553	-0,5987	0,2642	-0,6442	0,2623	-0,6420	0,2637	-0,6421
C ₄ -O ₂	0,2488	-0,5182	0,2093	-0,3252	0,2241	-0,3506	0,2030	-0,2974
O ₂ -C ₁	0,2848	-0,5783	0,3486	-0,3600	0,0905	0,1469	0,3440	-0,3549
C ₃ -C ₁ "	0,2558	-0,6070	0,2591	-0,6297	0,2580	-0,6234	0,2588	-0,6282
C ₁ "-C ₂ "	0,2527	-0,5958	0,2516	-0,5912	0,2518	-0,5916	0,2516	-0,5911
C ₂ "-C ₃ "	0,3095	-0,8310	0,3088	-0,8259	0,3086	-0,8249	0,3089	-0,8263
C ₃ "-C ₄ "	0,3115	-0,8488	0,3115	-0,8496	0,3116	-0,8501	0,3116	-0,8499
C ₄ "-C ₅ "	0,3116	-0,8503	0,3121	-0,8544	0,3122	-0,8548	0,3122	-0,8546
C ₅ "-C ₆ "	0,3116	-0,8503	0,3120	-0,8540	0,3121	-0,8543	0,3121	-0,8542
C ₆ "-C ₇ "	0,3116	-0,8489	0,3116	-0,8500	0,3117	-0,8508	0,3117	-0,8504
C ₇ "-C ₂ "	0,3095	-0,8311	0,3089	-0,8262	0,3086	-0,8247	0,3089	-0,8267
C ₄ -C ₁ '''	0,2552	-0,6107	0,2570	-0,6224	0,2548	-0,6069	0,2581	-0,6269
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3106	-0,8349	0,3072	-0,8195	0,3058	-0,8104	0,3070	-0,8186
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3108	-0,8457	0,3135	-0,8593	0,3128	-0,8557	0,3136	-0,8595
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3126	-0,8547	0,3114	-0,8530	0,3117	-0,8549	0,3114	-0,8530
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3108	-0,8471	0,3132	-0,8611	0,3129	-0,8602	0,3131	-0,8608
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3126	-0,8533	0,3125	-0,8572	0,3125	-0,8572	0,3126	-0,8576
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3090	-0,8299	0,3092	-0,8295	0,3082	-0,8242	0,3090	-0,8285
O-H ⁺			0,3524	-2,1442	0,3487	-2,0865	0,3477	-2,1169
C ₂ -H	0,2868	-1,0645						
ligação	16_P4		16_desprotonada		16_sodiada		16_oxidada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4334	0,2588	0,4091	0,0430	0,0320	0,2464	0,4264	0,1574
C ₁ -C ₂	0,2516	-0,5942	0,2647	-0,6533	0,3892	-0,1000	0,2736	-0,6927
C ₂ -C ₃	0,2741	-0,6922	0,3335	-0,9467	0,2873	-0,7626	0,3448	-0,9912
C ₃ -C ₄	0,2817	-0,7209	0,2417	-0,5222	0,3406	-0,9705	0,2447	-0,5487
C ₄ -O ₂	0,2636	-0,5726	0,2607	-0,5453	0,2602	-0,6236	0,2548	-0,5471
O ₂ -C ₁	0,2824	-0,5760	0,2532	-0,5524	0,2283	-0,4155	0,2812	-0,5775
C ₃ -C ₁ "	0,2711	-0,6888	0,2534	-0,5960	0,3105	-0,4978	0,2500	-0,5790
C ₁ "-C ₂ "	0,2461	-0,5672	0,2470	-0,5679	0,2572	-0,6169	0,2592	-0,6239
C ₂ "-C ₃ "	0,3077	-0,8208	0,3095	-0,8318	0,2520	-0,5928	0,3062	-0,8235
C ₃ "-C ₄ "	0,3120	-0,8515	0,3096	-0,8379	0,3092	-0,8283	0,3187	-0,8871
C ₄ "-C ₅ "	0,3119	-0,8549	0,3113	-0,8460	0,3115	-0,8492	0,3039	-0,8234
C ₅ "-C ₆ "	0,3127	-0,8582	0,3095	-0,8386	0,3120	-0,8529	0,3101	-0,8511
C ₆ "-C ₇ "	0,3117	-0,8521	0,3119	-0,8495	0,3118	-0,8523	0,3187	-0,8877
C ₇ "-C ₂ "	0,3095	-0,8297	0,3086	-0,8308	0,3116	-0,8495	0,2991	-0,7924
C ₄ -C ₁ '''	0,2325	-0,4994	0,2566	-0,6144	0,3092	-0,8286	0,2626	-0,6428
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3042	-0,8090	0,3092	-0,8297	0,2562	-0,6163	0,3052	-0,8182
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3157	-0,8697	0,3098	-0,8382	0,3080	-0,8238	0,3185	-0,8859
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3098	-0,8482	0,3111	-0,8445	0,3129	-0,8551	0,3052	-0,8290
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3128	-0,8615	0,3089	-0,8353	0,3111	-0,8503	0,3090	-0,8464
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3134	-0,8600	0,3125	-0,8509	0,3131	-0,8592	0,3191	-0,8885
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3051	-0,8133	0,3080	-0,8281	0,3116	-0,8517	0,3000	-0,7966
C ₂ -H	0,2725	-0,9619						
C ₂ -H	0,2712	-0,9483						
Na ⁺ -O ₁								
HC ₂ '''-HC ₃								

ANEXO L17- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 17 e suas espécies protonadas, desprotonada, sodiada e oxidada.

ligação	17		17_P1		17_P2		17_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4199	0,0809	0,3401	-0,3424	0,4635	0,8675	0,3415	-0,3205
C ₁ -C ₂	0,2768	-0,7076	0,2969	-0,8143	0,2911	-0,8305	0,3008	-0,8493
C ₂ -C ₃	0,3446	-0,9874	0,3338	-0,9386	0,3335	-0,9430	0,3341	-0,9409
C ₃ -C ₄	0,2548	-0,5962	0,2638	-0,6421	0,2620	-0,6414	0,2632	-0,6395
C ₄ -O ₂	0,2504	-0,5252	0,2118	-0,3347	0,2315	-0,3821	0,2055	-0,3084
O ₂ -C ₁	0,2835	-0,5797	0,3475	-0,3637	0,0764	0,1502	0,3429	-0,3587
C ₃ -C ₁ "	0,2558	-0,6073	0,2591	-0,6298	0,2580	-0,6237	0,2588	-0,6283
C ₁ "-C ₂ "	0,2526	-0,5954	0,2515	-0,5908	0,2518	-0,5914	0,2515	-0,5906
C ₂ "-C ₃ "	0,3095	-0,8311	0,3088	-0,8256	0,3085	-0,8242	0,3088	-0,8260
C ₃ "-C ₄ "	0,3115	-0,8487	0,3116	-0,8500	0,3116	-0,8503	0,3116	-0,8503
C ₄ "-C ₅ "	0,3117	-0,8508	0,3121	-0,8545	0,3122	-0,8548	0,3122	-0,8547
C ₅ "-C ₆ "	0,3116	-0,8502	0,3120	-0,8541	0,3121	-0,8546	0,3121	-0,8543
C ₆ "-C ₇ "	0,3116	-0,8490	0,3115	-0,8497	0,3117	-0,8506	0,3116	-0,8501
C ₇ "-C ₂ "	0,3094	-0,8305	0,3088	-0,8258	0,3085	-0,8241	0,3089	-0,8263
C ₄ -C ₁ '''	0,2551	-0,6109	0,2567	-0,6211	0,2538	-0,6024	0,2577	-0,6255
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3075	-0,8188	0,3060	-0,8100	0,3047	-0,8010	0,3058	-0,8091
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3213	-0,9142	0,3216	-0,9127	0,3206	-0,9075	0,3215	-0,9126
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3193	-0,9078	0,3192	-0,9113	0,3194	-0,9124	0,3191	-0,9110
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3112	-0,8447	0,3124	-0,8535	0,3122	-0,8529	0,3124	-0,8534
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3104	-0,8421	0,3112	-0,8488	0,3111	-0,8481	0,3112	-0,8491
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3102	-0,8321	0,3095	-0,8304	0,3088	-0,8260	0,3094	-0,8294
C ₆ '''-F	0,2489	0,0882	0,2568	0,0916	0,2579	0,0914	0,2571	0,0917
O-H ⁺			0,3520	-2,1451	0,3501	-2,0888	0,3473	-2,1170
C ₂ -H	0,2869	-1,0669						
ligação	17_P4		17_desprotonada		17_sodiada		17_oxidada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4340	0,2675	0,4101	0,0539	0,3899	-0,0926	0,4266	0,1582
C ₁ -C ₂	0,2510	-0,5909	0,2650	-0,6551	0,2872	-0,7621	0,2743	-0,6968
C ₂ -C ₃	0,2767	-0,7056	0,3339	-0,9490	0,3407	-0,9709	0,3451	-0,9909
C ₃ -C ₄	0,2790	-0,7110	0,2398	-0,5132	0,2597	-0,6210	0,2471	-0,5593
C ₄ -O ₂	0,2626	-0,5749	0,2628	-0,5507	0,2305	-0,4238	0,2601	-0,5621
O ₂ -C ₁	0,2829	-0,5736	0,2511	-0,5432	0,3095	-0,5012	0,2792	-0,5758
C ₃ -C ₁ "	0,2738	-0,7028	0,2537	-0,5971	0,2572	-0,6173	0,2529	-0,5913
C ₁ "-C ₂ "	0,2456	-0,5649	0,2468	-0,5671	0,2519	-0,5922	0,2612	-0,6322
C ₂ "-C ₃ "	0,3074	-0,8194	0,3094	-0,8313	0,3092	-0,8286	0,2988	-0,7912
C ₃ "-C ₄ "	0,3121	-0,8523	0,3096	-0,8380	0,3115	-0,8491	0,3200	-0,8929
C ₄ "-C ₅ "	0,3120	-0,8555	0,3113	-0,8462	0,3120	-0,8529	0,3081	-0,8429
C ₅ "-C ₆ "	0,3125	-0,8576	0,3096	-0,8392	0,3119	-0,8525	0,3046	-0,8271
C ₆ "-C ₇ "	0,3119	-0,8531	0,3119	-0,8495	0,3116	-0,8496	0,3198	-0,8931
C ₇ "-C ₂ "	0,3094	-0,8295	0,3086	-0,8308	0,3091	-0,8280	0,3044	-0,8166
C ₄ -C ₁ '''	0,2342	-0,5100	0,2572	-0,6170	0,2560	-0,6156	0,2578	-0,6221
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3052	-0,8078	0,3080	-0,8232	0,3068	-0,8141	0,3000	-0,7923
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3206	-0,9072	0,3104	-0,8394	0,3214	-0,9124	0,3083	-0,8382
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3199	-0,9145	0,3088	-0,8304	0,3192	-0,9099	0,3178	-0,8812
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3099	-0,8441	0,3182	-0,8988	0,3120	-0,8499	0,3103	-0,8747
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3134	-0,8565	0,3217	-0,9183	0,3105	-0,8446	0,3174	-0,9065
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3055	-0,8136	0,3060	-0,8143	0,3103	-0,8331	0,3143	-0,8530
C ₆ '''-F	0,2614	0,0910	0,2395	0,0798	0,2529	0,0901	0,2676	0,1609
C ₂ -H	0,2702	-0,9474						
C ₂ -H	0,2718	-0,9559						
Na ⁺ -O ₁					0,0318	0,2455		
HC ₁ '-C ₂ "							0,0084	0,0270

ANEXO L18- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 18 e suas espécies protonadas.

	18		18_P1		18_P2		18_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4182	0,1166	0,3616	-0,1716	0,4672	0,9277	0,3476	-0,2451
C ₁ -C ₂	0,2536	-0,6023	0,2669	-0,6829	0,2560	-0,6481	0,2663	-0,6908
C ₂ -C ₃	0,2426	-0,5365	0,2422	-0,5393	0,2353	-0,5124	0,2355	-0,5100
C ₃ -C ₄	0,2492	-0,5781	0,2520	-0,5932	0,2517	-0,5956	0,2498	-0,5854
C ₄ -O ₂	0,2404	-0,4407	0,2153	-0,2160	0,2204	-0,2174	0,1970	-0,2151
O ₂ -C ₁	0,2966	-0,5266	0,3634	-0,1400	0,0936	0,1474	0,3552	-0,2436
C ₂ -C ₁ '	0,2358	-0,5161	0,2363	-0,5172	0,2217	-0,4560	0,2300	-0,4914
C ₁ '-C ₂ '	0,2515	-0,5890	0,2553	-0,6032	0,2533	-0,5957	0,2517	-0,5895
C ₂ '-C ₃ '	0,3081	-0,8254	0,3127	-0,8512	0,3090	-0,8271	0,3079	-0,8209
C ₃ "-C ₄ "	0,3118	-0,8499	0,3193	-0,8935	0,3116	-0,8514	0,3122	-0,8520
C ₄ '-C ₅ '	0,3112	-0,8486	0,3166	-0,8841	0,3129	-0,8584	0,3115	-0,8523
C ₅ '-C ₆ '	0,3121	-0,8523	0,3196	-0,8974	0,3115	-0,8524	0,3128	-0,8574
C ₆ '-C ₇ '	0,3110	-0,8463	0,3145	-0,8706	0,3125	-0,8541	0,3115	-0,8503
C ₇ '-C ₂ '	0,3091	-0,8277	0,3123	-0,8429	0,3075	-0,8194	0,3095	-0,8294
C ₃ -C ₁ "	0,2410	-0,5370	0,2427	-0,5462	0,2377	-0,5251	0,2390	-0,5303
C ₁ "-C ₂ "	0,2519	-0,5908	0,2573	-0,6154	0,2505	-0,5836	0,2509	-0,5857
C ₂ "-C ₃ "	0,3093	-0,8292	0,3153	-0,8618	0,3080	-0,8225	0,3080	-0,8223
C ₃ "-C ₄ "	0,3110	-0,8464	0,3162	-0,8772	0,3121	-0,8519	0,3122	-0,8522
C ₄ "-C ₅ "	0,3121	-0,8525	0,3180	-0,8878	0,3116	-0,8524	0,3116	-0,8522
C ₅ "-C ₆ "	0,3112	-0,8485	0,3170	-0,8838	0,3127	-0,8567	0,3127	-0,8567
C ₆ "-C ₇ "	0,3120	-0,8505	0,3178	-0,8851	0,3111	-0,8478	0,3111	-0,8478
C ₇ "-C ₂ "	0,3083	-0,8255	0,3149	-0,8615	0,3088	-0,8250	0,3086	-0,8240
O-H ⁺			0,3301	-1,9761	0,3504	-2,0918	0,3448	-2,0961
C ₂ -H	0,2747	-0,9270						
O ₁ -HC ₃ '	0,0109	0,0358						
H ⁺ -C ₂ '			0,0236	0,0554				
HC ₁ '-C ₂ "			0,0097	0,0325				
HC ₇ '-C ₃ "			0,0034	0,0098				

ANEXO L19- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 18 e suas espécies desprotonada, sodiada e oxidada

(continua)

	18_desprotonada		18_sodiada		18_oxidada	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,3894	-0,2348	0,3974	-0,0168	0,4184	0,1136
C ₁ -C ₂	0,3093	-0,8163	0,2578	-0,6253	0,2499	-0,5834
C ₂ -C ₃	0,2552	-0,5726	0,2399	-0,5278	0,2373	-0,5128
C ₃ -C ₄	0,2445	-0,5581	0,2460	-0,5645	0,2482	-0,5744
C ₄ -O ₂	0,2606	-0,5923	0,2248	-0,3389	0,2396	-0,4267
O ₂ -C ₁	0,2499	-0,5383	0,3220	-0,4068	0,3066	-0,4958
C ₂ -C ₁ '	0,2531	-0,5726	0,2289	-0,4822	0,2350	-0,5117
C ₁ '-C ₂ '	0,2462	-0,5655	0,2521	-0,5914	0,2587	-0,6211
C ₂ '-C ₃ '	0,3095	-0,8312	0,3065	-0,8149	0,2961	-0,7812
C ₃ "-C ₄ "	0,3090	-0,8345	0,3096	-0,8353	0,3198	-0,8929
C ₄ '-C ₅ '	0,3112	-0,8446	0,3080	-0,8296	0,3096	-0,8508
C ₅ '-C ₆ '	0,3088	-0,8341	0,3091	-0,8343	0,3024	-0,8183
C ₆ '-C ₇ '	0,3119	-0,8482	0,3086	-0,8315	0,3213	-0,9003
C ₇ '-C ₂ '	0,3087	-0,8325	0,3077	-0,8199	0,3028	-0,8088
C ₃ -C ₁ "	0,2316	-0,4960	0,2368	-0,5179	0,2350	-0,5104
C ₁ "-C ₂ "	0,2540	-0,6013	0,2524	-0,5924	0,2572	-0,6140
C ₂ "-C ₃ "	0,3072	-0,8224	0,3080	-0,8226	0,3018	-0,8018
C ₃ "-C ₄ "	0,3113	-0,8462	0,3122	-0,8519	0,3181	-0,8827
C ₄ "-C ₅ "	0,3103	-0,8421	0,3114	-0,8509	0,3083	-0,8418

ANEXO L19- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 18 e suas espécies desprotonada, sodiada e oxidada

(continua)

	18_desprotonada		18_sodiada		18_oxidada	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₅ "-C ₆ "	0,3107	-0,8434	0,3127	-0,8565	0,3072	-0,8368
C ₆ "-C ₇ "	0,3108	-0,8444	0,3110	-0,8474	0,3175	-0,8807
C ₇ "-C ₂ "	0,3083	-0,8267	0,3090	-0,8271	0,3046	-0,8140
Na ⁺ -O ₁			0,0279	0,2019		
O ₁ -C ₂ '			0,0090	0,0280		
Na ⁺ -C ₃ '			0,0090	0,0396		

ANEXO L20- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 19 e suas espécies protonadas 19_P1, 19_P2 e 19_P3.

	19_neutra		19_P1		19_P2		19_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4171	0,1065	0,3556	-0,2606	0,4665	0,9139	0,3474	-0,2458
C ₁ -C ₂	0,2535	-0,6020	0,2617	-0,6553	0,2560	-0,6475	0,2665	-0,6917
C ₂ -C ₃	0,2425	-0,5361	0,2361	-0,5128	0,2357	-0,5139	0,2355	-0,5102
C ₃ -C ₄	0,2492	-0,5783	0,2482	-0,5760	0,2516	-0,5954	0,2496	-0,5843
C ₄ -O ₂	0,2397	-0,4351	0,2085	-0,2573	0,2190	-0,2106	0,1966	-0,2139
O ₂ -C ₁	0,2979	-0,5216	0,3544	-0,2502	0,0968	0,1449	0,3554	-0,2423
C ₂ -C ₁ '	0,2359	-0,5165	0,2308	-0,4937	0,2228	-0,4611	0,2308	-0,4952
C ₁ '-C ₂ '	0,2514	-0,5894	0,2512	-0,5856	0,2528	-0,5944	0,2513	-0,5883
C ₂ '-C ₃ '	0,3092	-0,8269	0,3081	-0,8231	0,3085	-0,8222	0,3087	-0,8232
C ₃ "-C ₄ "	0,3098	-0,8393	0,3115	-0,8485	0,3103	-0,8421	0,3102	-0,8409
C ₄ '-C ₅ '	0,3126	-0,8502	0,3113	-0,8465	0,3135	-0,8572	0,3134	-0,8565
C ₅ '-C ₆ '	0,3141	-0,8777	0,3132	-0,8667	0,3144	-0,8822	0,3145	-0,8824
C ₆ '-C ₇ '	0,3137	-0,8646	0,3097	-0,8534	0,3118	-0,8540	0,3118	-0,8538
C ₇ '-C ₂ '	0,3071	-0,8157	0,3040	-0,7934	0,3072	-0,8130	0,3076	-0,8151
C ₆ '-O ₃	0,2827	-0,3592	0,2945	-0,3616	0,2902	-0,3608	0,2890	-0,3612
O ₃ -H	0,3638	-2,0910	0,3611	-2,1071	0,3631	-2,0970	0,3634	-2,0952
C ₃ -C ₁ "	0,2409	-0,5366	0,2380	-0,5257	0,2376	-0,5249	0,2388	-0,5297
C ₁ "-C ₂ "	0,2520	-0,5919	0,2514	-0,5889	0,2507	-0,5857	0,2512	-0,5880
C ₂ "-C ₃ "	0,3100	-0,8287	0,3088	-0,8243	0,3075	-0,8195	0,3075	-0,8197
C ₃ "-C ₄ "	0,3138	-0,8753	0,3100	-0,8395	0,3116	-0,8474	0,3116	-0,8476
C ₄ "-C ₅ "	0,3135	-0,8638	0,3129	-0,8534	0,3108	-0,8426	0,3107	-0,8423
C ₅ "-C ₆ "	0,3096	-0,8358	0,3145	-0,8818	0,3130	-0,8636	0,3131	-0,8638
C ₆ "-C ₇ "	0,3123	-0,8500	0,3112	-0,8506	0,3133	-0,8715	0,3133	-0,8715
C ₇ "-C ₂ "	0,3072	-0,8194	0,3069	-0,8106	0,3096	-0,8250	0,3094	-0,8238
C ₆ "-O ₄	0,2831	-0,3580	0,2882	-0,3630	0,2890	-0,3640	0,2888	-0,3637
O ₄ -H	0,3643	-2,0909	0,3632	-2,0926	0,3624	-2,1010	0,3625	-2,1009
HC ₇ '-O ₁	0,0127	0,0404						
H ⁺ -O ₁			0,3171	-1,8195			0,3449	-2,0957
H ⁺ -O ₂					0,3501	-2,0920		
HC ₁ '-C ₂ "			0,0075	0,0243				
HC ₇ '-H ⁺			0,0289	0,0531				

ANEXO L21- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 19 e suas espécies protonadas, 19_P4 e 19_P5, e desprotonada, 19_dp1 e 19_dp2.

	19_P4		19_P5		19_dp1		19_dp2	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4156	0,0842	0,4239	0,1708	0,4160	0,0966	0,4108	0,0469
C ₁ -C ₂	0,2525	-0,5964	0,2530	-0,5994	0,2554	-0,6129	0,2538	-0,6035
C ₂ -C ₃	0,2416	-0,5326	0,2424	-0,5370	0,2424	-0,5383	0,2419	-0,5341
C ₃ -C ₄	0,2486	-0,5760	0,2454	-0,5598	0,2467	-0,5670	0,2506	-0,5866
C ₄ -O ₂	0,2365	-0,4108	0,2489	-0,4832	0,2402	-0,4354	0,2290	-0,3783
O ₂ -C ₁	0,3065	-0,4971	0,2913	-0,5324	0,2921	-0,5244	0,3050	-0,5009
C ₂ -C ₁ '	0,2357	-0,5152	0,2361	-0,5153	0,2341	-0,5075	0,2363	-0,5179
C ₁ '-C ₂ '	0,2507	-0,5880	0,2532	-0,5975	0,2506	-0,5853	0,2515	-0,5902
C ₂ '-C ₃ '	0,3076	-0,8271	0,3077	-0,8217	0,3031	-0,7929	0,3090	-0,8267
C ₃ "-C ₄ "	0,3128	-0,8576	0,3117	-0,8474	0,3027	-0,8008	0,3100	-0,8401
C ₄ '-C ₅ '	0,3068	-0,8276	0,3097	-0,8366	0,3145	-0,8519	0,3116	-0,8447
C ₅ '-C ₆ '	0,3203	-0,9136	0,3132	-0,8630	0,2871	-0,7404	0,3143	-0,8771
C ₆ '-C ₇ '	0,3202	-0,9196	0,3137	-0,8728	0,2879	-0,7406	0,3141	-0,8676
C ₇ '-C ₂ '	0,3049	-0,8097	0,3090	-0,8234	0,3102	-0,8216	0,3072	-0,8171
C ₆ '-O ₃	0,1787	-0,0210	0,2822	-0,3639	0,3655	-0,3628	0,2790	-0,3576
O ₃ -H	0,3427	-2,1713	0,3630	-2,0933			0,3641	-2,0877
C ₃ -C ₁ "	0,2411	-0,5380	0,2365	-0,5174	0,2380	-0,5235	0,2415	-0,5401
C ₁ "-C ₂ "	0,2513	-0,5880	0,2525	-0,5970	0,2529	-0,5968	0,2497	-0,5813
C ₂ "-C ₃ "	0,3089	-0,8256	0,3081	-0,8290	0,3072	-0,8219	0,3026	-0,7911
C ₃ "-C ₄ "	0,3104	-0,8417	0,3132	-0,8589	0,3127	-0,8530	0,3036	-0,8041
C ₄ "-C ₅ "	0,3128	-0,8529	0,3067	-0,8262	0,3082	-0,8286	0,3137	-0,8487
C ₅ "-C ₆ "	0,3146	-0,8822	0,3201	-0,9121	0,3137	-0,8628	0,2884	-0,7456
C ₆ "-C ₇ "	0,3118	-0,8536	0,3204	-0,9197	0,3142	-0,8763	0,2877	-0,7420
C ₇ "-C ₂ "	0,3073	-0,8138	0,3049	-0,8106	0,3089	-0,8247	0,3107	-0,8243
C ₆ "-O ₄	0,2865	-0,3579	0,1796	-0,0258	0,2761	-0,3524	0,3648	-0,3656
O ₄ -H	0,3639	-2,0923	0,3424	-2,1715	0,3658	-2,0801		
H ⁺ -O ₃	0,3430	-2,1723						
H ⁺ -O ₄			0,3423	-2,1721				
HC ₃ '-O ₁	0,0187	0,0563						
HC ₁ '-C ₂ "			0,0079	0,0256				
HC ₃ '-C ₆ "			0,0029	0,0085				
C ₂ '-HC ₁ "					0,0089	0,0285		
HC ₃ "-C ₃ '					0,0037	0,0097		
O ₁ -HC ₇ '							0,0146	0,0445

ANEXO L22- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 19 e suas espécies desprotonada, 19_dp3, sodiada e oxidada

(continua)

	19_dp3		19_sodiada		19_oxidada	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,3845	-0,2783	0,3982	0,0001	0,4167	0,1014
C ₁ -C ₂	0,3142	-0,8388	0,2556	-0,6143	0,2524	-0,5961
C ₂ -C ₃	0,2553	-0,5718	0,2406	-0,5298	0,2416	-0,5326
C ₃ -C ₄	0,2431	-0,5525	0,2489	-0,5785	0,2481	-0,5730
C ₄ -O ₂	0,2599	-0,5954	0,2261	-0,3474	0,2399	-0,4304
O ₂ -C ₁	0,2504	-0,5395	0,3216	-0,4247	0,3040	-0,5035
C ₂ -C ₁ '	0,2497	-0,5614	0,2374	-0,5217	0,2352	-0,5130
C ₁ '-C ₂ '	0,2484	-0,5772	0,2505	-0,5854	0,2515	-0,5908
C ₂ '-C ₃ '	0,3089	-0,8266	0,3049	-0,8053	0,3014	-0,8002
C ₃ "-C ₄ "	0,3083	-0,8292	0,3100	-0,8345	0,3060	-0,8299
C ₄ '-C ₅ '	0,3104	-0,8365	0,3068	-0,8192	0,3218	-0,9007
C ₅ '-C ₆ '	0,3127	-0,8669	0,3098	-0,8430	0,3039	-0,8431
C ₆ '-C ₇ '	0,3156	-0,8762	0,3100	-0,8532	0,3056	-0,8401

ANEXO L22- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 19 e suas espécies desprotonada, 19_dp3, sodiada e oxidada

(continuação)

ligação	19_dp3		19_sodiada		19_oxidada	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₇ '-C ₂ '	0,3079	-0,8248	0,3078	-0,8145	0,3167	-0,8652
C ₆ '-O ₃	0,2748	-0,3566	0,2927	-0,3848	0,3052	-0,1975
O ₃ -H	0,3639	-2,0849	0,3607	-2,1026	0,3563	-2,1175
C ₃ -C ₁ "	0,2305	-0,4905	0,2405	-0,5357	0,2397	-0,5315
C ₁ "-C ₂ "	0,2541	-0,6019	0,2509	-0,5864	0,2525	-0,5944
C ₂ "-C ₃ "	0,3057	-0,8144	0,3089	-0,8250	0,3157	-0,8580
C ₃ "-C ₄ "	0,3124	-0,8498	0,3104	-0,8418	0,3086	-0,8584
C ₄ "-C ₅ "	0,3080	-0,8268	0,3129	-0,8533	0,3073	-0,8435
C ₅ "-C ₆ "	0,3132	-0,8597	0,3147	-0,8828	0,3161	-0,8706
C ₆ "-C ₇ "	0,3144	-0,8789	0,3117	-0,8531	0,3091	-0,8407
C ₇ "-C ₂ "	0,3084	-0,8237	0,3072	-0,8130	0,3032	-0,8059
C ₆ "-O ₄	0,2754	-0,3507	0,2871	-0,3586	0,2984	-0,2612
O ₄ -H	0,3661	-2,0772	0,3638	-2,0928	0,3594	-2,1131
O ₁ -HC ₇ '	0,0109	0,0337				
Na ⁺ -O ₁			0,0279	0,2025		
Na ⁺ -C ₇ '			0,0099	0,0440		
O ₁ -C ₂ '			0,0098	0,0293		

ANEXO L23- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 20 e suas espécies protonadas.

(continua)

ligação	20_neutra		20_P1		20_P2		20_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4183	0,1154	0,3497	-0,2828	0,4524	0,6162	0,3434	-0,2676
C ₁ -C ₂	0,2535	-0,6022	0,2622	-0,6568	0,2597	-0,6570	0,2668	-0,6920
C ₂ -C ₃	0,2417	-0,5332	0,2373	-0,5179	0,2360	-0,5145	0,2358	-0,5121
C ₃ -C ₄	0,2424	-0,5428	0,2472	-0,5673	0,2485	-0,5779	0,2471	-0,5679
C ₄ -O ₂	0,2396	-0,4588	0,1851	-0,2127	0,1807	-0,1665	0,1739	-0,1571
O ₂ -C ₁	0,2962	-0,5203	0,3623	-0,2337	0,1648	-0,0433	0,3617	-0,2220
C ₂ -C ₁ '	0,2334	-0,5061	0,2316	-0,4967	0,2198	-0,4462	0,2268	-0,4764
C ₁ '-C ₂ '	0,2507	-0,5854	0,2502	-0,5799	0,2540	-0,5992	0,2523	-0,5919
C ₂ '-C ₃ '	0,3079	-0,8240	0,3050	-0,8013	0,3093	-0,8289	0,3095	-0,8295
C ₃ "-C ₄ "	0,3117	-0,8491	0,3089	-0,8369	0,3116	-0,8508	0,3115	-0,8498
C ₄ '-C ₅ '	0,3113	-0,8488	0,3139	-0,8630	0,3128	-0,8576	0,3126	-0,8564
C ₅ '-C ₆ '	0,3121	-0,8520	0,3110	-0,8510	0,3114	-0,8516	0,3115	-0,8518
C ₆ '-C ₇ '	0,3110	-0,8463	0,3132	-0,8577	0,3125	-0,8538	0,3122	-0,8519
C ₇ '-C ₂ '	0,3089	-0,8270	0,3064	-0,8153	0,3078	-0,8217	0,3079	-0,8219
C ₃ -C ₁ "	0,2397	-0,5316	0,2370	-0,5210	0,2358	-0,5159	0,2361	-0,5169
C ₁ "-C ₂ "	0,2518	-0,5901	0,2517	-0,5894	0,2516	-0,5886	0,2519	-0,5905
C ₂ "-C ₃ "	0,3080	-0,8235	0,3081	-0,8229	0,3080	-0,8221	0,3080	-0,8223
C ₃ "-C ₄ "	0,3120	-0,8495	0,3119	-0,8500	0,3121	-0,8509	0,3120	-0,8508
C ₄ "-C ₅ "	0,3109	-0,8467	0,3114	-0,8506	0,3114	-0,8507	0,3114	-0,8508
C ₅ "-C ₆ "	0,3122	-0,8525	0,3125	-0,8551	0,3127	-0,8562	0,3126	-0,8560
C ₆ "-C ₇ "	0,3108	-0,8452	0,3107	-0,8453	0,3108	-0,8459	0,3108	-0,8460
C ₇ "-C ₂ "	0,3097	-0,8310	0,3089	-0,8251	0,3090	-0,8258	0,3089	-0,8256
C ₄ -C ₁ '''	0,2607	-0,6381	0,2663	-0,6649	0,2657	-0,6610	0,2676	-0,6703
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3083	-0,8251	0,3066	-0,8168	0,3058	-0,8130	0,3063	-0,8152
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3125	-0,8526	0,3135	-0,8592	0,3138	-0,8608	0,3137	-0,8601
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3110	-0,8479	0,3114	-0,8529	0,3112	-0,8526	0,3114	-0,8531
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3124	-0,8542	0,3131	-0,8604	0,3132	-0,8612	0,3130	-0,8605
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3110	-0,8468	0,3128	-0,8584	0,3127	-0,8578	0,3130	-0,8597
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3099	-0,8319	0,3086	-0,8264	0,3076	-0,8206	0,3082	-0,8246
H ⁺ -O			0,3273	-1,9241	0,3441	-2,0741	0,3465	-2,0956

ANEXO L23- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 20 e suas espécies protonadas.

(continuação)

	20_neutra		20_P1		20_P2		20_P3	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
HC ₁ '-C ₂ "	0,0068	0,0219	0,0077	0,0244	0,0075	0,0236	0,0073	0,0230
HC ₇ '-C ₇ "	0,0039	0,0110			0,0022	0,0060	0,0020	0,0054
O ₁ -HC ₃ '	0,0122	0,0394						
C ₂ -H	0,2749	-0,9288						
H ⁺ -C ₂ '			0,0234	0,0543				

ANEXO L24- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 20 e suas espécies desprotonada, sodiada e oxidada.

	20_desprotonada		20_sodiada		20_oxidada	
ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,3883	-0,2568	0,4048	-0,0265	0,4247	0,1926
C ₁ -C ₂	0,3145	-0,8384	0,2624	-0,6553	0,2511	-0,5891
C ₂ -C ₃	0,2571	-0,5813	0,2385	-0,5208	0,2475	-0,5575
C ₃ -C ₄	0,2358	-0,5166	0,2438	-0,5534	0,2333	-0,5017
C ₄ -O ₂	0,2628	-0,6126	0,2043	-0,2924	0,2415	-0,4852
O ₂ -C ₁	0,2426	-0,5086	0,2996	-0,4839	0,2940	-0,5432
C ₂ -C ₁ '	0,2518	-0,5690	0,2343	-0,5091	0,2346	-0,5080
C ₁ '-C ₂ '	0,2467	-0,5671	0,2516	-0,5895	0,2575	-0,6151
C ₂ '-C ₃ '	0,3097	-0,8315	0,3101	-0,8336	0,3043	-0,8110
C ₃ '-C ₄ "	0,3086	-0,8322	0,3115	-0,8498	0,3154	-0,8695
C ₄ '-C ₅ '	0,3115	-0,8461	0,3124	-0,8548	0,3098	-0,8461
C ₅ '-C ₆ '	0,3083	-0,8323	0,3116	-0,8513	0,3085	-0,8409
C ₆ '-C ₇ '	0,3123	-0,8503	0,3120	-0,8506	0,3167	-0,8747
C ₇ '-C ₂ '	0,3078	-0,8283	0,3082	-0,8231	0,3034	-0,8074
C ₃ -C ₁ "	0,2231	-0,4557	0,2388	-0,5281	0,2403	-0,5332
C ₁ "-C ₂ "	0,2552	-0,6045	0,2515	-0,5885	0,2583	-0,6171
C ₂ "-C ₃ "	0,3067	-0,8200	0,3083	-0,8244	0,3019	-0,8020
C ₃ "-C ₄ "	0,3115	-0,8466	0,3123	-0,8518	0,3173	-0,8777
C ₄ "-C ₅ "	0,3101	-0,8405	0,3113	-0,8502	0,3093	-0,8452
C ₅ "-C ₆ "	0,3106	-0,8429	0,3126	-0,8557	0,3084	-0,8408
C ₆ "-C ₇ "	0,3107	-0,8434	0,3110	-0,8472	0,3173	-0,8790
C ₇ "-C ₂ "	0,3077	-0,8239	0,3094	-0,8285	0,3037	-0,8098
C ₄ -C ₁ '''	0,2538	-0,6044	0,2622	-0,6447	0,2669	-0,6657
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3085	-0,8262	0,3097	-0,8313	0,3048	-0,8156
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3106	-0,8406	0,3120	-0,8531	0,3167	-0,8768
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3101	-0,8402	0,3130	-0,8586	0,3098	-0,8471
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3106	-0,8428	0,3112	-0,8507	0,3076	-0,8378
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3103	-0,8421	0,3127	-0,8535	0,3181	-0,8818
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3099	-0,8352	0,3070	-0,8178	0,3030	-0,8067
C ₂ '-HC ₁ "	0,0051	0,0173				
Na ⁺ -O ₁			0,0244	0,1510		
Na ⁺ -O ₂			0,0174	0,1042		

ANEXO L25- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 21 e suas espécies protonadas, 21_P1, 21_P2 e 21_P3.

	21		21_P1		21_P2		21_P3	
Ligação	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4188	0,0967	0,3416	-0,2976	0,4183	0,1183	0,3409	-0,2803
C ₁ -C ₂	0,2572	-0,6169	0,2657	-0,6723	0,2546	-0,6182	0,2698	-0,7037
C ₂ -C ₃	0,2283	-0,4732	0,2234	-0,4549	0,2157	-0,4268	0,2234	-0,4557
C ₃ -C ₄	0,2308	-0,4897	0,2378	-0,5217	0,2771	-0,6907	0,2382	-0,5236
C ₄ -O ₂	0,2352	-0,4472	0,1804	-0,1904	0,0117	0,0434	0,1704	-0,1431
O ₂ -C ₁	0,2996	-0,4695	0,3684	-0,1865	0,2957	-0,4839	0,3656	-0,1919
C ₂ -C ₁ '	0,2347	-0,5078	0,2307	-0,4933	0,2305	-0,4937	0,2280	-0,4828
C ₁ '-C ₂ '	0,2514	-0,5881	0,2493	-0,5798	0,2502	-0,5824	0,2500	-0,5823
C ₂ '-C ₃ '	0,3083	-0,8241	0,3096	-0,8302	0,3079	-0,8210	0,3096	-0,8302
C ₃ '-C ₄ ''	0,3119	-0,8492	0,3111	-0,8488	0,3119	-0,8492	0,3111	-0,8480
C ₄ '-C ₅ '	0,3111	-0,8477	0,3131	-0,8589	0,3113	-0,8499	0,3129	-0,8578
C ₅ '-C ₆ '	0,3122	-0,8524	0,3114	-0,8512	0,3127	-0,8560	0,3114	-0,8510
C ₆ '-C ₇ '	0,3109	-0,8460	0,3122	-0,8513	0,3109	-0,8469	0,3121	-0,8510
C ₇ '-C ₂ '	0,3095	-0,8307	0,3079	-0,8195	0,3086	-0,8242	0,3079	-0,8200
C ₃ -C ₁ ''	0,2267	-0,4735	0,2246	-0,4668	0,1798	-0,2824	0,2243	-0,4657
C ₁ ''-C ₂ ''	0,2499	-0,5808	0,2498	-0,5796	0,2595	-0,6188	0,2498	-0,5794
C ₂ ''-C ₃ ''	0,3080	-0,8209	0,3075	-0,8170	0,3048	-0,8105	0,3074	-0,8166
C ₃ ''-C ₄ ''	0,3115	-0,8487	0,3117	-0,8503	0,3133	-0,8580	0,3117	-0,8500
C ₄ ''-C ₅ ''	0,3122	-0,8532	0,3126	-0,8561	0,3117	-0,8537	0,3125	-0,8559
C ₅ ''-C ₆ ''	0,3115	-0,8501	0,3120	-0,8540	0,3112	-0,8507	0,3120	-0,8540
C ₆ ''-C ₇ ''	0,3118	-0,8496	0,3121	-0,8516	0,3138	-0,8606	0,3121	-0,8516
C ₇ ''-C ₂ ''	0,3076	-0,8221	0,3075	-0,8209	0,3054	-0,8117	0,3075	-0,8209
C ₄ -C ₁ '''	0,2529	-0,6012	0,2587	-0,6324	0,3099	-0,8478	0,2602	-0,6387
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3058	-0,8080	0,3044	-0,8010	0,2937	-0,7690	0,3043	-0,8009
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3124	-0,8522	0,3137	-0,8602	0,3227	-0,9100	0,3140	-0,8615
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3118	-0,8525	0,3118	-0,8552	0,3086	-0,8463	0,3116	-0,8546
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3132	-0,8583	0,3139	-0,8642	0,3104	-0,8546	0,3140	-0,8649
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3109	-0,8455	0,3114	-0,8494	0,3205	-0,8979	0,3115	-0,8502
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3084	-0,8214	0,3070	-0,8147	0,2944	-0,7747	0,3069	-0,8143
C ₃ -C ₁ *	0,2385	-0,5328	0,2340	-0,5128	0,2357	-0,5187	0,2342	-0,5139
C ₁ *-O ₃	0,4145	0,0661	0,4204	0,1214	0,4197	0,1202	0,4206	0,1250
C ₁ *-O ₄	0,2953	-0,4694	0,2949	-0,4751	0,3008	-0,4531	0,2945	-0,4766
O ₄ -C ₂ *	0,2332	-0,3175	0,2350	-0,3197	0,2309	-0,2709	0,2368	-0,3298
O-H ⁺			0,3496	-2,1219	0,3526	-2,0724	0,3461	-2,1018
HC ₂ *-O ₂	0,0105	0,0397	0,0097	0,0374			0,0099	0,0379
C ₆ '''-C ₂ ''	0,0085	0,0269			0,0093	0,0269	0,0060	0,0180
C ₁ '''-HC ₂ *	0,0108	0,0360	0,0111	0,0356	0,0142	0,0454	0,0102	0,0330
O ₃ -HC ₇ ''	0,0056	0,0204	0,0117	0,0427	0,0123	0,0439	0,0057	0,0210
HC ₁ ''-C ₂ '	0,0049	0,0148	0,0052	0,0159	0,0126	0,0409	0,0051	0,0153
C ₆ '''-C ₁ *	0,0082	0,0343					0,0105	0,0427
HC ₂ *-C ₁	0,0092	0,0381	0,0090	0,0364			0,0091	0,0367
O ₃ -HC ₇ '	0,0125	0,0456					0,0118	0,0432
HC ₄ -HC ₇ ''	0,0070	0,0262						
HC ₂ *-HC ₁ '	0,0060	0,0249						
O ₁ -HC ₂ *					0,0090	0,0351		
O ₄ -HC ₆ '''					0,0097	0,0376		
O ₃ -HC ₁ '					0,0101	0,0392		
H ⁺ -HC ₁ '			0,0118	0,0465				
HC ₃ '-O ₃			0,0054	0,0198				
HC ₆ '''-C ₁ *			0,0100	0,0406				
HC ₆ '''-C ₂ ''			0,0066	0,0202				

ANEXO L26- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 21 e suas espécies protonadas, 21_P4 e 21_P5, oxidada e reduzida.

	21_P4		21_P5		21_oxidada		21_reduzida	
Ligações	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4266	0,1798	0,4244	0,1484	0,4232	0,1649	0,3985	-0,0210
C ₁ -C ₂	0,2557	-0,6122	0,2563	-0,6126	0,2519	-0,5909	0,2688	-0,6576
C ₂ -C ₃	0,2208	-0,4448	0,2200	-0,4391	0,2317	-0,4860	0,2191	-0,4296
C ₃ -C ₄	0,2086	-0,3993	0,2249	-0,4655	0,2383	-0,5213	0,2241	-0,4578
C ₄ -O ₂	0,2525	-0,5280	0,2428	-0,4781	0,2356	-0,4708	0,2436	-0,4890
O ₂ -C ₁	0,2944	-0,5072	0,2959	-0,4848	0,2988	-0,5243	0,2816	-0,4472
C ₂ -C ₁ '	0,2352	-0,5120	0,2352	-0,5104	0,2344	-0,5063	0,2316	-0,4912
C ₁ '-C ₂ '	0,2515	-0,5870	0,2507	-0,5843	0,2566	-0,6119	0,2552	-0,6018
C ₂ '-C ₃ '	0,3073	-0,8189	0,3077	-0,8204	0,3025	-0,8056	0,3095	-0,8286
C ₃ '-C ₄ '	0,3124	-0,8522	0,3122	-0,8514	0,3170	-0,8781	0,3100	-0,8392
C ₄ '-C ₅ '	0,3109	-0,8490	0,3113	-0,8508	0,3094	-0,8457	0,3061	-0,8206
C ₅ '-C ₆ '	0,3131	-0,8583	0,3129	-0,8570	0,3064	-0,8325	0,3109	-0,8425
C ₆ '-C ₇ '	0,3102	-0,8433	0,3107	-0,8453	0,3183	-0,8824	0,3096	-0,8352
C ₇ '-C ₂ '	0,3084	-0,8224	0,3091	-0,8258	0,3030	-0,8061	0,3022	-0,7951
C ₃ -C ₁ "	0,2042	-0,3804	0,2221	-0,4539	0,2249	-0,4649	0,2232	-0,4559
C ₁ "-C ₂ "	0,2554	-0,6051	0,2496	-0,5779	0,2561	-0,6076	0,2539	-0,5929
C ₂ "-C ₃ "	0,3082	-0,8231	0,3075	-0,8183	0,3005	-0,7979	0,3037	-0,8000
C ₃ "-C ₄ "	0,3122	-0,8537	0,3116	-0,8492	0,3189	-0,8868	0,3119	-0,8470
C ₄ "-C ₅ "	0,3125	-0,8567	0,3123	-0,8554	0,3078	-0,8402	0,3090	-0,8342
C ₅ "-C ₆ "	0,3120	-0,8548	0,3124	-0,8561	0,3081	-0,8410	0,3076	-0,8284
C ₆ "-C ₇ "	0,3125	-0,8543	0,3123	-0,8535	0,3188	-0,8868	0,3126	-0,8506
C ₇ "-C ₂ "	0,3073	-0,8178	0,3074	-0,8171	0,3009	-0,7972	0,3041	-0,8047
C ₄ -C ₁ "	0,2587	-0,6298	0,2522	-0,5978	0,2578	-0,6241	0,2533	-0,6035
C ₁ "-C ₂ "	0,3063	-0,8115	0,3053	-0,8050	0,3049	-0,8093	0,3063	-0,8094
C ₂ "-C ₃ "	0,3120	-0,8506	0,3122	-0,8528	0,3132	-0,8575	0,3074	-0,8261
C ₃ "-C ₄ "	0,3120	-0,8551	0,3125	-0,8577	0,3126	-0,8590	0,3104	-0,8416
C ₄ "-C ₅ "	0,3129	-0,8591	0,3134	-0,8609	0,3090	-0,8439	0,3121	-0,8498
C ₅ "-C ₆ "	0,3123	-0,8549	0,3104	-0,8428	0,3168	-0,8763	0,3065	-0,8226
C ₆ "-C ₁ "	0,3092	-0,8286	0,3065	-0,8099	0,3050	-0,8116	0,3079	-0,8197
C ₃ -C ₁ *	0,2697	-0,7122	0,2532	-0,6217	0,2353	-0,5177	0,2461	-0,5564
C ₁ *-O ₃	0,4817	1,1748	0,3420	-0,3033	0,4127	0,0342	0,4002	-0,0124
C ₁ *-O ₄			0,3456	-0,2171	0,3016	-0,4409	0,2762	-0,4894
O ₄ -C ₂ *	0,2366	-0,4023	0,1971	-0,0521	0,2244	-0,2558	0,2410	-0,3954
O-H ⁺	0,3641	-2,0652	0,3468	-2,0994				
HC ₂ *-O ₂								
C ₆ "-C ₂ "			0,0103	0,0324				
C ₁ "-HC ₂ *			0,0109	0,0348				
O ₃ -HC ₇ "			0,0093	0,0366				
HC ₁ "-C ₂ '	0,0074	0,0228	0,0061	0,0187				
C ₆ "-C ₁ *								
HC ₂ *-C ₁								
O ₃ -HC ₇ '			0,0044	0,0136				
HC ₄ -HC ₇ "			0,0077	0,0287				
HC ₂ *-HC ₁ '								
O ₁ -HC ₂ *								
O ₄ -HC ₆ "	0,0072	0,0256						
O ₃ -HC ₁ '								
O ₃ -O ₄	0,0065	0,0259	0,2777	-0,9412				
HC ₆ "-HC ₃ "	0,0058	0,0180						
O ₄ -HC ₂ "	0,0112	0,0338						
O ₄ -HC ₁ "	0,0113	0,0347						

ANEXO L27- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 21 e suas espécies sodiada, $[21+\text{Na}]^+(1)$ e $[21+\text{Na}]^+(2)$.

Ligações	$[21+\text{Na}]^+(1)$		$[21+\text{Na}]^+(2)$	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,3896	-0,0567	0,4219	0,1249
C ₁ -C ₂	0,2624	-0,6484	0,2534	-0,5984
C ₂ -C ₃	0,2270	-0,4687	0,2231	-0,4516
C ₃ -C ₄	0,2342	-0,5051	0,2305	-0,4890
C ₄ -O ₂	0,2119	-0,3320	0,2368	-0,4503
O ₂ -C ₁	0,3270	-0,3607	0,3028	-0,4705
C ₂ -C ₁ '	0,2330	-0,5021	0,2353	-0,5099
C ₁ '-C ₂ '	0,2504	-0,5839	0,2501	-0,5822
C ₂ '-C ₃ '	0,3097	-0,8308	0,3055	-0,8079
C ₃ '-C ₄ '	0,3111	-0,8479	0,3087	-0,8302
C ₄ '-C ₅ '	0,3127	-0,8564	0,3085	-0,8313
C ₅ '-C ₆ '	0,3113	-0,8498	0,3095	-0,8370
C ₆ '-C ₇ '	0,3120	-0,8499	0,3090	-0,8331
C ₇ '-C ₂ '	0,3080	-0,8209	0,3072	-0,8172
C ₃ -C ₁ ''	0,2254	-0,4691	0,2264	-0,4719
C ₁ ''-C ₂ ''	0,2500	-0,5806	0,2498	-0,5796
C ₂ ''-C ₃ ''	0,3075	-0,8208	0,3073	-0,8178
C ₃ ''-C ₄ ''	0,3120	-0,8509	0,3118	-0,8491
C ₄ ''-C ₅ ''	0,3119	-0,8531	0,3120	-0,8539
C ₅ ''-C ₆ ''	0,3124	-0,8550	0,3129	-0,8579
C ₆ ''-C ₇ ''	0,3116	-0,8495	0,3120	-0,8526
C ₇ ''-C ₂ ''	0,3077	-0,8183	0,3082	-0,8217
C ₄ -C ₁ '''	0,2549	-0,6124	0,2532	-0,6032
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3080	-0,8194	0,3079	-0,8171
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3112	-0,8478	0,3107	-0,8440
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3137	-0,8623	0,3134	-0,8604
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3119	-0,8545	0,3121	-0,8552
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3126	-0,8537	0,3127	-0,8547
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3051	-0,8035	0,3054	-0,8056
C ₃ -C ₁ *	0,2364	-0,5234	0,2425	-0,5530
C ₁ *-O ₃	0,4188	0,1087	0,3938	-0,0658
C ₁ *-O ₄	0,2930	-0,4764	0,3142	-0,3931
O ₄ -C ₂ *	0,2378	-0,3389	0,2196	-0,2150
Na ⁺ -O ₁	0,0308	0,2356		
O ₃ -Na ⁺			0,0270	0,1973

ANEXO L28- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 22 e suas espécies protonadas, 22_P1, 22_P2 e 22_P3.

(continua)								
Ligações	22_neutra		22_P1		22_P2		22_P3	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4164	0,0567	0,3369	-0,3313	0,4524	0,6429	0,3395	-0,3060
C ₁ -C ₂	0,2738	-0,6871	0,2939	-0,7914	0,2846	-0,7732	0,2958	-0,8179
C ₂ -C ₃	0,3402	-0,9531	0,3298	-0,9084	0,3329	-0,9216	0,3295	-0,9039
C ₃ -C ₄	0,2550	-0,5945	0,2642	-0,6421	0,2606	-0,6313	0,2634	-0,6383
C ₄ -O ₂	0,2490	-0,5017	0,2102	-0,3237	0,2059	-0,2712	0,2042	-0,2977
O ₂ -C ₁	0,2896	-0,5529	0,3491	-0,3390	0,1350	0,0700	0,3451	-0,3314
C ₂ -C ₁ '	0,2524	-0,5927	0,2502	-0,5847	0,2442	-0,5577	0,2511	-0,5905
C ₁ '-C ₂ '	0,2466	-0,5669	0,2453	-0,5606	0,2478	-0,5721	0,2462	-0,5649
C ₂ '-C ₃ '	0,3087	-0,8285	0,3082	-0,8222	0,3082	-0,8237	0,3084	-0,8241
C ₃ '-C ₄ '	0,3119	-0,8499	0,3118	-0,8498	0,3122	-0,8518	0,3118	-0,8495
C ₄ '-C ₅ '	0,3111	-0,8481	0,3119	-0,8539	0,3116	-0,8522	0,3118	-0,8529
C ₅ '-C ₆ '	0,3120	-0,8516	0,3129	-0,8584	0,3127	-0,8572	0,3125	-0,8562
C ₆ '-C ₇ '	0,3107	-0,8441	0,3113	-0,8496	0,3116	-0,8510	0,3115	-0,8502
C ₇ '-C ₂ '	0,3096	-0,8311	0,3095	-0,8295	0,3098	-0,8315	0,3100	-0,8328

ANEXO L28- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 22 e suas espécies protonadas, 22_P1, 22_P2 e 22_P3.

(continuação)								
	22_neutra		22_P1		22_P2		22_P3	
Ligações	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₃ -C ₁ "	0,2535	-0,5970	0,2569	-0,6192	0,2554	-0,6105	0,2568	-0,6179
C ₁ "-C ₂ "	0,2475	-0,5701	0,2406	-0,5398	0,2408	-0,5402	0,2404	-0,5385
C ₂ "-C ₃ "	0,3089	-0,8281	0,3088	-0,8265	0,3087	-0,8258	0,3088	-0,8263
C ₃ "-C ₄ "	0,3119	-0,8496	0,3117	-0,8489	0,3117	-0,8485	0,3117	-0,8486
C ₄ "-C ₅ "	0,3112	-0,8484	0,3118	-0,8531	0,3118	-0,8531	0,3118	-0,8530
C ₅ "-C ₆ "	0,3123	-0,8529	0,3125	-0,8562	0,3126	-0,8563	0,3125	-0,8560
C ₆ "-C ₇ "	0,3108	-0,8453	0,3118	-0,8515	0,3115	-0,8502	0,3116	-0,8508
C ₇ "-C ₂ "	0,3098	-0,8309	0,3103	-0,8347	0,3101	-0,8329	0,3102	-0,8339
C ₄ -C ₁ '''	0,2548	-0,6088	0,2569	-0,6226	0,2577	-0,6205	0,2581	-0,6278
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3104	-0,8338	0,3081	-0,8255	0,3079	-0,8219	0,3092	-0,8285
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3107	-0,8451	0,3139	-0,8608	0,3127	-0,8579	0,3124	-0,8560
C ₃ '''-C ₄ '''	0,3126	-0,8547	0,3113	-0,8519	0,3128	-0,8590	0,3130	-0,8595
C ₄ '''-C ₅ '''	0,3109	-0,8471	0,3131	-0,8597	0,3117	-0,8541	0,3113	-0,8518
C ₅ '''-C ₆ '''	0,3124	-0,8519	0,3123	-0,8555	0,3134	-0,8589	0,3139	-0,8608
C ₆ '''-C ₁ '''	0,3089	-0,8288	0,3094	-0,8296	0,3064	-0,8149	0,3079	-0,8241
O-H ⁺			0,3521	-2,1255	0,3452	-2,0839	0,3483	-2,1126
HC ₃ '-O ₁	0,0073	0,0255						
HC ₇ '-C ₇ "	0,0034	0,0034						
HC ₃ "-C ₇ '''	0,0039	0,0112						
HC ₁ '-HC ₃ "			0,0050	0,0178	0,0049	0,0177	0,0046	0,0162
HC ₁ '-C ₂ "	0,0072	0,0235						
HC ₁ '-HC ₁ "					0,0093	0,0379		

ANEXO L29- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 22 e suas espécies protonadas, 22_P4,e 22_P5, oxidada e reduzida.

(continua)								
	22_P4		22_P5		22_sodiada		22_oxidada	
Ligações	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -O ₁	0,4283	0,2053	0,4204	0,1087	0,4012	-0,0850	0,4085	0,0045
C ₁ -C ₂	0,2554	-0,6095	0,2584	-0,6252	0,2843	-0,7477	0,2729	-0,6781
C ₂ -C ₃	0,2806	-0,7159	0,2619	-0,6238	0,3361	-0,9330	0,3403	-0,9523
C ₃ -C ₄	0,2698	-0,6613	0,2408	-0,5379	0,2590	-0,6182	0,2538	-0,5911
C ₄ -O ₂	0,2518	-0,5438	0,2215	-0,3902	0,2201	-0,3600	0,2344	-0,4522
O ₂ -C ₁	0,2923	-0,5414	0,3160	-0,4945	0,2905	-0,5193	0,3101	-0,5070
C ₂ -C ₁ '	0,1920	-0,3290	0,2874	-0,7373	0,2524	-0,5947	0,2495	-0,5756
C ₁ '-C ₂ '	0,2580	-0,6151	0,2141	-0,3934	0,2463	-0,5657	0,2612	-0,6326
C ₂ '-C ₃ '	0,3067	-0,8171	0,2991	-0,7909	0,3087	-0,8261	0,2999	-0,8019
C ₃ '-C ₄ "	0,3126	-0,8557	0,3183	-0,8855	0,3118	-0,8493	0,3221	-0,9052
C ₄ '-C ₅ '	0,3123	-0,8565	0,3112	-0,8577	0,3115	-0,8509	0,3068	-0,8378
C ₅ '-C ₆ '	0,3115	-0,8520	0,3102	-0,8525	0,3124	-0,8547	0,3052	-0,8309
C ₆ '-C ₇ '	0,3121	-0,8520	0,3183	-0,8844	0,3113	-0,8486	0,3230	-0,9077
C ₇ '-C ₂ '	0,3060	-0,8120	0,2988	-0,7889	0,3103	-0,8346	0,2988	-0,7961
C ₃ -C ₁ "	0,2768	-0,7089	0,2365	-0,5194	0,2550	-0,6067	0,2519	-0,5880
C ₁ "-C ₂ "	0,2262	-0,4714	0,2501	-0,5831	0,2431	-0,5501	0,2543	-0,6014
C ₂ "-C ₃ "	0,3057	-0,8159	0,3102	-0,8330	0,3103	-0,8343	0,3070	-0,8199
C ₃ "-C ₄ "	0,3151	-0,8666	0,3113	-0,8494	0,3114	-0,8491	0,3128	-0,8557
C ₄ "-C ₅ "	0,3103	-0,8494	0,3129	-0,8573	0,3125	-0,8555	0,3112	-0,8505
C ₅ "-C ₆ "	0,3131	-0,8621	0,3115	-0,8515	0,3116	-0,8511	0,3103	-0,8466
C ₆ "-C ₇ "	0,3130	-0,8579	0,3122	-0,8519	0,3117	-0,8486	0,3137	-0,8595
C ₇ "-C ₂ "	0,3065	-0,8218	0,3085	-0,8237	0,3089	-0,8270	0,3067	-0,8191
C ₄ -C ₁ '''	0,2535	-0,6080	0,2624	-0,6481	0,2572	-0,6211	0,2583	-0,6250
C ₁ '''-C ₂ '''	0,3083	-0,8242	0,3098	-0,8315	0,3097	-0,8303	0,3073	-0,8217
C ₂ '''-C ₃ '''	0,3120	-0,8515	0,3123	-0,8550	0,3114	-0,8502	0,3142	-0,8613

ANEXO L29- Valores em u.a. da densidade eletrônica (ρ) e do Laplaciano ($\nabla^2\rho$) para o composto 22 e suas espécies protonadas, 22_P4,e 22_P5, oxidada e reduzida.

(continuação)								
	22_P4		22_P5		22_sodiada		22_oxidada	
Ligações	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₃ ^{'''} -C ₄ ^{'''}	0,3119	-0,8535	0,3131	-0,8591	0,3130	-0,8582	0,3102	-0,8469
C ₄ ^{'''} -C ₅ ^{'''}	0,3122	-0,8550	0,3114	-0,8520	0,3110	-0,8497	0,3126	-0,8577
C ₅ ^{'''} -C ₆ ^{'''}	0,3113	-0,8479	0,3133	-0,8570	0,3133	-0,8572	0,3125	-0,8560
C ₆ ^{'''} -C ₁ ^{'''}	0,3087	-0,8242	0,3081	-0,8236	0,3083	-0,8257	0,3089	-0,8285
O-H ⁺								
HC ₃ ['] -O ₁			0,0132	0,0484				
HC ₇ ^{'''} -C ₁ ^{'''}	0,0076	0,0247						
HC ₄ -C ₂ [']	0,0093	0,0277						
C ₂ -H ⁺	0,2823	-1,0182						
HC ₇ ['] -HC ₁ ^{''}			0,0093	0,0369				
C ₃ -H ⁺			0,2673	-0,8885				
Na ⁺ -O ₁					0,0260	0,1646		
Na ⁺ -O ₂					0,0158	0,0942		

ANEXO M- Afinidade protonica (AP) versus Densidade eletrônica nos BCPs da ligação de protonação C₁-O₁ em B3LYP/6-31+G(d,p) para todas as moléculas.