

Cálculos de RMN de ¹³C por meio das Abordagens GIAO, CSGT e IGAIM: Fatores de Escalonamentos para Terpenos

¹³C NMR calculations using the GIAO, CSGT and IGAIM Approaches: Scaling Factors for Terpenes

DOI:10.34117/bjdv7n3-031

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 02/03/2021

Geomar Souza Alves

Especialista em Tecnologias Aplicadas ao Ensino de Biologia
Universidade Federal de Jataí - UFJ
Endereço: Rua D, 510, Q. 13, Lt. 8, Vila Padre Cícero, Iporá - GO
E-mail: geomarsgsa7@gmail.com

Evani Ferreira Cardoso

Licenciada em Química
Universidade Federal de Jataí - UFJ
Endereço: Av São Paulo, Q.22, L.13, Jaupaci - GO
E-mail: evaniferreiracardoso@gmail.com

Sara Sâmitha Souza

Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde
Unifimes - Centro Universitário de Mineiros
Endereço: Rua 22, Setor Aeroporto, Mineiros - GO
E-mail: sarasamitha@unifimes.edu.br

Ana Carolina Ferreira de Albuquerque

Doutorado
Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense
Endereço: Rua São João Batista, 2-188, Centro, Niterói - RJ
E-mail: anacarol_albuquerque@hotmail.com

Roberto Carlos Campos Martins

Doutorado
Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais Walter Mors / Universidade Federal do Rio de Janeiro
Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Bloco H, Lab HSS-18, Cidade Universitária, Rio de Janeiro - RJ
E-mail: roberto@ipn.ufrj.br

Rodrigo de Souza Miranda

Mestrado
Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais Walter Mors / Universidade Federal do Rio de Janeiro
Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Bloco H, Lab HSS-18, Cidade Universitária, Rio de Janeiro - RJ
E-mail: rodrigomiranda001@hotmail.com

Fernanda Barbosa da Silva

Formação acadêmica mais alta: Mestrado
Instituição de atuação atual: Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais Walter Mors /
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Endereço: Avenida Carlos Chagas Filho, 373, Bloco H, Lab HSS-18, Cidade
Universitária, Rio de Janeiro - RJ
E-mail: silvanandab@gmail.com

Marcelo Ricardo Souza Siqueira

Doutorado em Física de Materiais
Grupo Amazônico de Materiais e Energias Renováveis (GAMER), Departamento de
Ciências Exatas e Tecnológicas, UNIFAP, Campus Marco Zero do Equador
Endereço: Departamento de Ciências Exatas e Tecnológicas, UNIFAP, Campus Marco
Zero do Equador, Macapá - AP
E-mail: marcelo.siqueira@unifap.br

Fernando Martins dos Santos Junior

Doutorado
Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de
Química
Endereço: Rua Outeiro de São João Batista, s/n, Niterói - RJ
E-mail: fernando_martins@id.uff.br

Gunar Vingre da Silva Mota

Doutor em Físico-Química
Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências Exatas e Naturais ICEN UFPA
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 1, Universitário, Belém - PA
E-mail: gunarmota@yahoo.com

Antonio Maia de Jesus Chaves Neto

Doutor em Física
Universidade Federal do Pará
Departamento de Física UFPA
Endereço: Rua Augusto Corrêa, 1, Universitário, Belém - PA
E-mail: amchaves@ufpa.br

Fabio Luiz Paranhos Costa

Doutor em Química de Produtos Naturais
Universidade Federal de Goiás-REJ, Jataí-GO
Endereço: Cidade Universitária José Cruciano de Araújo (Unidade Jatobá), Rod BR
364, KM 192, Setor Parque Industrial, nº 3800, Caixa Postal 03, Jataí - GO
E-mail: fabbioquimica@gmail.com

RESUMO

Os terpenos são produtos naturais que apresentam diversas propriedades biológicas e farmacológicas diretamente relacionadas às suas estruturas químicas. Na determinação estrutural de moléculas orgânicas, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é usada em

larga escala. O deslocamento químico (δ) sendo o parâmetro mais importante. O presente estudo tem como objetivo desenvolver e testar (a molécula de elemol será utilizada para esse fim) fatores de escala δ de ^{13}C a terpenos, com base em regressões lineares. 10 moléculas complexas de sesquiterpeno foram selecionadas com as estruturas inequivocamente determinadas (confirmadas com cristalografia de raios-X). As geometrias foram otimizadas no nível B3LYP / 6-311 + G (d, p), na fase gasosa, e o δ será obtido no nível PBE0 / aug-cc-pvdz com três abordagens diferentes GIAO, CSGT e IGAIM, na fase gasosa e líquida, onde foi utilizado o modelo PCM (modelo contínuo polarizado). O TMS (tetrametilsilano) foi utilizado como referência e os dados experimentais de ^{13}C foram obtidos em clorofórmio. Os resultados do RMS escalonado para os terpenos usados para gerar os fatores de escalonamento mostram que quando os efeitos do solvente são levados em consideração, mesmo que implicitamente, há uma melhora na reprodução dos dados experimentais. No entanto, a diferença nos valores RMS escalados não é grande o suficiente para justificar levar em consideração as interações com o solvente, pelo menos com o modelo PCM. É interessante notar que com o nível teórico PBE0 / aug-cc-pvdz, o método GIAO apresentou desempenho inferior aos outros 2 utilizados. Outro ponto interessante é que seu tempo de cálculo, de acordo com as simulações geradas neste trabalho, foi, em média, 30% maior que o CSGT e IGAIM. Assim, para estudos com terpenos, com esse nível de teoria, o uso do método GIAO não é indicado.

Palavras-chave: Terpenos, Elemol, desempenho.

ABSTRACT

Terpenes are natural products that have several biological and pharmacological properties that are directly related to their chemical structures. In the structural determination of organic molecules, Nuclear Magnetic Resonance (NMR) is used on a large scale. The chemical shift (δ) being the most important parameter. The present study aims to develop and test (the elemol molecule will be used for this purpose) δ scaling factors from ^{13}C to terpenes, based on linear regressions. 10 complex sesquiterpene molecules were selected with the unmistakably determined structures (confirmed with X-ray crystallography). The geometries were optimized at the B3LYP / 6-311 + G (d, p) level, in the gaseous phase, and the δ will be obtained at the PBE0 / aug-cc-pvdz level with three different approaches GIAO, CSGT and IGAIM, in phase gaseous and liquid, where the PCM model (polarized continuum model) was used. The TMS (tetramethylsilane) was used as a reference and the experimental data of ^{13}C were obtained in chloroform. The results of scaled RMS for the terpenes used to generate the scaling factors show that when the effects of the solvent are taken into account, even implicitly, there is an improvement in the reproduction of experimental data. However, the difference in scaled RMS values is not large enough to justify taking into account interactions with the solvent, at least with the PCM model. It is interesting to note that with the level of theory PBE0/aug-cc-pvdz, the GIAO method presented a lower performance than the other 2 used. Another interesting point is that its calculation time, according to the simulations generated in this work, was, on average, 30% greater than the CSGT and IGAIM. Thus, for studies with terpenes, with this level of theory, the use of the GIAO method is not indicated.

Keywords: Terpenes, Elemol, performance.

1 INTRODUÇÃO

Terpenos são produtos naturais apresentam diversas propriedades biológicas, farmacológicas e tecnológicas que estão diretamente relacionadas com as suas estruturas químicas [1-22]. Na determinação estrutural de moléculas orgânicas utiliza-se em grande escala a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) [1-22].

Sendo o deslocamento químico (δ) o parâmetro mais importante. A tarefa computacional concerne em calcular uma das propriedades da resposta magnética de segunda ordem, no qual o cálculo do tensor de blindagem magnética nuclear (σ) tem papel muito importante. É geralmente aceito que o cálculo dessas propriedades requer a utilização de procedimentos que resolvam o problema da invariância do Gauge [23].

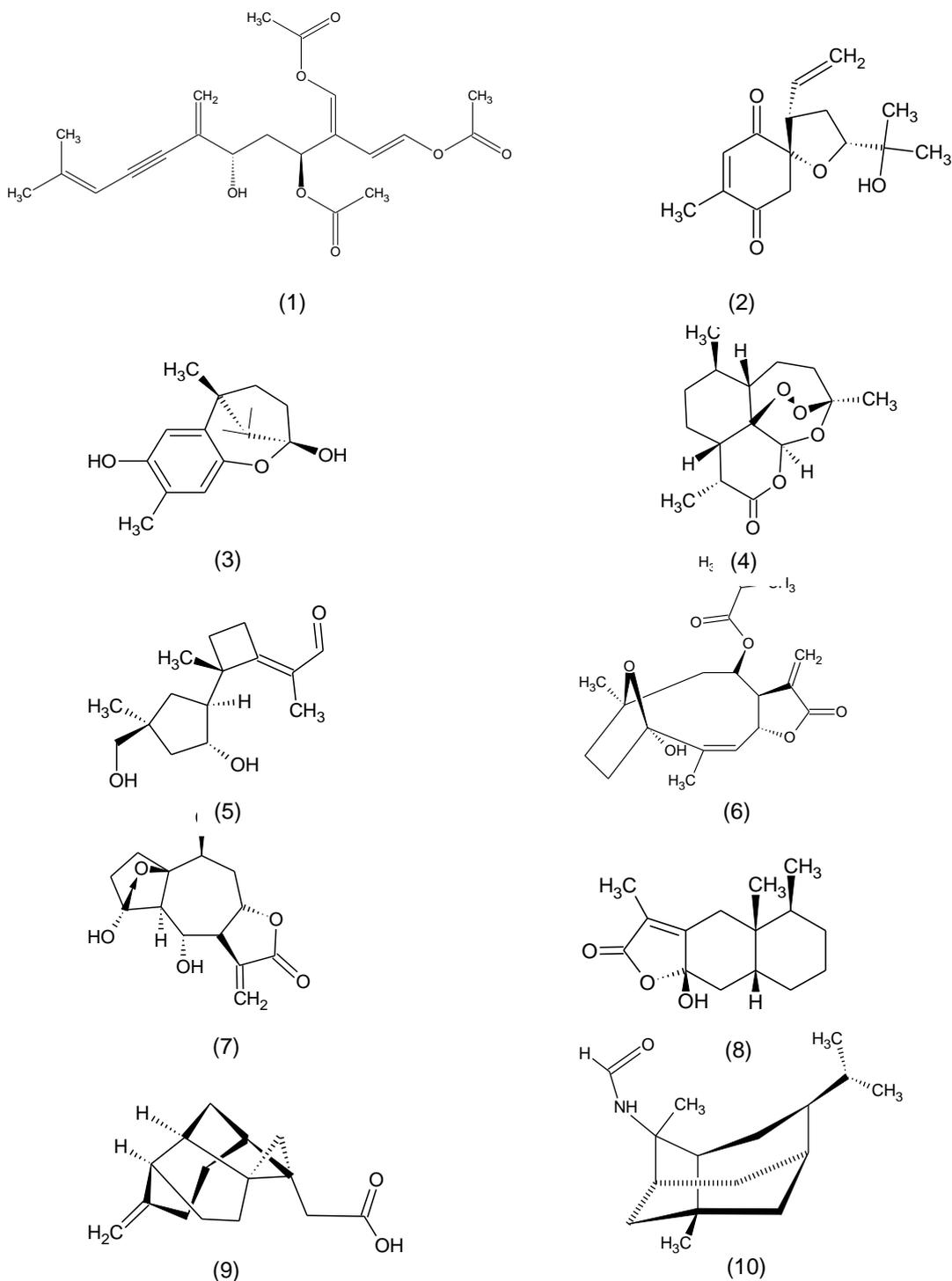
2 OBJETIVOS

- Comparar as performances dos métodos Gauge Independent Atomic Orbital (GIAO), Continuous Set of Gauge Transformations (CSGT) e Individual Gauges for Atoms in Molecules (IGAIM) em fase gasosa e em fase líquida;
- Desenvolver fatores de escalonamento de δ de ^{13}C para terpenos, baseados em regressões lineares.
- Testar os fatores de escalonamento desenvolvidos.

3 METODOLOGIA

Foram selecionados 10 moléculas complexas de sesquiterpenos com as estruturas determinadas inequivocamente (confirmadas com cristalografia de Raio-X) [1], figura 1.

Figura 1: Representações estruturais das moléculas pertencentes à classe dos sesquiterpenos, utilizadas para parametrização do protocolo de cálculos de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C . (1): (-)-caulerpinol; (2): (+)-heliespirona A; (3): enokipodina A; (4): (+)-artemisinina; (5): 14-hidroxi-5-desoxi-iludosina; (6): (-)-diversifolina; (7): 1,15-epoxi-4,6-dihidroxi-guaian-11(13)-en-8,12-olida; (8): 8 β -hidroxieremofilanolida; (9): (+)-echinopina A; (10): 2-(formilamino)-trachiopsano.



As geometrias foram otimizadas em nível B3LYP/6-311+G(d,p), em fase gasosa, e as constantes de blindagem isotrópicas (σ) foram obtidos em nível PBE0/aug-cc-pvdz

com três abordagens diferentes GIAO, CSGT e IGAIM, em fase gasosa e líquida, onde foi utilizado o modelo do PCM (polarized continuum model).

O TMS (tetrametilsilano) foi usado como referência e os dados experimentais de ^{13}C foram obtidos em clorofórmio. Os deslocamentos químicos calculados (δ_{calc}) são obtidos pela expressão: $\sigma_{\text{TMS}} - \sigma_{\text{calc}}$, onde σ é o constante de blindagem isotrópica calculada nos 6 níveis de teoria.

A raiz do valor quadrático médio ou RMS (do inglês *root mean square*) foi o parâmetro estático para determinar qual das três abordagens apresenta o melhor desempenho. Todos os cálculos foram realizados usando o pacote de programa G09 [23] em ambiente Linux.

4 RESULTADOS

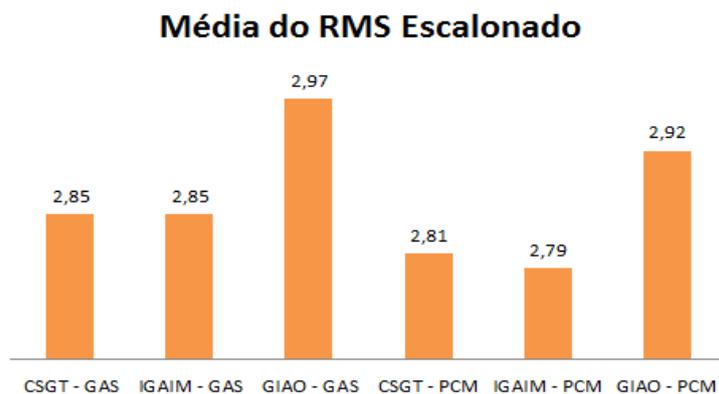
Os 6 fatores de escalonamento gerados são apresentados a seguir:

$\delta_{\text{esca}} = 1,03(\delta_{\text{calc}}) - 3,2$	(CSGT-GAS)
$\delta_{\text{esca}} = 1,03(\delta_{\text{calc}}) - 3,2$	(IGAIM-GAS)
$\delta_{\text{esca}} = 1,00(\delta_{\text{calc}}) - 2,0$	(GIAO-GAS)
$\delta_{\text{esca}} = 1,01(\delta_{\text{calc}}) - 3,0$	(CSGT-PCM)
$\delta_{\text{esca}} = 1,01(\delta_{\text{calc}}) - 3,1$	(IGAIM-PCM)
$\delta_{\text{esca}} = 0,99(\delta_{\text{calc}}) - 1,8$	(GIAO-PCM)

Observando-se os valores médios de RMS escalonado (figura 2) percebe-se que o pior desempenho foi obtido em nível GIAO, como ou sem solvente. A introdução da correção dos efeitos do solvente, embora de forma implícita, levou a melhora na reprodução dos dados experimentais, independentemente do método utilizado para corrigir o problema da invariância do *gauge*.

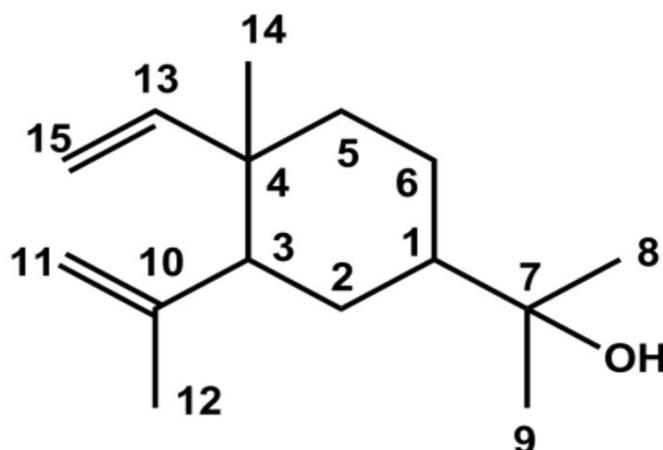
Destaca-se que os melhores resultados foram obtido com a abordagem IGAIM-PCM, embora os resultados obtidos com a abordagem CSGT-PCM sejam praticamente iguais. Outro ponto a se destacar é que a abordagem GIAO demanda, aproximadamente, 30% mais tempo de cálculo.

Figura 2: Representação gráfica das médias dos erros de RMS escalonado para as 10 moléculas de sesquiterpenos após a aplicação dos 6 fatores de escalonamento.



Para aplicar os 6 fatores de escalonamento gerados utilizou-se o terpeno elemol.

Figura 3: Estrutura da molécula de elemol



O quadro abaixo sumariza os valores de RMS calculado (RMS_{calc}) e escalonado (RMS_{escal}) em cada nível.

Nível	RMS_{calc}	RMS_{escal}
CSGT	2,60	1,94
IGAIM	2,61	1,95
GIAO	2,89	2,19
CSGT _{PCM}	2,95	2,19
IGAIM _{PCM}	2,96	2,19
GIAO _{PCM}	3,39	2,36

5 DISCUSSÃO

Os resultados de RMS_{escal} para os terpenos usados para gerar os fatores de escalonamento mostram que quando se leva em contas os efeitos do solvente, mesmo de forma implícita, há melhora na reprodução dos dados experimentais.

Entretanto, a diferença de valores de RMSEcal não é grande o suficiente para justificar levar em conta as interações com o solvente, pelo menos com o modelo do PCM. Para a molécula de elemol percebe-se que a utilização dos fatores de escalonamento, como esperado, diminui os valores de RMS quando compara-se os δ de ^{13}C antes e depois de suas aplicações.

Como esperado, os métodos CSGT e IGAIM valores de RMS, calculado e escalonado praticamente equivalentes, tanto para as moléculas usada para gerar os fatores de escalonamento quanto para a molécula teste (elemol). É interessante destacar que com o nível de teoria PBE0/aug-cc-pvdz o método GIAO apresentou desempenho inferior aos outros 2 utilizados.

Outro ponto interessante é que o seu tempo de cálculo, de acordo com as simulações geradas neste trabalho, foi, em média, 30% maior do que o CSGT e o IGAIM. Assim, para estudos com terpenos, com este nível de teoria, não é indicado a utilização do método GIAO.

6 CONCLUSÕES

- ✓ Houve a produção de fatores de deslocamento em fase gasosa e em líquida para terpenos por meio das abordagens GIAO, CSGT e IGAIM. Com obtenção de melhores desempenhos levando em consideração o efeito do solvente;
- ✓ A utilização dos métodos CSGT e IGAIM apresenta a melhor relação custo-benefício.

7 AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) na Universidade Federal de Jataí (UFJ).

REFERÊNCIAS

- [1] de Albuquerque, A.C.F., Ribeiro, D.J. and de Amorim, M.B. **2016**. Structural determination of complex natural products by quantum mechanical calculations of ^{13}C NMR chemical shifts: development of a parameterized protocol for terpenes. *Journal of Molecular Modeling*, 22(8), pp.183-189.
- [2] Costa, F.L.P, Fernandes, S.B.deO., Fingolo, C.E., Boylan, F., de Jesus Chaves Neto, A.M., Mota, G.V.daS., Soares, B.A., Siqueira, M.R.S and Giacomello, T.F., **2020**. Experimental and Theoretical Nuclear Magnetic Resonance Data from Tryptanthrin, an Alkaloid with Potential Activity Against Human Coronavirus. *Advance Science, Engineering and Medicine*, 12 (7), pp.963-969.
- [3] Jalowitzki, S.A, Giacomello, T.F., Mota, G.V.daS., de Jesus Chaves Neto, A.M. and Costa, F.L.P., **2020**. An Application of the PCM Model for Obtaining Chalcones Magnetic Properties. *Advance Science, Engineering and Medicine*, 12 (7), pp.939-950.
- [4] Cardoso, E.F., de Albuquerque, A.C.F., de Jesus Chaves Neto, A.M., Mota, G.V.daS. and Costa, F.L.P., **2020**. Gauge-Including-Atomic-Orbitals-mPW1PW91/6-31G(d) Scaling Factor as a Satisfactory Cost-Effectiveness Ratio for H-1 Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shift Calculations. *Advance Science, Engineering and Medicine*, 12 (8), pp. 1095-1101.
- [5] Rocha, R. A. deM., Giacomello, T.F., de Jesus Chaves Neto, A.M., Mota, G.V.daS. and Costa, F.L.P., **2020**. Diferenciação de Triterpenos Regiosoméricos por Meio de Cálculos de Deslocamento Químico de RMN de ^{13}C . *Revista Virtual de Química*, 12(4), pp. 969-980.
- [6] Giacomello, T.F., Mota, G.V.daS., de Jesus Chaves Neto, A.M. and Costa, F.L.P., **2020**. Use of Replaced Chalcones to Generate a ^{13}C Chemical Shift Staging Factor for Chalcone and Its Derivate. *Advance Science, Engineering and Medicine*, 12(4), pp.464-472.
- [7] Souza, S.S., Martins, M.A.deS., Neto, A.M.deJ.C.; Mota, G.V.daS. And Costa, F.L.P., **2020**. Systematic Gauge-Including Atomic Orbital-Hybrid Density Functional Theory Linear Regressions for ^{13}C NMR Chemical Shifts Calculation. *Advanced Science, Engineering and Medicine*, 12(3), pp.364-370.
- [8] Prado, G.daS., Giacomello, T.F., Wulff, L.B., Siqueira, M.R.S., Mota, G.V.daS., Neto, A.M. deJ.C., Moraes, E.dosS. and Costa, F.L.P., **2019**. Chemical discharge of ^{13}C calculated for efavirenz. *Brazilian Journal of Development*, 5(11), pp.25698-25703.
- [9] Wulff, L.B., Prado, G.daS., Giacomello, T.F., Siqueira, M.R.S., Mota, G.V.daS., Neto, A.M. deJ.C., Moraes, E.dosS. and Costa, F.L.P., **2019**. Oseltamivir, a ^{13}C chemical displacement correlation. *Brazilian Journal of Development*, 5(12), pp. 32129-32135.
- [10] Costa, F.L.P., Fernandes, S.B.deO.; Fingolo, C.E., Boylan, F. and Mota G.V.daS., **2017**. Tryptanthrin (indolo [2,1-b] quinazoline-6,12-dione) Isolation from Leaves of *Couroupita guianensis* and Its Characterization by NMR Experimental and GIAO-DFT Data. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 14(5), pp.2383-2388.

- [11] Costa, F.L.P., Giacomello, T.F., de Moraes Rocha, R.A., de Jesus Chaves Neto, A.M. and Mota, G.V.D.S., **2017**. Very Fast and Surprisingly Accurate GIAO-mPW1PW91/3-21G//PM7 Scaling Factor for ^{13}C NMR Chemical Shifts Calculation. *Advance Science, Engineering and Medicine*, 9(3), pp.254–61.
- [12] Giacomello, T.F., de Moraes Rocha, R.A., de Jesus Chaves Neto, A.M., Mota, G.V.daS. and Costa, F.L.P., **2017**. Protocol for Calculating ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Flexible Organic Molecules. *Advance Science, Engineering and Medicine*, 9(8), pp. 640–647.
- [13] Costa, F.L.P., de Fernandes, S.B.O., Fingolo, C.E., Boylan, F., de Albuquerque, A.C.F., dos Santos Junior, F.M., de Amorim, M.B., **2016**. Isolation, Identification, Relative Configuration and Conformational Analysis of Loliolide by GIAO-HDFT ^1H and ^{13}C NMR Chemical Shifts Calculations, *Quantum Matter*, 5(5), pp.675-679.
- [14] Costa, F.L.P., de Albuquerque, A.C.F., Borges, R.M., dos Santos Junior, F.M. and de Amorim, M.B., **2014**. High Cost-Effectiveness Ratio: GIAO-MPW1PW91/6-31G(d)//MPW1PW91/6-31G(d) Scaling Factor for ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts Calculation. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 11(1), pp.219–225.
- [15] Costa, F.L.P. and de Amorim, M.B., **2011**. GIAO-B3LYP low computational cost scaling factor for ^{13}C NMR chemical shifts calculation. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 8(7), pp.1166-1172.
- [16] Costa, F.L.P., De Albuquerque, A.C.F., Dos Santos, F.M. and de Amorim, M.B., **2010**. GIAO-HDFT scaling factor for ^{13}C NMR chemical shifts calculation. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 23(10), pp.972–977.
- [17] Dos s., F., Velozo, L., De Carvalho, E., M., A., Borges, R., Trindade, A., Dos Santos, M., de Albuquerque, A., Costa, F., Kaplan, M., De Amorim, M., **2013**. 3-Ishwarone, a Rare Ishwarane Sesquiterpene from Peperomia scandens Ruiz. *Molecules (Basel. Online)*, 18 (11), pp. 13520-13529.
- [18] Mota, E.A.V., Neto, A.F.G., Marques, F.C., Mota, G.V.S., Martins, M.G., Costa, F.L.P., Borges, R.S. and Neto, A.M.J.C. **2018**. Time-Dependent Density Functional Theory Analysis of Triphenylamine-Functionalized Graphene Doped with Transition Metals for Photocatalytic Hydrogen Production. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 18(7) pp.4987-4991.
- [19] Costa, F., **2006**. Electronic structure study of the reaction $\text{C}_2\text{H}_4^+ \rightarrow \text{C}_2\text{H}_2^+ + \text{H}_2$. *International Journal of Quantum Chemistry*, 106(13), pp.2763–2771.
- [20] Mota, G.V. daS., Oliveira, C. X., Neto, A.M.J.C. and Costa, F.L.P. Inclusion Complexation of Praziquantel and -Cyclodextrin, Combined Molecular Mechanic and Monte Carlo Simulation, **2012**. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 9(8), pp.1090-1095.

[21] Costa, F.L. P. and de Amorim, M.B. Theoretical Study on Styrenes Planarity: Styrene and p-Hydroxi-Styrene, **2010**. *Advanced Science Letters*, 3(4) pp.507-511.

[22] Costa, F.L.P, Gomes, P.F., Silva, A.K. and L. M. Lião, L. M. Conformational Analysis, Experimental and GIAO-DFT ¹³C NMR Chemical Shift Calculation on 2'-Hydroxy-3,4,5-trimethoxy-chalcone, **2017**. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 28(11) pp.2130-2135.

[23] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Straroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J. and Fox, D.J., **2009**. Gaussian 09, revision b.01.