

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ (UFJ)
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS EXATAS (CIEXA)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

GEOMAR SOUZA ALVES

**Uso dos métodos GIAO, CSGT e IGAIM na elaboração de fatores
de escalonamento de deslocamento de RMN de ^{13}C para terpenos
baseados em regressões lineares**

JATAÍ-GO
18 de NOVEMBRO DE 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
UNIDADE ACADÊMICA ESPECIAL DE CIÊNCIAS EXATAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESE E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFJ

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Jataí (UFJ) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFJ), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data. O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFJ é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor:

GEOMAR SOUZA ALVES

3. Título do trabalho:

USO DOS MÉTODOS GIAO, CSGT E IGAIM NA ELABORAÇÃO DE FATORES DE ESCALONAMENTO DE DESLOCAMENTO DE RMN DE ¹³C PARA TERPENOS BASEADOS EM REGRESSÕES LINEARES

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Luiz Paranhos Costa, Professor do Magistério Superior**, em 16/12/2021, às 09:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **GEOMAR SOUZA ALVES, Discente**, em 16/12/2021, às 14:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2578644** e o código **CRCD65C1162**.

GEOMAR SOUZA ALVES

Uso dos métodos GIAO, CSGT e IGAIM na elaboração de fatores de escalonamento de deslocamento de RMN de ^{13}C para terpenos baseados em regressões lineares

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Unidade Acadêmica Especial de Ciências Exatas (CIEXA), da Universidade Federal de Jataí (UFJ), como requisito para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química

Linha de pesquisa: Química de produtos naturais

Orientador: Professor Doutor: Fabio Luiz Paranhos Costa

JATAÍ-GO
18 de NOVEMBRO DE 2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFJ.

Alves, Geomar Souza

Uso dos métodos GIAO, CSGT e IGAIM na elaboração de fatores de escalonamento de deslocamento de RMN de ¹³C para terpenos baseados em regressões lineares / Geomar Souza Alves. - 2021. 66 f.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Luiz Paranhos Costa.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Jataí, Unidade Acadêmica Especial de Ciências Exatas e Tecnológicas, Jataí, Programa de Pós-Graduação em Química, Jataí, 2021.

Bibliografia. Apêndice.

Inclui abreviaturas, símbolos, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Sesquiterpenos. 2. Deslocamentos químicos. 3. Fatores de escalonamento. I. Costa, Fabio Luiz Paranhos, orient. II. Título.

CDU 54



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO - REGIONAL JATAÍ

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **10** da sessão de Defesa de Dissertação de GEOMAR SOUZA ALVES, que confere o título de Mestre em **Química**, na área de concentração em **Química**.

No dia dezoito de novembro de dois mil e vinte e um, a partir das **09h30 horas**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação integralmente por meio de tecnologias de comunicação à distância, intitulada “USO DOS MÉTODOS GIAO, CSGT E IGAIM NA CRIAÇÃO DE FATORES DE ESCALONAMENTO DE DESLOCAMENTO DE RMN DE 13C PARA TERPENOS BASEADOS EM REGRESSÕES LINEARES” nas dependências da Universidade Federal de Jataí, cujos programas de pós-graduação stricto sensu, ora em funcionamento, estão provisoriamente vinculados à Universidade Federal de Goiás, em virtude de procedimentos técnicos relacionados à CAPES e a transferência da Biblioteca Digital de Dissertações e Tese (BDTD), justificando assim o aparecimento do nome das duas instituições nesse documento, uma no corpo do texto (UFJ), outra no cabeçalho (UFG). Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, ProfessorDoutor Fabio Luiz Paranhos Costa (UAE de Ciências Exatas / UFJ) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora Tatiana Batista (UAE de Ciências Exatas / UFJ), membro titular interno; Professor Doutor Gunar Vingre da Silva Mota (ICEN - INSTITUTO DE CIENCIAS EXATAS E NATURAIS - UFPA), membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, sendo o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Fabio Luiz Paranhos Costa, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, no dia dezoito de novembro de dois mil e vinte e um.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

“USO DOS MÉTODOS GIAO, CSGT E IGAIM NA ELABORAÇÃO DE FATORES DE ESCALONAMENTO DE DESLOCAMENTO DE RMN DE 13C PARA TERPENOS BASEADOSEM REGRESSÕES LINEARES”



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Luiz Paranhos Costa, Professor do Magistério Superior**, em 18/11/2021, às 12:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tatiana Batista, Professorado Magistério Superior**, em 19/11/2021, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gunar Vingre da Silva Mota, Usuário Externo**, em 19/11/2021, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 2411517 e o código CRC 2AEE3802.

Referência: Processo nº 23070.054063/2021-91

SEI nº 2411517

FOLHA DE MENÇÃO

Os Programas de Pós-Graduação *stricto sensu*, ora em funcionamento na Universidade Federal de Jataí (UFJ), em virtude de procedimentos técnicos relacionados à CAPES, continuam provisoriamente vinculados à Universidade Federal de Goiás (UFG), no entanto, todos os elementos pré-textuais do trabalho apresentado estão identificados como Universidade Federal de Jataí, em função da migração da BDTD ter ocorrido a partir de 16 de agosto de 2021, e pelo fato das pesquisas e produções estarem sendo realizadas na UFJ.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus e Pai que me concedeu a vida e me sustenta e guia a cada instante de minha simples existência.

A minha amada e querida esposa, Dhene Clévia Lima Silva Alves, que tem estado ao meu lado e auxiliando nas batalhas diárias.

Ao meu magnífico orientador Dr. Fabio Luiz Paranhos Costa que me ofereceu condições para realização de estudo e pesquisa no campo da Química Computacional, sendo um grande inspirador e motivador para mim.

Aos meus filhos Áleff Lucas Lima Alves e Anna Laura Lima Alves que são verdadeiros presentes de Deus.

Aos ilustres docentes do Programa de Pós Graduação em Química que se dedicam por diversas horas semanais na arte de ensinar.

Aos colegas que compartilharam momentos de expectativas, empenho e superação ao longo dos últimos anos em prol da obtenção do título de mestre em química.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,
mas lutei para que o melhor fosse feito. Não
sou o que deveria ser, mas Graças a Deus,
não sou o que era antes”.*

(Martin Luther King)

RESUMO

Os Terpenos são produtos naturais que apresentam diversas propriedades biológicas e farmacológicas que estão diretamente relacionadas com as suas estruturas químicas. Na determinação estrutural de moléculas orgânicas utiliza-se em grande escala a Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Sendo o deslocamento químico (δ) o parâmetro mais importante. O presente estudo tem como objetivos desenvolver e testar fatores de escalonamento de δ de ^{13}C para terpenos, baseados em regressões lineares. Foram selecionadas 10 moléculas complexas de sesquiterpenos com as estruturas determinadas inequivocamente (confirmadas com cristalografia de Raios-X). As geometrias foram otimizadas em nível B3LYP/6-311+G(d,p), em fase gasosa, e os deslocamentos químicos serão 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 Tetrametilsilano (TMS) foi usado como referência e os dados experimentais de ^{13}C foram obtidos em clorofórmio. Os resultados de RMS (Raiz Quadrática Média) escalonados para os terpenos usados para gerar os fatores de escalonamento mostram que quando se leva em conta os efeitos do solvente, mesmo de forma implícita, há melhora na reprodução dos dados experimentais. Entretanto, a diferença de valores de RMS escalonados não é grande o suficiente para justificar levar em conta as interações com o solvente, pelo menos com o modelo do PCM. 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 à utilização do método GIAO.

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 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.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01: Fórmula molecular do isopreno (metil-buta-1,3dieno). 12
- Figura 02: Estrutura original (a) e revisada (b) do hexaciclinol. 16
- Figura 03: 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- hidroxí-5-desoxi-iludosina; (6): (-)-diversifolina; (7): 1,15-epoxi-4,6-diidroxiguaian-11(13)-em-8,12-olida; (8): 8β -hidroxieremofilanolida; (9): (+)-echinopina A; (10): 2-(formilamino)-trachiopsano. 31
- Figura 04: Representações estruturais dos diastereoisômeros utilizados para aplicação dos fatores de escalonamentos gerados no estudo: (1): elemol; (2): beta-elemol; (3): epi-alfa-elemol; (4): (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletênil) ciclohexano-1beta-metanol. 34
- Figura 05: Representação gráfica dos δ_{exp} e δ_{calc} referentes aos 10 compostos da Figura 03 para as abordagens: (1): CSGT-GAS; (2): IGAIM-GAS; (3): GIAO-GAS; (4): CSGT-PCM; (5): IGAIM-PCM; (6): GIAO-PCM. 36
- Figura 06: Representação gráfica das médias dos erros de $\text{RMS}_{\text{escal}}$ para as 10 moléculas de sesquiterpenos após a aplicação dos 6 fatores de escalonamento. 38
- Figura 07: Média de RMS obtidos dos δ_{calc} e δ_{escal} para as 06 abordagens analisadas, referentes aos compostos: elemol; beta-elemol; epi-alfa-elemol; e (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletênil) ciclohexano-1beta-metanol. 43
- Figura 08: Valores de $\text{RMS}_{\text{escal}}$ para o composto epi-alfa-elemol 43

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01: Fatores de escalonamentos gerados e valores de R^2 .	37
Tabela 02: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a molécula do Elemol.	39
Tabela 03: Comparativo dos valores de RMS dos deslocamentos químicos calculados (RMS_{calc}) e $\text{RMS}_{\text{escal}}$ em cada nível em relação ao composto elemol.	40
Tabela 04: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a molécula do beta-elemol.	40
Tabela 05: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a molécula do epi-alfa-elemol.	41
Tabela 06: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a molécula do (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol.	41
Tabela 07: Valores de MAD para os deslocamentos químicos escalonados ($\text{MAD}_{\text{escal}}$) e $\text{RMS}_{\text{escal}}$ para as abordagens da pesquisa para as moléculas do elemol; do beta-elemol; epi-alfa-elemol; e do (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

aug-cc-pvdz – correlação consistente polarizada double zeta

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

CSGT - Conjunto Contínuo de Transformações Gauge

DFT – Teoria do Funcional de Densidade

GGA - Aproximação do Gradiente Generalizado

GIAO - Orbitais Atômicos com a inclusão de Gauge

HF - Método de Hartree-Fock

IGAIM - Individual Gauge para Átomos em Moléculas

LDA - Aproximação de Densidade Local

LDSA - Aproximação de Densidade de Spin Local

MAD - Desvio Médio Absoluto

MAD_{escal} - MAD do deslocamentos químicos escalonados

MQ – Mecânica quântica

PBE – Funcional de Perdew-Burke-Ernzerhof

PCM - Modelo Contínuo Polarizável

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMS - Raiz Quadrática Média

RMS_{calc} - RMS do deslocamento químico calculado

RMS_{escal} – RMS do deslocamento químico escalonado

SEP- Superfície de Energia Potencial

TMS – Tetrametilsilano

δ - Deslocamento químico

δ_{calc} - Deslocamento químico calculado

δ_{escal} - Deslocamento químico escalonado

δ_{exp} - Deslocamentos químico experimental

σ - Tensor de blindagem magnética nuclear

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. PRODUTOS NATURAIS	11
1.2. TERPENOS E SESQUITERPENOS	11
1.3. IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO INEQUÍVOCA DA ESTRUTURA MOLECULAR	12
1.4. A TÉCNICA DE RMN DE ¹³ C	14
1.5. OCORRÊNCIA DE ERROS DE ASSINAMENTO DE PRODUTOS NATURAIS E A NECESSIDADE DE UTILIZAR A MODELAGEM MOLECULAR COM FERRAMENTA ACESSÓRIA PARA OS DADOS EXPERIMENTAIS	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1. MÉTODOS <i>AB INITIO</i>	18
2.1.1. Método de Hartree-Fock (Hf)	19
2.2. TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)	20
2.3. SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL (SEP)	22
2.4. ANÁLISE CONFORMACIONAL	23
2.5. ASPECTOS TEÓRICOS DO CÁLCULO DE DESLOCAMENTO QUÍMICO (δ)	24
2.5.1. O método GIAO	26
2.5.2. O método CSGT	27
2.5.3. O método IGAIM	28
3. OBJETIVOS	29
3.1. OBJETIVO GERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4. METODOLOGIA	30
4.1. SELEÇÃO DOS SESQUITERPENOS	30
4.2. CÁLCULOS DOS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS	32
4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÕES	45

7. REFERÊNCIAS	46
APÊNDICES	50

1. INTRODUÇÃO

1.1. PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais (também chamados de metabólitos secundários) fascinam a humanidade por milhares de anos devido às suas propriedades úteis e fácil isolamento (PINTO *et al.*, 2002).

Eles são substâncias químicas, originadas de um ser vivo encontrado na natureza e que em sua grande maioria apresenta atividade biológica ou farmacológica, que são explorados pela humanidade ao longo da história para uma infinidade de aplicações (PINTO *et al.*, 2002).

Eles têm sido usados há muito tempo na medicina, cuidados pessoais, preparação de alimentos e até mesmo como venenos. Seu estudo é rotina em várias ciências, incluindo química, farmácia, botânica e biologia (COSTA *et al.*, 2021).

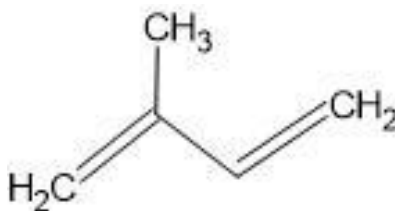
Segundo Rocha *et al.*(2020), em adição a sua função fisiológica nas plantas, os produtos naturais também possuem grande impacto na cultura humana, sendo utilizados, assim, por séculos, como condimentos, pigmentos, fármacos, etc. Os produtos naturais se destacam pela grande variedade estrutural, sobretudo graças ao grande número de possíveis arranjos espaciais que eles possuem. Hoje é evidente que as suas propriedades químicas, biológicas e farmacológicas dependem da estereoquímica do sistema molecular.

1.2. TERPENOS E SESQUITERPENOS

São conhecidos aproximadamente 300 mil compostos naturais, desses cerca de 80 mil são terpenóides. Os terpenóides são um grupo homogêneo de moléculas, pois podem ser facilmente identificados e classificados devido ao número e arranjo dos esqueletos do átomo de carbono; em monoterpenos (10 átomos de carbono), sesquiterpenos (15 átomos de carbono), diterpenos (20 átomos de carbono), sesterterpenos (25 átomos de carbono) e triterpenos (30 átomos de carbono) (FELIPE; BICAS, 2017).

A homogeneidade dos terpenóides se deve a uma biossíntese muito unificada, que envolve a combinação de precursores de isopreno (5 átomos de carbono) (BOHLMANN; MEYER-GAUEN; CROTEAU, 1998), conforme a Figura 01 a seguir:

Figura 01: Fórmula molecular do isopreno (metil-buta-1,3diene).



Uma grande variedade destes terpenos apresenta uma diversidade enorme de atividades biológicas, tais como: anti-HIV, antitumoral, antibiótica, antiviral, imunossupressora, citotóxica, inseticida e antifúngica (LE BIDEAU *et al.*, 2017; SPIVEY; WESTON; WOODHEAD, 2002).

Estes compostos estão presentes em diversos seres vivos, desempenhando uma variedade de funções nos seres vivos (ALVES *et al.*, 2021). Apresentam variedades extraordinárias de estruturas, com atuações voltadas na comunicação, defesa e na evolução dos organismos (SPIVEY; WESTON; WOODHEAD, 2002).

A cada momento tem se elevado o número de sesquiterpenos descobertos, pois existe um grande interesse em sua biodiversidade e na descoberta de novos produtos naturais de utilidade na produção de fármacos, sendo identificados nos diversos reinos (LE BIDEAU *et al.*, 2017).

Existe uma busca contínua e permanente de novos sesquiterpenos, tanto no ambiente terrestre quanto aquático, com diversas pesquisas voltadas para a descoberta de novos produtos com atividade biológica, bem como outras estruturas químicas oriundas de organismos vivos (ALARIF *et al.*, 2010).

1.3. IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO INEQUÍVOCA DA ESTRUTURA MOLECULAR

Os produtos naturais apresentam funcionalidades diversas e estão diretamente relacionadas com as suas estruturas químicas. Assim, torna-se necessário um trabalho que proporciona um maior conhecimento dessas moléculas, a fim de oferecer informações quanto a sua atuação e o potencial para produção de fármacos (BRETON; REYNOLDS, 2013).

Estes compostos se destacam pela enorme diversidade de estruturas, sobretudo devido a grande variedade de possíveis arranjos espaciais que eles apresentam (ROCHA *et al.*, 2020).

Atualmente, a utilização combinada de diferentes métodos espectroscópicos avançados tornou possível a elucidação estrutural de moléculas de origem natural utilizando pequenas quantidades de amostra (CHHETRI *et al.*, 2018).

No entanto, quando se trata de produtos naturais complexos, mesmo a utilização das técnicas mais avançadas pode não ser suficiente para estabelecer, indubitavelmente, a conectividade dos átomos, fazendo com que, frequentemente, haja na literatura estudos abordando o tema revisão estrutural na química de produtos naturais (MARTORANO *et al.*, 2021).

Desta maneira torna-se relevante associar as estruturas moleculares com os respectivos mecanismos de atividade. Exigindo uma devida elucidação das estruturas moleculares destes compostos para a destinação de uma variedade de fins (BRETON; REYNOLDS, 2013).

Degradação química e/ou fragmentação do original metabólito para compostos mais simples, mais adequados para a síntese e/ou análise espectroscópica, podem ajudar na determinação da estrutura, mas forçam o químico a obter amostras dos produtos ao menos em microescala (MENNA *et al.*, 2019).

Através das diversas mudanças ocorridas no contexto dos métodos espectroscópicos e espectrométricos a identificação dos compostos naturais foi potencializada. Substituindo assim os tradicionais processos de isolamento, identificação e a síntese química destas substâncias, proporcionando praticidade e melhor desempenho na maneira de elucidação estrutural dos produtos (NAVARRO-VÁZQUEZ, 2016).

Diante da necessidade de realização de pesquisas relacionadas aos produtos naturais é de grande relevância a determinação de suas estruturas moleculares, promovendo assim um elevado número de estudo sobre o tema (ALVES *et al.*, 2021; CARDOSO *et al.*, 2021; COSTA *et al.*, 2021).

A elucidação da estereoquímica dos determinados compostos é significativamente mais desafiadora do que os de compostos orgânicos sintéticos devido às quantidades limitadas de amostra disponível, mediante a apresentação de níveis de dificuldades elevados para sua obtenção (MENNA *et al.*, 2019).

Os estudos na busca destes compostos envolvem diferentes métodos e materiais incluindo uma variedade de bioensaios com difusão em ágar para propriedades antimicrobianas, com efeito de eliminação de antioxidantes e antiincrustante. Sendo elucidadas as suas estruturas a partir da análise de seus dados espectroscópicos (ABDEL-LATEFF *et al.*, 2013).

1.4. A TÉCNICA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ^{13}C

A Ressonância Magnética Nuclear é utilizada em grande escala a determinação de moléculas devido ao seu grande potencial na obtenção de suas estruturas química, das propriedades orgânicas, da geometria e seu dinamismo (JAIN; BALLY; RABLEN, 2009; CARDOSO *et al.*, 2020).

A química moderna teve grandes avanços com o advento e a utilização da RMN. Na determinação de substâncias ela é bastante usada e em diversos casos é praticamente indispensável, sendo uma das primeiras técnicas usadas na obtenção de informações sobre ^1H e ^{13}C (ROCHA *et al.*, 2020).

Trata-se de uma técnica disponível com enorme poder para a determinação de estrutura de um composto orgânico. Através dela pode-se estudar uma grande variedade de núcleos de átomos que possuem estados de spin de $+1/2$ e $-1/2$. Essa propriedade analisada oferece condições que eles sejam observados por esta ferramenta. Assim os isótopos de ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F e ^{31}P , que apresentam núcleos com um número atômico ou um número de massa ímpar apresentam spin nuclear. E a carga gerada através destes núcleos de spin produz um campo magnético que possibilita a produção de espectros para serem analisados (DIEGUEZ *et al.*, 2018).

De acordo com Dieguez *et al.* (2018) torna-se relevante mencionar que uma grande parte dos núcleos atômicos não responde de forma significativa ao campo magnético através de momento de dipolo magnético, por apresentar em seu estado fundamental spin total zero. Isso acontece em núcleos contendo número par de prótons e de nêutrons em seu interior, por exemplo, o átomo do carbono 12, que possui 6 prótons e 6 nêutrons. Todavia, isótopos com número de massa ímpar apresentam ao menos um spin que não pode ser pareado e, desta forma, respondem ao campo magnético, como ocorre no caso do ^{13}C .

O uso de isótopos estáveis, aliado à espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, consistindo em um método rápido e não destrutivo, surgiu como uma ferramenta poderosa para elucidação de mecanismos bioquímicos (DE MACEDO JÚNIOR, 2017).

A espectroscopia de RMN de ^{13}C recebe destaque entre as técnicas experimentais, por oferecer estruturas tridimensionais de moléculas complexas, especialmente relacionadas à análise das configurações relativa e absoluta de moléculas orgânicas. Sendo atualmente uma das ferramentas de uso abrangente e com resultados valiosos no contexto da química (ALVES *et al.*, 2021; COSTA *et al.*, 2014; TOOMSALU; BURK, 2015).

Esta técnica é bastante informativa e relevante por possibilitar estudos da composição de um material no geral, especialmente quanto às estruturas químicas características das moléculas (DIEGUEZ *et al.*, 2018).

O uso da RMN para obtenção da orientação espacial relativa de substituintes é constante dentro do estudo da química dos compostos orgânicos. Contudo ocorre dificuldade quanto à análise da estereoquímica destes, apesar de suas propriedades conformacionais serem bem definidas (COSTA *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2020).

1.5. OCORRÊNCIA DE ERROS DE ASSINAMENTO DE PRODUTOS NATURAIS E A NECESSIDADE DE UTILIZAR A MODELAGEM MOLECULAR COM FERRAMENTA ACESSÓRIA PARA OS DADOS EXPERIMENTAIS

Apesar do poder da espectroscopia moderna, a determinação estrutural de produtos naturais complexos ainda é uma tarefa muito difícil. Isso pode ser agravado por uma variedade de questões: falta de material suficiente; dificuldades na purificação; um aspecto particularmente desafiador ou incomum da complexidade estrutural; e erros humanos, que podem ocorrer facilmente ao lidar com conjuntos de dados complexos (DE ALBUQUERQUE; RIBEIRO; AMORIM, 2015).

Felizmente, outras ferramentas estão disponíveis para os químicos em sua busca por certezas durante as elucidações estruturais. A síntese total é um método muito robusto para a confirmação de estruturas de produtos naturais, com excelentes análises sobre este tópico já disponíveis (NAVARRO-VÁZQUEZ, 2016).

Usa se diversos métodos espectroscópicos e espectrométricos na determinação estrutural de produtos naturais, entre os quais podemos citar, além da RMN descrita acima, a espectroscopia na região do ultravioleta e do infravermelho; a espectrometria de massas; e a cristalografia de difração de raios-X (DE ALBUQUERQUE; RIBEIRO; AMORIM, 2015).

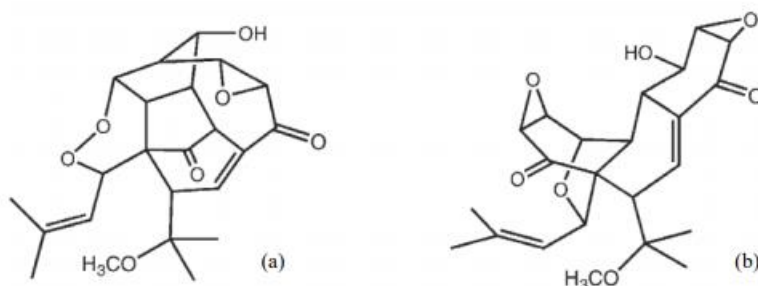
Para Rocha *et al.* (2020) está claro que as técnicas computacionais para prever e modelar dados espectroscópicos estão emergindo como ferramentas poderosas, com análises relevantes já acessíveis. Assim, o papel emergente da modelagem molecular merece destaque como ferramenta auxiliar a elucidação estrutural de compostos (YOUNG, 2001).

Inúmeros casos de reassinalamento estrutural são associados a uma interpretação errônea dos dados obtidos a partir da espectroscopia de RMN, principalmente para o caso de substâncias quirais. Nesse cenário, a modelagem molecular se estabelece como ferramenta

poderosa, uma vez que os dados gerados pela grande maioria das técnicas espectroscópicas podem ser simulados teoricamente. Recentemente, um grande esforço tem sido dedicado ao desenvolvimento de protocolos computacionais avançados para o cálculo teórico de parâmetros de RMN (MARTORANO *et al.*, 2021).

O cientista Rychnovsky em 2006 após realizar cálculos de deslocamento químico (δ) de ^{13}C observou que a estrutura molecular do composto hexaciclínol não coincidia com a proposta anteriormente com apenas a análise de seu espectro de RMN (RYCHNOVSKY, 2006). Assim apresentou uma estrutura revisada diferente da original, conforme a Figura 02. Inclusive a nova foi confirmada, no mesmo ano, através de cristalografia e difração de raios-X (PORCO *et al.*, 2006).

Figura 02: Estrutura original (a) e revisada (b) do hexaciclínol.



A partir do momento que se evidencia o processo da determinação das estruturas moleculares dos produtos naturais, é fato que o mesmo ocorre de maneira complexa e exige uma grande demanda de tempo. Torna-se necessário a utilização precisa de técnicas para a determinação estrutural (DE ALBUQUERQUE; RIBEIRO; AMORIM, 2015).

Atualmente, os cálculos de mecânica quântica são ferramentas computacionais que contribuem na interpretação dos dados experimentais (JAIN; BALLY; RABLEN, 2009).

É normalmente aceito que o cálculo dessas propriedades requer a utilização de mecanismos que resolvam o problema da invariância do Gauge (FRISCH *et al.*, 2009). Estes cálculos são assinalados como os mais precisos para obter os deslocamentos químicos (δ) teóricos. Os métodos quânticos utilizados nos cálculos de deslocamentos químicos apresentam um enorme avanço nos últimos anos (COSTA *et al.*, 2021; LODEWYK; SIEBERT; TANTILLO, 2012).

Sem dúvida o δ pode ser considerado como parâmetro importante. Uma vez que a tarefa computacional concerne em calcular uma das propriedades da resposta magnética de

segunda ordem, onde o cálculo do tensor de blindagem magnética nuclear (σ) tem papel relevante (ALVES *et al.*, 2021; CARDOSO *et al.*, 2021).

Devido a mudanças químicas que ocorrem devido a alterações magnéticas (campo externo forte e os pequenos campos no interior dos núcleos) a partir do campo magnético que surgem através do movimento do elétron dentro de uma molécula. Campos estáticos causam perturbações quanto à energia cinética e afeta a modelagem de distribuição eletrônica, desta maneira os resultados dos cálculos de tais invariâncias dependem da origem do sistema de coordenadas do Gauge (TOOMSALU; BURK, 2015).

Dentre as diferentes abordagens de RMN elaborados para evitar este problema destacam se três programas: o Orbital Atômico com a Inclusão de Gauge (GIAO), sendo medidor de orbitais atômicos invariantes, que usa base funções que possuem uma dependência explícita de campo; o Método de Conjunto Contínuo de Transformações Gauge (CSGT), sendo um conjunto contínuo de transformação de bitola, que calcula a densidade de corrente induzida através de campos magnéticos por executando uma transformação de medidor em todos os pontos do espaço (JAIN; BALLY; RABLEN, 2009); e o Individual Gauge para Átomos em Moléculas (IGAIM), com medidores individuais para átomos semelhantes ao CSGT usando centros atômicos como origens do medidor (BARBOSA *et al.*, 2011; TOOMSALU; BURK, 2015).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A base teórica que norteia determinado trabalho está apresentada e descrita neste capítulo. Sendo apresentados métodos e teorias essenciais para obtenção de cálculos de deslocamento químico.

2.1. MÉTODOS *AB INITIO*

De acordo com determinadas propriedades de um sistema apresentados por estados quânticos estacionários, incluindo a energia, são encontradas através da equação de Schrödinger independente do tempo (LEVINE, 2008).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Onde o Ψ nesta equação é a função de onda, E é a energia do sistema e o \hat{H} está relacionado com o operador Hamiltoniano, que fornece informações relacionadas à energia geral do sistema.

Tendo um sistema molecular arbitrário formado por N núcleos (indicados por letras maiúsculas) e n elétrons (evidenciados por letras minúsculas) sua caracterização completa não relativística é expressa por:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (2)$$

Partindo do princípio que \hat{T}_N é considerado como o operador de energia cinética dos núcleos analisados, \hat{T}_e é o operador de energia cinética dos elétrons envolvidos, \hat{V}_{Ne} , \hat{V}_{ee} e \hat{V}_{NN} são os operadores de energia potencial de atração núcleo-elétron, o de repulsão elétron-elétron e finalmente o de repulsão núcleo-núcleo.

Partindo da ideia que para desenvolver a equação de Schrödinger em determinado sistema molecular poli eletrônico, assume-se que o operador Hamiltoniano possa ser dividido em duas partes (eletrônica e nuclear).

Devido os núcleos atômicos ser mais pesados, apresenta assim velocidade bem menor que a dos elétrons. Desta forma, sabe-se que os elétrons respondem instantaneamente as

modificações da geometria molecular. Este conceito é caracterizado como a aproximação de Born-Oppenheimer (LEVINE, 2008), que divide o movimento nuclear do eletrônico. Então o Hamiltoniano eletrônico, \hat{H}_{el} , passa a apresentar determinada forma:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3)$$

Esta distinção das variáveis possibilita que o problema seja desenvolvido em dois níveis, resolvendo-se a equação eletrônica e a nuclear individualmente. Dessa forma a equação de Schrödinger para os elétrons, relativa a aproximação de Born-Oppenheimer, sendo descrita assim:

$$\hat{H}_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el} \quad (4)$$

Destaca-se que a função de onda eletrônica Ψ_{el} e a energia eletrônica E_{el} passam a ter uma associação paramétrica com a localização dos núcleos. O resultado da equação eletrônica é adquirido usando-se uma aproximação para a interação que envolve os n elétrons dos presentes no sistema.

2.1.1 Método de Hartree-Fock (HF)

Ocasionalmente verifica que as interações inter eletrônicas que estão relacionadas no termo \hat{V}_{ee} da Equação (3) possibilita o surgimento de empecilho para resolução da Equação (4). Um método bastante usado para contornar esta dificuldade é a utilização do método de Hartree-Fock (HF) (SZABO; OSTLUND, 1996).

Assim a função de onda HF é determinada como o resultado antissimetrizado (requisito relativo ao princípio de exclusão de Pauli) de spin-orbitais, u_i , em que determinado spin-orbital corresponde à multiplicação da função espacial, φ_i , por uma função de spin α_i ou β_i (LEVINE, 2008).

$$u_i = \varphi_i\alpha_i \text{ ou } u_i = \varphi_i\beta_i \quad (5)$$

Desta forma, a associação entre certo elétron e os $n-1$ elétrons demais é substituída pela interação deste elétron com o campo médio produzido pelos outros elétrons. Desenvolvendo-se o método variacional sobre a conseqüente função proposta e reduzindo a

energia E do sistema e se tratando dos spins-orbitais, obtém-se um conjunto de equações denominadas de equações de Hartree-Fock.

$$\hat{F}\varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad (6)$$

Onde, \hat{F} é denominado de operador de Fock, obtido a seguir, sendo o φ_i e ε_i as autofunções (de um elétron) e os autovalores deste operador. Desta forma o operador de Fock, atuante sobre as coordenadas de um único elétron, é definido como:

$$\hat{F} = \hat{h}^{\text{core}} + \sum_{i=1}^N \{ \hat{J}_i - \hat{K}_i \} \quad (7)$$

Mediante a isso os termos \hat{h}^{core} , \hat{J}_i e \hat{K}_i são os operadores da energia cinética e potencial de atração entre os núcleos e os elétrons, o de repulsão inter eletrônica e de troca, respectivamente.

Contudo o referido método é capaz de oferecer aproximadamente de 99% da energia exata não relativística do sistema, na aproximação de Born-Oppenheimer. O restante da energia é muito relevante em se tratando de sistemas químicos, sendo denominada de energia de correlação.

2.2. TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

No estudo dos métodos para o cálculo de energias e demais parâmetros relativos a moléculas, a DFT tem destaque entre as mais usadas nas áreas da química orgânica e com destaque para o trabalho com produtos naturais. Diferente dos métodos *ab initio* e semi-empíricos, que usam abordagens para o cálculo da função de onda molecular, o DFT não está fundamentado na função de onda, mas na densidade eletrônica (LEWARS, 2004).

Se por um lado determinada função de onda de um sistema de n elétrons contém $3n$ totais de coordenadas, ou seja, a quantidade de coordenadas proporcional à quantidade de elétrons. Por outro, a densidade eletrônica é fornecida através do quadrado da função de onda integrada sobre $n-1$ elétrons, e está relacionada com apenas 3 coordenadas, e não depende do tamanho do sistema.

Assim, a DFT aparece como alternativa aos clássicos métodos *ab initio* e semi-empíricos, sendo aplicável a sistemas mais complexos, com menos custo computacional do que os métodos *ab initio*, oferecendo ótima reprodução de valores experimentais.

Segundo Lewars (2004) Kohn e Sham apresentaram uma valiosa contribuição para a teoria DFT ao propor uma formulação para sistema de n elétrons, com densidade eletrônica ρ , levando em consideração um sistema de referência de n elétrons onde não interagem entre eles e que tenha a mesma densidade eletrônica ρ .

A pesar dos elétrons se relacionam a diferença entre os valores da energia cinética exata e a energia cinética calculada, é bastante pequena. Essa diferença tem a capacidade de ser embutida na troca-correlação, o que possibilita a expressão para a energia DFT:

$$E_{\text{DFT}}[\rho] = T_s[\rho] + E_{\text{Ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (8)$$

Todavia o termo T_s representa a energia cinética calculada, E_{Ne} é a atração que ocorre entre núcleos e elétrons, J é o valor da repulsão entre elétrons e E_{xc} é funcional de troca-correlação.

A variação que ocorre em se tratando dos métodos DFT consiste na escolha do tipo do funcional da energia de troca-correlação. Merecendo destaque o funcional que obter melhores resultados através da comparação entre os valores experimentais ou os dos cálculos mecânico-quânticos (MQ) de elevado nível.

De acordo com Lewars (2004) há diversos funcionais aproximados, entre eles o da Aproximação de Densidade Local (LDA) e o da Aproximação de Densidade de Spin Local (LDSA), relacionados com as densidades eletrônicas com spin α isoladas das de spin β , bem como o do método da Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA).

Destaca-se a existência de outros métodos considera uma combinação de funcionais para a energia de troca inseridos em outros níveis de teoria que, combinado com um funcional para energia de correlação eletrônica originam os chamados métodos ou funcionais híbridos. Dentre eles o funcional B3 (BECKE, 1993) que utiliza a correção de Becke para a energia de troca LDSA junto com correções HF, LDA e GGA:

$$\varepsilon_{\text{xc}}^{\text{B3}} = (1 - a) E_x^{\text{LSDA}} + a E_x^{\text{HF}} + b \Delta \varepsilon_x^{\text{B88}} + E_c^{\text{LSDA}} + c \Delta E_c^{\text{GGA}} \quad (9)$$

Uma vez que o funcional B3 com três parâmetros definido acima é notadamente um dos mais populares dentro da TFD. Onde os parâmetros a , b , e c têm valores que dependem do funcional escolhido para E_c^{GGA} .

No presente estudo usaram-se os funcionais híbridos de Lee-Yang-Parr (B3LYP) e o funcional de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE0). Eles despontam na literatura como o nível de cálculo mais adequado para os sistemas tratados de moléculas orgânicas, além de serem intuitivos funcionais, baseados em fundamentos mecânicos quânticos.

2.3. SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL (SEP)

Com a utilização da aproximação de Born-Oppenheimer tem como realizar a resolução, separadamente, das equações que descrevem os movimentos eletrônicos e nucleares.

Usando a equação de Schrödinger relativa ao movimento eletrônico, Equação (2), a função de onda eletrônica depende unicamente da coordenada r dos $3n$ elétrons e diretamente da coordenada R dos núcleos que constituem a molécula. Consequentemente, a equação de Schrödinger pode ser resolvida levando em consideração a uma determinada configuração nuclear fixa, oferecendo a energia do sistema em função da orientação dos núcleos referentes a molécula.

$$H\Psi(r; R) = E(R)\Psi(r; R) \quad (10)$$

Assim que a referida equação para diversas configurações nucleares é desenvolvida, encontra-se uma superfície que estabelece uma relação da energia da molécula em função da posição dos núcleos. Esta determinada superfície é denominada de Superfície de Energia Potencial (SEP). Que depende de $3N - 6$ coordenadas internas, para moléculas poliátômicas não lineares, sendo desta forma uma superfície multidimensional (JENSEN, 1999).

Em se tratando da SEP os pontos de grande relevância para a química são os pontos de mínimo, de máximo e de sela, denominados de pontos estacionários. Estes três são importantes de oferecerem o caminho de reação do processo analisado. Onde este é casualmente definido como o caminho de menor energia entre dois pontos de mínimo de uma SEP (JENSEN, 1999).

Quando determinado sistema ou molécula é analisada usa-se buscar a realização de otimizações de geometria das espécies envolvidas, com o objetivo de identificar os pontos de mínimo e de sela na SEP, predizendo, desta maneira as estruturas de equilíbrio e de transição de sistemas moleculares.

2.4. ANÁLISE CONFORMACIONAL

Levando em consideração cada ponto estacionário, apresentado por uma molécula, em determinada SEP é denominado de confôrmero, a mesma em sua configuração mais estável tem a capacidade de apresentar diversas conformações.

As moléculas apresentam energia que dependem das interações entre os átomos ou grupos atômicos que as constituem ou que estão próximos a elas. Dentre as diversas conformações possíveis teoricamente, encontra-se algumas que passam a ser energeticamente favoráveis.

Então de acordo com valores obtidos SEP, ocorre o equilíbrio de diferentes confôrmeros que apresentam populações individuais que podem ser estabelecidas de acordo com a Lei de Distribuição de Boltzmann (COSTA *et. al.*, 2021). As distribuições das referidas conformações são direcionadas pelas leis da termodinâmica e da mecânica estatística. Sendo as conformações de menores energias são preferidas pelo fator de Boltzmann:

$$e^{-E/kT} \quad (11)$$

Em que E, T e k são a energia da molécula em determinada conformação, a temperatura absoluta e a constante de Boltzmann, respectivamente.

Todavia sabe-se que mesmo quando uma molécula apresenta o mínimo de energia no sistema isso representa uma condição para a mesma não tenha movimento. Pois um referido mínimo particular sobre a SEP, a mesma possui movimentos nucleares vibracionais em relação a determinadas posições de equilíbrio, ocorridas através de excitações de origem térmica, capaz de alterar a distribuição populacional de confôrmeros, num valor que corresponde à energia livre de Gibbs.

Devido à ocorrência de muitos graus de liberdade que existem em sistemas complexos, que resultam mediante aos mínimos da SEP e por regiões de transição onde eles se intercomunicam uma aproximação direta passa a ser complicada. Então para realizar uma varredura do espaço conformacional surgem métodos de varredura sistemático e o aleatório

ou estocástico / randômico, na perspectiva de identificação dos confôrmeros mais indicados para o estudo dos compostos.

2.5. ASPECTOS TEÓRICOS DO CÁLCULO DE DESLOCAMENTO QUÍMICO (δ)

Uma molécula pode sofrer influência de um campo magnético externo (\vec{B}_{ext}) que provoca perturbações capazes de gerar efeitos relevantes na interação de um spin nuclear ou eletrônico com uma dada corrente eletrônica induzida por ele.

Exclusivamente quando há interação de um núcleo ‘magnético’, no qual apresenta spin diferente de zero, com a atuação do \vec{B}_{ext} resulta no δ , que é um dos parâmetros mais relevante obtidos com a RMN (BRUICE, 2006).

Nos últimos anos os cálculos de δ passaram por avanços significativos, pois no princípio não eram oferecido resultados com qualidade, então não eram capazes de fornecer informações precisas que possibilitasse uma boa interpretação dos dados experimentais.

Assim na busca de melhores condições de análise foi envolver a utilização de funções de onda que buscasse otimizar os dados. Porém devido o elevado custo computacional desses novos métodos limitava a sua aplicação em pequenos sistemas. O novo caminho foi o uso teoria DFT, que possui efeitos de correlação através do funcional de troca-correlação, e com cálculos que envolvem uma demanda computacional satisfatória.

Então é comum a utilização da DFT no estudo dos deslocamentos químicos, por oferecer uma boa relação custo e desempenho no oferecimento de reprodução de dados experimentais (COSTA *et al.*, 2021).

Em se tratando do estudo de estrutura relacionada as moléculas o deslocamento químico é considerado uma propriedade de segunda ordem, podendo ser apresentado como uma mistura da derivada de segunda ordem da energia eletrônica total em em consideração a duas perturbações.

$$\sigma_{\text{st}} \propto \frac{\partial^2 E}{\partial X_s \partial Y_t} \Big|_{\vec{X}=\vec{Y}=0} \quad (12)$$

Onde o termo \vec{X} representa o campo magnético \vec{B}_{ext} , os σ_{st} referem-se aos elementos do tensor de blindagem nuclear ou do tensor-g da ressonância paramagnética de spin, se \vec{Y} é o momento magnético ou um spin eletrônico.

Desta forma é relevante observar que determinada descrição de moléculas na presença de um \vec{B}_{ext} , os teoremas comuns de Hohenberg-Kohn não são aceitáveis e a correspondente do funcional de troca-correlação passa a não ter dependência unicamente da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, e passa a sofrer interferência da densidade de corrente $j(\vec{r})$ induzida através do campo magnético.

$$E_{\text{XC}}[\rho(\vec{r})] \xrightarrow{\vec{B}_{\text{ext}}} E_{\text{XC}}[\rho(\vec{r}), j(\vec{r})] \quad (13)$$

Mesmo existindo relatos do uso de funcionais baseados na análise da interferência da densidade de corrente $j(\vec{r})$ ela não tem sua eficácia amplamente aceita (LEE; HANDY; COLWELL, 1995). Desta forma cálculos referentes a propriedades magnéticas tem como base o uso de funcionais de densidade regular, em que fazem uso de aproximações em que a dependência de $j(\vec{r})$ pode ser negligenciada, conforme verifica na equação:

$$E_{\text{XC}}[\rho(\vec{r}), j(\vec{r})] \approx E_{\text{XC}}[\rho(\vec{r})] \quad (14)$$

Destaca-se que essa aproximação tem efeito muito pequeno nos resultados quanto a reprodução de dados experimentais de valores de deslocamentos químicos, se tratando de resultados relativos ao uso de funcionais utilizados (LEE; HANDY; COLWELL, 1995).

Contudo um exponencial problema relacionado ao calculo das propriedades magnéticas usando uma quantidade finita de conjuntos de funções de base de determinado elétron, independente se envolva ou não o campo da DFT, é o problema do Gauge.

Pois não há somente uma origem para o potencial vetorial externo \vec{A} , com exceção para os átomos, o que promove uma ambiguidade na escolha da origem das medidas (“gauge”), que desta forma apresenta uma implicação relevante para o valor aproximado de todas as propriedades relacionadas com a aplicação de um campo magnético externo, como é o caso da constante de blindagem nuclear (σ).

Sendo que as propriedades magnéticas das moléculas são calculadas a partir da função de onda exata então dependem da escolha da origem das medidas. Então a invariância nas medidas (invariância do gauge) não é automaticamente garantida para as propriedades calculadas com a utilização de aproximação da função de onda, como é no caso do uso de conjuntos finitos de funções de base.

Desta forma, quando se busca obter o campo magnético \vec{B}_{ext} relacionado ao vetor potencial \vec{A} , usa-se:

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad (15)$$

Diversos vetores potenciais podem ter origem no mesmo campo magnético \vec{B}_{ext} , e assim surgiriam várias escolhas de \vec{A} . Todavia, em termos quânticos, o valor que se espera para o deslocamento de RMN está relacionado unicamente com \vec{B}_{ext} , então os resultados precisam ser independentes da escolha do potencial vetorial \vec{A} .

Assim, o uso de estratégias computacionais passa a ser limitado a apenas aproximações em se tratando do cálculo das propriedades magnéticas devido à invariância do gauge. Decorrente disso a predição das propriedades magnéticas de maneira teórica irá depender do sistema de coordenadas escolhido.

Contudo nos últimos anos foram desenvolvidas abordagens eficazes que visam contornar o problema desta invariância. Entre elas merecem destaque 3 métodos que foram usados no referido trabalho: o método do Orbital Atômico com a Inclusão de Gauge (GIAO), o de Conjunto Contínuo de Transformações Gauge (CSGT) e do Individual Gauge para Átomos em Moléculas (IGAİM), conforme verifica-se sobre eles a seguir.

2.5.1. O método GIAO

Desta-se o método GIAO como sendo o mais usado para buscar resolver o problema da invariância do gauge, usando ele no cálculo do deslocamento químico. Onde o busca remover a dependência na escolha da invariância baseado na utilização de orbitais atômicos incluindo o gauge (JAIN, BALLY, RABLEN, 2009).

Nesta referida abordagem são usadas funções complexas que dependem do \vec{B}_{ext} , conforme a equação:

$$\chi_{\mu}^{\text{GIAO}}(\vec{B}_{\text{ext}}) = e^{-i\vec{B}_{\text{ext}} \times (\vec{R}_{\mu} - \vec{R}_0) \cdot \vec{r} / 2c} \chi_{\mu} \quad (16)$$

Onde χ_{μ} é um orbital atômico cujo centro localiza na posição \vec{R}_{μ} e independente do campo magnético. Assim a propriedade possibilita que as novas funções sejam especialmente convenientes nos cálculos do tensor de blindagem, com a atuação de um operador mecânico

do momento, desta forma a origem “gauge” \vec{R}_0 é deslocada à \vec{R}_μ , uma localização em que o orbital χ_μ encontra centralizado. Então a utilização do método GIAO no cálculo dos elementos do Hamiltoniano molecular provocará o cancelamento da dependência da origem de gauge \vec{R}_0 .

No método GIAO integrado com Hartree-Fock existe um grupo adicional de integrais de recobrimento e com dois elétrons que necessita ser resolvida, demandando mais computacionalmente. Porém, este método possui convergência mais veloz nos cálculos dos parâmetros de tensor de blindagem em se tratando da expansão do conjunto de funções de base. O que possibilita a obtenção de resultados com o uso de conjuntos de funções de base mais simples.

O uso da abordagem GIAO para cálculos envolvendo a RMN passou a ser muito aceito e difundido, sendo utilizado largamente na química quântica. Ele eleva a facilidade de se calcular deslocamentos químico reduzindo a necessidade de estabelecer pesquisas laboratoriais e aplicações de uma diversidade de programas computacionais (INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, 2018)

2.5.2. O método CSGT

Neste método ocorre um conjunto contínuo de transformações, usando a origem gauge mais apropriada para calcular a densidade de corrente induzida através de uma referida localização. Tal procedimento necessita de um conjunto de bases grandes para alcançar resultados precisos (JAIN, BALLY, RABLEN, 2009).

Trata-se de uma abordagem que calcula a densidade de uma corrente direcionada por campos magnéticos com realização de transformação do medidor em cada ponto no espaço (KEITH; BADER, 1992).

2.5.3. O método IGAIM

O IGAIM é um método semelhante ao CSGT, porém não faz uso de interpolações para regiões entre dois núcleos. Encontra-se relacionado com os cálculos ab initio de precisão elevada na obtenção de propriedades relacionadas à resposta magnética nuclear (JAIN, BALLY, RABLEN, 2009; TOOMSALU, BURK, 2015).

Onde a densidade de corrente induzida no interior de um átomo em certa molécula por um \vec{B}_{ext} é bem apresentada pelo método Hartree-Fock perturbado quando o princípio do medidor do potencial do vetor é inserido no seu núcleo. Devido σ e a suscetibilidade magnética da molécula poder ser apresentados em termos da densidade de corrente induzida através da adição das contribuições de cada átomo obtidas isoladamente, referidas propriedades passam a ser prevista com precisão (KEITH; BADER, 1992).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Produzir e analisar fatores de escalonamentos de deslocamentos químicos de ^{13}C para terpenos, baseados em regressões lineares, com observações de graus de eficiência em três abordagens para tratar o problema da invariância do gauge: CSGT, IGAIM e GIAO.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver fatores de escalonamento de δ de ^{13}C para terpenos, baseados em regressões lineares;
- Testar os fatores de escalonamento desenvolvidos para diferenciar diastereoisômeros;
- Comparar as performances dos métodos GIAO, CSGT e IGAIM em fase gasosa e em fase líquida.

4. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho considerou um conjunto de 10 sesquiterpenos escolhidos com espectros de RMN experimentais através do solvente clorofórmio (CHCl₃). Objetivando a produção de fatores de escalonamentos que posteriormente foram testados em outros compostos da mesma classe de terpenos.

Foram produzidos 06 fatores diferentes, baseados em três métodos que visam resolver o problema da invariância do gauge: o GIAO, CSGT e IGAIM. E cada abordagem dessa foi realizada tanto no gás como no solvente.

Assim foi possível a análise de inclusão de efeitos de solvente na reprodução dos dados experimentais.

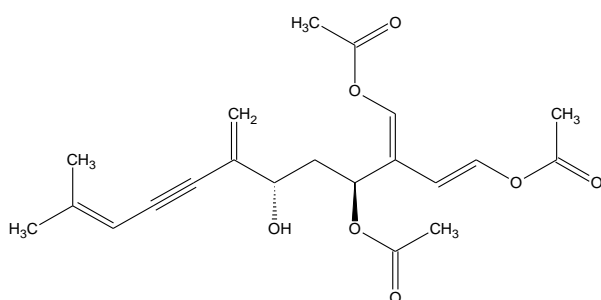
Os 03 fatores gerados na fase gasosa foram obtidos mediante regressão linear entre os deslocamentos químicos experimentais versus os calculados, sem considerar interações soluto-solventes. Os demais foram obtidos de forma similar, entretanto os deslocamentos químicos foram realizados com a inclusão implícita do solvente (clorofórmio), utilizando o Modelo Contínuo Polarizável (PCM) (COSTA *et al.*, 2021).

4.1. SELEÇÃO DOS SESQUITERPENOS

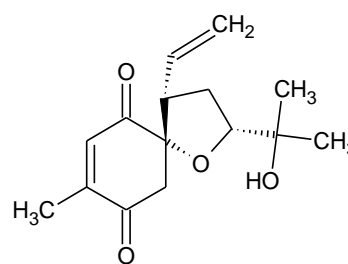
O conjunto de sesquiterpenos utilizados para parametrização dos fatores de escalonamentos (Figura 03) foi selecionado de maneira a oferecer uma variedade estrutural, abrangendo grupos funcionais diversificados e estruturas moleculares complexas. Desta forma podem oferecer resultados a serem aplicados em uma diversidade de moléculas de sesquiterpenos, além de outras classes de terpenos e produtos naturais diversos (DE ALBUQUERQUE; RIBEIRO; AMORIM, 2015).

Destaca-se que as moléculas utilizadas para a parametrização possuem suas estruturas inequivocamente elucidadas na literatura, tanto por RMN quanto por métodos de cristalografia de difração de raios-X. Pois a correta determinação estrutural dos compostos usados é de grande relevância para assegurar a qualidade dos dados obtidos neste trabalho.

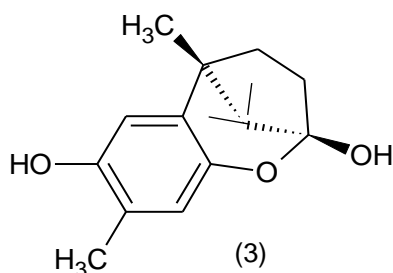
Figura 03: Representações estruturais das moléculas pertencentes à classe dos sesquiterpenos, utilizadas para parametrização do protocolo de cálculos de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C . (1): (-)-caulerpinol; (2): (+)-heliespirona A; (3): enokipodina A; (4): (+)-artemisinina; (5): 14-hidroxi-5-desoxi-iludosina; (6): (-)-diversifolina; (7): 1,15-epoxi-4,6-diidroxiguaian-11(13)-em-8,12-olida; (8): 8 β -hidroxieremofilanolida; (9): (+)-echinopina A; (10): 2-(formilamino)-trachiopsano.



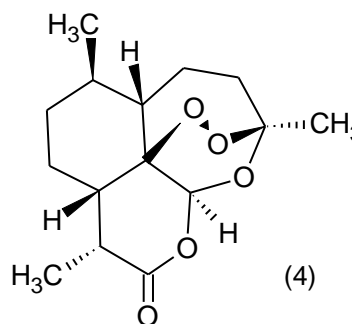
(1)



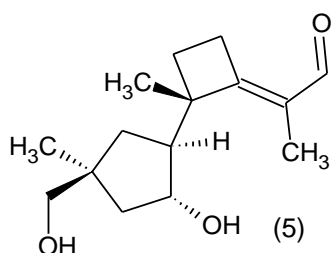
(2)



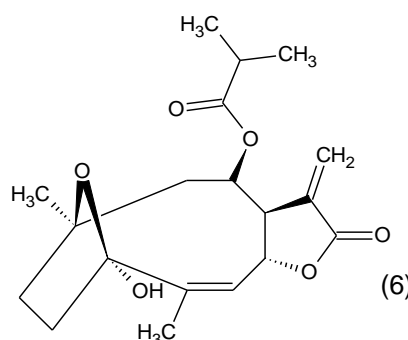
(3)



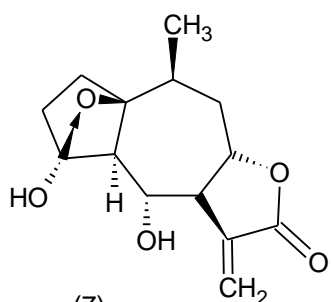
(4)



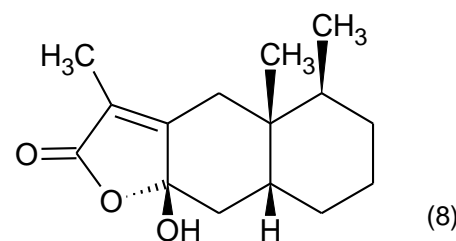
(5)



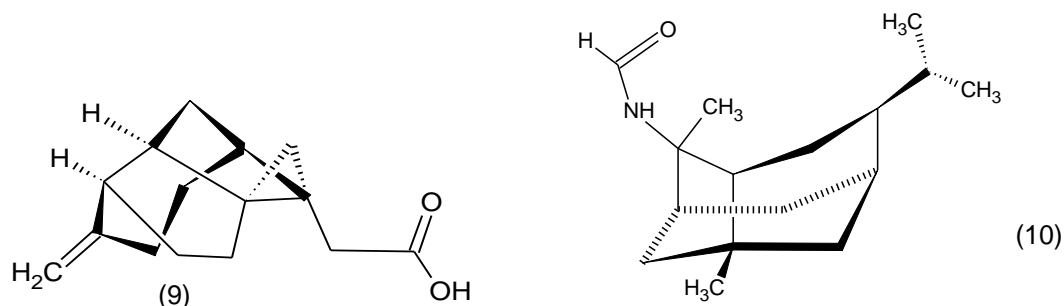
(6)



(7)



(8)



4.2. CÁLCULOS DOS DESLOCAMENTOS QUÍMICOS (δ)

Diante das 10 moléculas de sesquiterpenos (Figura 03) utilizadas foram selecionados os conformeros mais estáveis que as representavam. Sendo em seguida realizados os cálculos de deslocamentos químicos de RMN ^{13}C .

O tetrametilsilano (TMS) foi usado como referência por apresentar espectro de RMN com zero ppm, devido apresentar a frequência mais baixa do que a maioria dos demais sinais apresentados nos espectros de RMN (BRUICE, 2006).

Foram criados input para gerar dados de isotropias baseados em cálculos quânticos em nível B3LYP/6-311+G(d), em gás e em líquido utilizando o PCM como modelo de solvatação. Submetidos a cálculos de otimização de geometria no programa Gaussian 09 (FRISCH *et al.*, 2009).

O solvente utilizado nos cálculos usando o modelo de solvatação foi o clorofórmio. Isto se deve devido ser um solvente com características apolares, sendo bastante utilizado para solubilizar produtos naturais predominantemente apolares, como os sesquiterpenos.

No referido trabalho usou-se nível de teoria buscando explicar a dinâmica dos átomos e dos sistemas nucleares, princípios relacionados à mecânica quântica. Possibilitando uma descrição detalhada da distribuição eletrônica, tendo em vista que os elétrons são partículas muito leves, o que inviabiliza uma descrição correta através da Mecânica Clássica.

A partir do método que considera uma combinação de funcionais para a energia de troca dentro de outros níveis de teoria que, combinado com um funcional para energia de correlação eletrônica origina os chamados métodos ou funcionais híbridos.

Sendo utilizados funcionais de gradientes desenvolvidos por Lee, Yang e Parr que é submetido a um tratamento matemático conhecido como correção de gradiente de Becke, de forma que o conjunto formado por esses três parâmetros passa a ser chamado de terceira revisão do método de Becke, usando funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP).

Além do funcional B3LYP, foi utilizado também o funcional de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE). Sendo populares funcionais dentro da Teoria Funcional da Densidade (DFT). Teoria na qual tem como objetivo mostrar a possibilidade de determinação do estado fundamental de um sistema, usando a densidade eletrônica em lugar da função de onda (DUARTE, 2001).

A devida utilização neste trabalho se justifica, não só por isso, mas também por ser dois dos mais intuitivos funcionais, baseado puramente em fundamentos mecânicos quânticos. Onde foi escolhida a base 6-311+G(d,p) para o funcional B3LYP e a correlação consistente polarizada double zeta (aug-cc-pvdz) para o outro. Assim as geometrias das moléculas deste estudo foram otimizadas em nível B3LYP/6-311+G(d,p), em fase gasosa, e os deslocamentos químicos serão obtidos em nível PBE0/aug-cc-pvdz com três abordagens diferentes GIAO, CSGT e IGAIM.

Uma vez calculado a isotrópica para o núcleo do átomo estudado, os deslocamentos químicos calculados (δ_{calc}) foram obtidos, conforme a equação 17, onde δ_{TMS} é a constante de blindagem do composto de referência, o TMS, calculado no mesmo nível de teoria.

$$\delta_{calc} = \delta_{TMS} - \delta \quad (17)$$

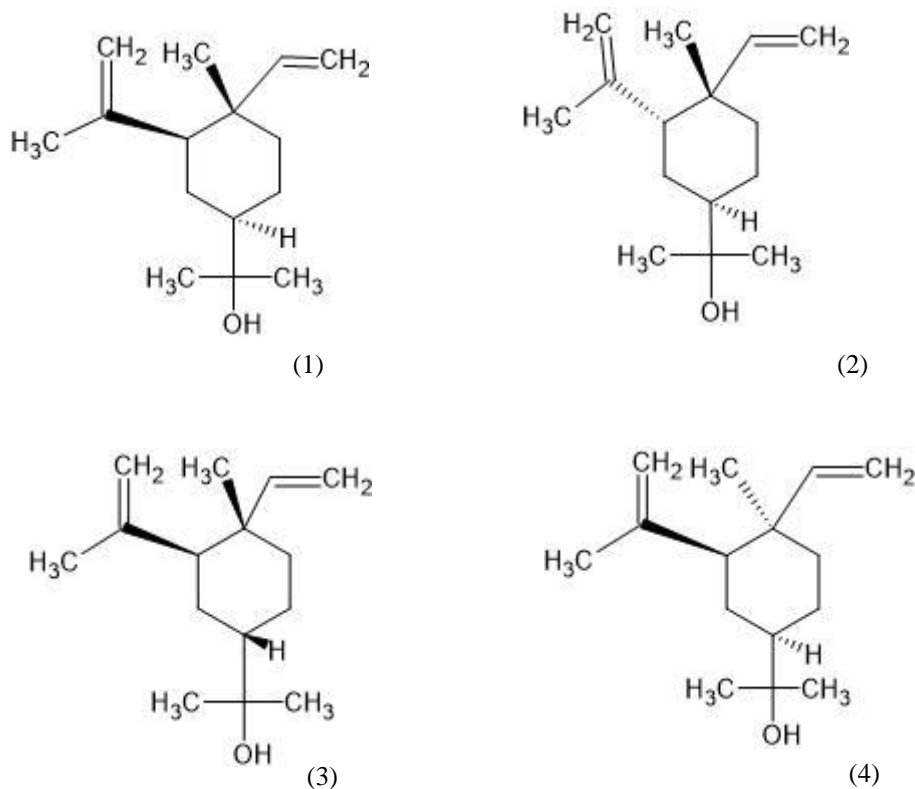
A partir dos δ_{calc} de todas as moléculas e os deslocamentos químicos obtidos experimentalmente, foram realizadas duas regressões lineares. Estas geraram equações lineares, que são utilizadas como fatores de escalonamento, a fim de transformar os deslocamentos químicos calculados em escalonados (δ_{escal}), segundo a equação 18 abaixo.

$$\delta_{escal} = a\delta_{calc} + b \quad (18)$$

Os fatores de escalonamentos foram gerados a partir do conjunto de sesquiterpenos. Então, os valores de inclinação (a) e interceptação (b) obtido mediante esta regressão linear pode ser usado para gerar mudanças químicas escalonadas a partir de δ_{calc} .

Finalmente foram aplicados os fatores de escalonamentos gerados em quatro diastereoisômeros (Figura 04) e obtidos dados que foram representados em tabelas com dados relacionados aos deslocamentos químicos calculados, escalonados e os experimentais.

Figura 04: Representações estruturais dos diastereoisômeros utilizados para aplicação dos fatores de escalonamentos gerados no estudo: (1): elemol; (2): beta-elemol; (3): epi-alfa-elemol; (4): (1R)-4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta-(1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol.



A partir dos dados obtidos após a aplicação dos fatores de escalonamentos nestas últimas moléculas foram geradas informações relativas à estereoquímica dos compostos.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para realizar análise das correlações lineares entre os deslocamentos químicos calculados e os obtidos experimentalmente, foram realizadas análises estatísticas dos diversos resultados obtidos.

Então, com o intuito de verificar a exatidão e a precisão das correlações, foram realizados cálculos mediante os valores de δ_{calc} e δ_{escal} com os seguintes descritores: Desvio Médio Absoluto (MAD), equação (19), e Raiz Quadrática Média (RMS), equação (20).

$$MAD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - \bar{x}| \quad (19)$$

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T x^2(t) \cdot dt} \quad (20)$$

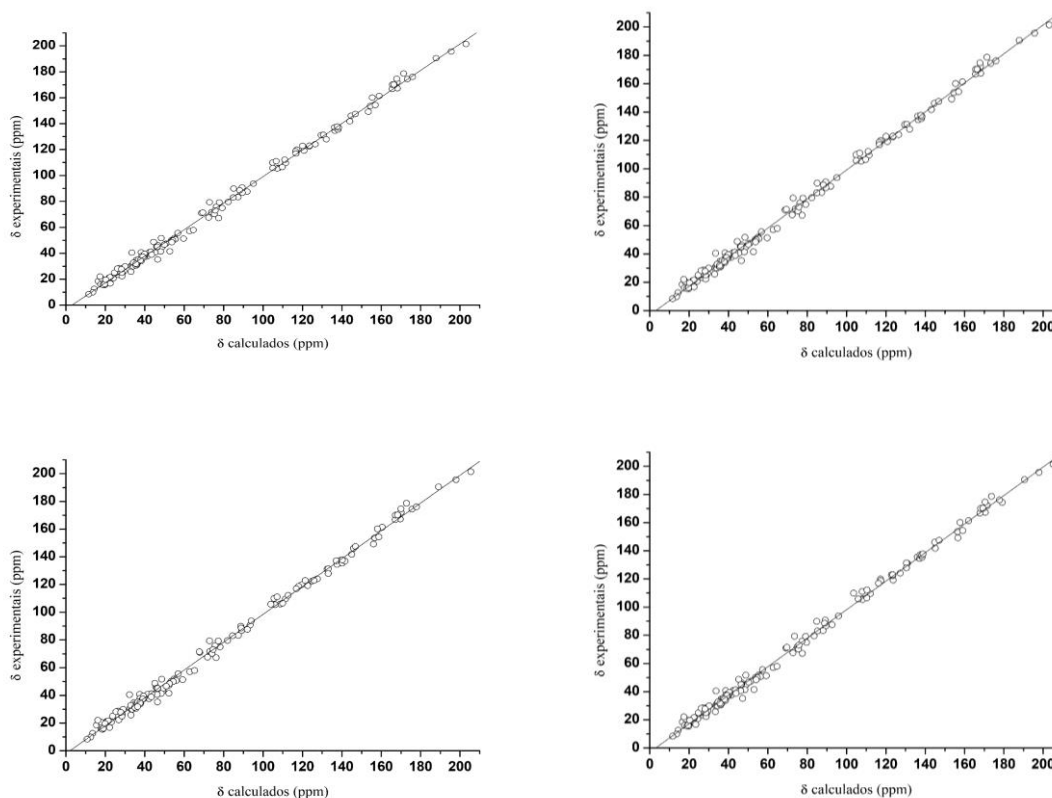
O MAD e a RMS foram os parâmetros estáticos para determinar qual das três abordagens apresenta o melhor desempenho dos métodos analisados. Todos os cálculos foram realizados usando o pacote de programa Gaussian 09 em ambiente Linux.

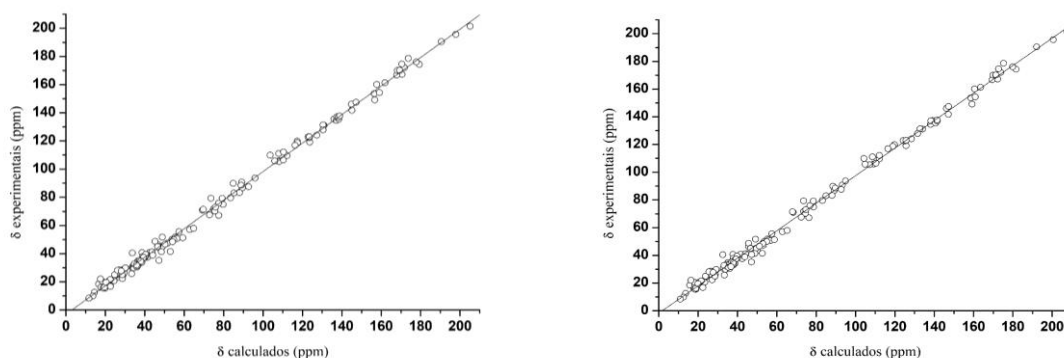
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a obtenção dos valores de δ_{calc} foi possível realizar a comparação com os deslocamentos químicos experimentais (δ_{exp}), obtendo os gráficos de regressões lineares conforme estão apresentados abaixo, na Figura 5.

As propriedades estruturais de um determinado composto são inerentes aos arranjos estereoquímicos específicos de frações de sua estrutura de carbono e independente do resto da molécula. Portanto, cada produto natural apresentando vários grupos de estereogênicos dispostos em uma estrutura acíclica ou macrocíclica pode ser considerado como composto por subunidades independentes (MENNA *et al.*, 2019; SMITH; GOODMAN, 2009).

Figura 05: Representação gráfica dos δ_{exp} e δ_{calc} referentes aos 10 compostos da Figura 03 para as abordagens: (1): CSGT-GAS; (2): IGAIM-GAS; (3): GIAO-GAS; (4): CSGT-PCM; (5): IGAIM-PCM; (6): GIAO-PCM.





Diante dos cálculos realizados são apresentados a seguir os 06 fatores de escalonamento gerados a partir de regressões lineares e os coeficientes de determinação (R^2), conforme a Tabela 01 a seguir.

Tabela 01: Fatores de escalonamentos gerados e valores de R^2 .

Métodos	Fatores de escalonamento	R^2
CSGT-GAS	$\delta_{\text{escal}} = 1,03(\delta_{\text{calc}}) - 3,2$	0,9983
IGAIM-GAS	$\delta_{\text{escal}} = 1,03(\delta_{\text{calc}}) - 3,2$	0,9983
GIAO-GAS	$\delta_{\text{escal}} = 1,00(\delta_{\text{calc}}) - 2,0$	0,99821
CSGT-PCM	$\delta_{\text{escal}} = 1,01(\delta_{\text{calc}}) - 3,0$	0,9983
IGAIM-PCM	$\delta_{\text{escal}} = 1,01(\delta_{\text{calc}}) - 3,1$	0,99831
GIAO-PCM	$\delta_{\text{escal}} = 0,99(\delta_{\text{calc}}) - 1,8$	0,99822

Assim observa que os valores de coeficientes de determinação estão muito próximos de 1,0, demonstrando que as medidas estatísticas promovem linhas de regressões ajustadas e promove assim equações para cálculos de deslocamentos escalonados satisfatórios (CHEIN, 2019).

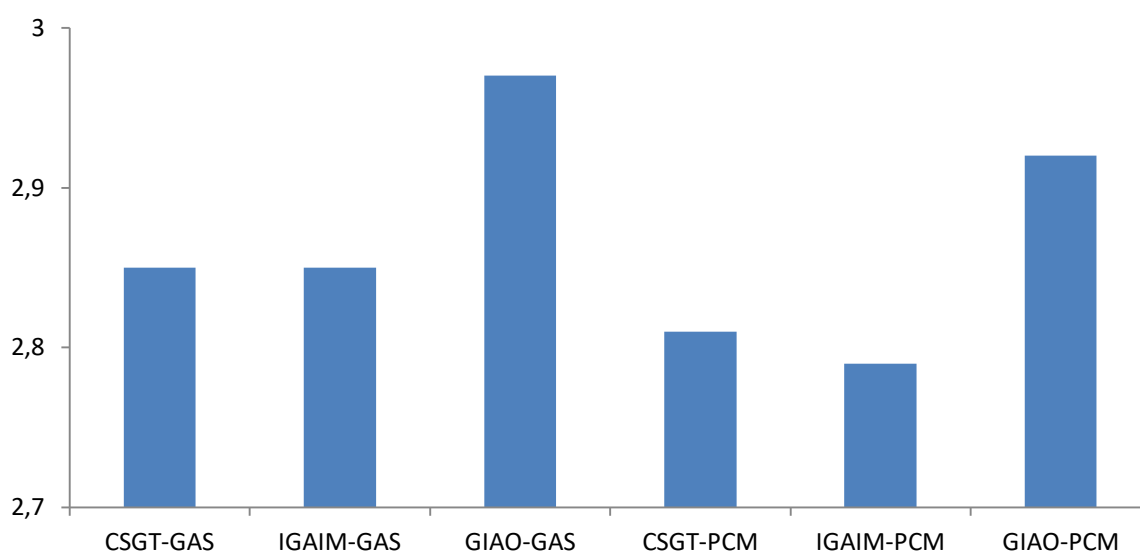
Encontram descritos em apêndice os dados que apresentam os resultados dos δ_{escal} com realização de cálculos realizados em Excel, contendo valores obtidos tanto no gás como no solvente para os três métodos (GIAO, IGAIM e CSGT), com comparativo entre os dados obtidos e os experimentais. Onde os dados foram otimizadas no programa Gaussian 09 (FRISCH *et al.*, 2009).

Os resultados de RMS dos deslocamentos químicos escalonados ($\text{RMS}_{\text{escal}}$) para os terpenos usados para gerar os fatores de escalonamento mostram que quando se considera os

efeitos do solvente, mesmo de forma implícita, há melhora na reprodução dos dados experimentais.

Conforme pode ser observado na Figura 06, o método IGAIM apresenta os melhores resultados, com ênfase no uso de solvente pelo modelo PCM, com menores valores de RMS_{escal} .

Figura 06: Representação gráfica das médias dos erros de RMS_{escal} para as 10 moléculas de sesquiterpenos após a aplicação dos 6 fatores de escalonamento.



Entretanto, a diferença de valores de RMS_{escal} não é grande o suficiente para justificar levar em conta as interações com o solvente, pelo menos com o modelo do PCM.

Observando-se os valores médios de RMS_{escal} (figura 11) percebe-se que o pior desempenho foi obtido em nível GIAO, como ou sem solvente. Porém é evidente que a utilização 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.

É interessante destacar que com o nível de teoria PBE0/aug-cc-pvdz o método GIAO, que é o mais utilizado para cálculo de δ (COSTA *et al.*, 2021), apresentou desempenho inferior aos outros dois 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 os

estudos com terpenos, com este nível de teoria, os métodos CSGT e IGAIM surgem como uma opção ao GIAO.

Os fatores de escalonamento gerados foram, em seguida, aplicados à molécula de elemol, que se encontra apresentada no item 1 da figura 04. Sendo obtidas informações conforme apresentas na Tabela 02.

Segundo Bhatia, Letizia e Api (2008), este determinado sesquiterpeno apresenta aroma amadeirado doce e constitui uma importante fonte para as indústrias relacionadas à produção de cosméticos, podendo ser amplamente usado na produção de sabonetes, xampus, perfumaria e outros produtos de limpeza e higiene pessoal.

Tabela 02: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a molécula do Elemol.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
1	50,2	48,2	50,2	48,2	50,5	48,7	50,2	47,8	50,2	47,8	50,5	48,3	49,4
2	30,7	28,2	30,7	28,2	30,2	28,3	31,1	28,4	31,1	28,4	30,5	28,5	28,7
3	54,5	52,6	54,5	52,6	55,0	53,2	54,6	52,2	54,6	52,2	55,1	52,8	52,6
4	44,6	42,5	44,6	42,5	45,7	43,9	45,1	42,6	45,1	42,6	46,2	44,0	39,8
5	42,8	40,6	42,8	40,6	42,2	40,4	42,8	40,3	42,9	40,4	42,3	40,2	39,9
6	24,3	21,6	24,3	21,6	23,4	21,5	24,6	21,8	24,6	21,8	23,7	21,7	22,7
7	74,6	73,1	74,6	73,1	75,1	73,4	75,2	73,1	75,2	73,1	75,7	73,4	73,0
8	30,4	27,9	30,4	27,9	29,3	27,4	30,3	27,6	30,3	27,6	29,1	27,0	28,0
9	30,4	27,9	30,4	27,9	29,1	27,2	30,2	27,5	30,2	27,5	28,9	26,9	27,3
10	151,2	151,6	151,2	151,6	154,3	153,0	152,9	151,8	153,0	151,8	156,1	153,2	148,0
11	110,1	109,5	110,1	109,5	111,7	110,2	109,7	108,0	109,7	108,0	111,3	108,7	112,2
12	29,9	27,4	29,9	27,4	28,3	26,4	30,0	27,4	30,0	27,4	28,5	26,4	25,0
13	151,0	151,4	151,0	151,4	153,5	152,3	152,4	151,3	152,4	151,3	154,9	152,1	150,3
14	15,3	12,5	15,3	12,4	14,5	12,5	15,7	12,8	15,7	12,8	14,8	12,9	16,7
15	109,4	108,8	109,4	108,8	110,8	109,3	109,1	107,4	109,1	107,4	110,5	107,9	110,0
MAD	2,26	1,47	2,27	1,47	2,36	1,59	2,61	1,66	2,62	1,66	2,67	1,76	
RMS	2,60	1,94	2,61	1,95	2,89	2,19	2,95	2,19	2,96	2,19	3,39	2,36	

A Tabela 03 a seguir sumariza os valores de RMS_{calc} e escalonado $\text{RMS}_{\text{escal}}$ em cada nível, oferecendo uma comparação dos resultados obtidos.

Tabela 03: Comparativo dos valores de RMS dos deslocamentos químicos calculados (RMS_{calc}) e RMS_{escal} em cada nível em relação ao composto elemol.

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

Como esperado, os métodos CSGT e IGAIM apresentam valores de RMS_{calc} e RMS_{escal} praticamente equivalentes, tanto para as moléculas usadas para gerar os fatores de escalonamento quanto para a molécula do elemol.

Pode ser observado que os valores de δ_{escal} do composto elemol apresentam erros inferiores conforme se analisa nos números de RMS_{escal} nas abordagens CSGT e IGAIM. Obtendo piores resultados para o método GIAO.

Abaixo estão representados em tabelas dados relacionados aos deslocamentos químicos calculados, escalonados e os experimentais dos diastereoisômeros do elemol: beta-elemol (Tabela 04), epi-alfa-elemol (Tabela 05) e (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol (Tabela 06).

Tabela 04: Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a molécula do beta-elemol.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
1	44,8	42,7	44,8	42,7	45,2	43,4	44,9	42,5	45,0	42,5	45,4	43,2	49,4
2	29,1	26,6	29,1	26,6	28,0	26,1	29,7	27,0	29,7	27,0	28,6	26,6	28,7
3	54,5	52,6	54,6	52,6	55,5	53,7	55,0	52,6	55,0	52,6	55,9	53,7	52,6
4	42,2	40,0	42,2	40,0	42,5	40,6	42,6	40,1	42,7	40,2	42,9	40,8	39,8
5	41,9	39,7	41,9	39,7	41,1	39,3	42,2	39,7	42,2	39,7	41,5	39,4	39,9
6	23,3	20,7	23,3	20,7	22,6	20,7	23,6	20,9	23,6	20,9	22,9	20,9	22,7
7	74,7	73,3	74,7	73,3	74,9	73,2	75,3	73,2	75,4	73,3	75,5	73,2	73,0
8	30,2	27,7	30,2	27,7	29,2	27,3	29,9	27,3	30,0	27,3	29,0	27,0	28,0
9	30,5	28,0	30,5	28,0	29,5	27,6	30,3	27,6	30,3	27,6	29,3	27,2	27,3

1	50,8	48,8	50,8	48,8	50,5	48,7	50,8	48,4	50,8	48,4	50,5	48,4	49,4
2	29,5	27,0	29,5	27,0	28,6	26,7	29,8	27,2	29,8	27,2	28,9	26,9	28,7
3	60,5	58,8	60,6	58,8	61,2	59,4	60,7	58,5	60,7	58,5	61,4	59,1	52,6
4	42,9	40,7	42,9	40,7	43,9	42,1	43,3	40,8	43,4	40,9	44,3	42,2	39,8
5	45,4	43,3	45,4	43,3	44,6	42,8	45,6	43,1	45,6	43,1	44,8	42,7	39,9
6	25,0	22,4	25,0	22,4	24,1	22,2	25,3	22,6	25,3	22,6	24,4	22,4	22,7
7	74,7	73,3	74,7	73,3	74,7	73,0	75,4	73,3	75,4	73,3	75,4	73,0	73,0
8	27,5	25,0	27,5	25,0	26,7	24,8	27,9	25,2	27,9	25,2	27,1	25,0	28,0
9	30,0	27,5	30,0	27,5	28,7	26,8	30,0	27,3	30,0	27,3	28,7	26,6	27,3
10	151,0	151,4	151,0	151,4	153,3	152,0	152,8	151,7	152,8	151,7	155,2	152,3	148,0
11	111,1	110,6	111,1	110,6	112,6	111,1	110,6	109,0	110,6	109,0	112,1	109,5	112,2
12	26,7	24,1	26,7	24,1	26,5	24,6	26,8	24,1	26,8	24,1	26,7	24,6	25,0
13	144,9	145,1	144,9	145,1	146,8	145,5	146,3	145,0	146,3	145,1	148,2	145,4	150,3
14	21,7	19,0	21,7	19,0	19,9	17,9	22,0	19,3	22,0	19,3	20,1	18,2	16,7
15	110,8	110,2	110,8	110,2	112,2	110,7	110,6	109,0	110,6	109,0	112,1	109,5	110,0
MAD	2,86	1,99	2,87	2,00	2,69	2,06	3,06	2,16	3,07	2,16	2,83	2,17	
RMS	3,55	2,70	3,56	2,70	3,45	2,79	3,72	2,78	3,73	2,79	3,72	2,84	

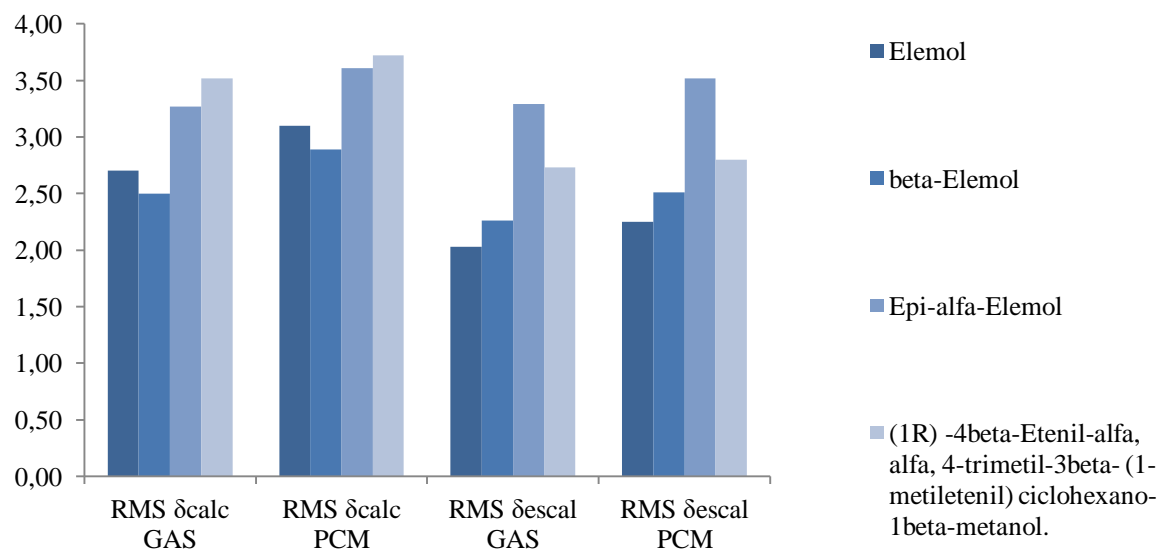
Sabe-se que a estereoquímica dos compostos determina sua aplicabilidade ou não no ramo farmacêutico. Segundo sua disposição espacial de determinado diastereoisômero, pode apresentar um efeito terapêutico e o outro ser responsável por um efeito secundário, ou ainda os dois apresentarem a mesma ação, mas apenas um manifestar um resultado indesejável, dentre outras consequências não menos relevante (LIMA, 1997).

Assim, torna-se relevante a análise detalhada dos dados obtidos dos compostos, apresentados nas Tabelas 02, 04, 05 e 06, de acordo com a aplicação dos fatores de escalonamento gerados. Uma vez que inicialmente apresentam informações no texto a cima somente com a análise do elemol e doravante compararemos com seus diastereoisômeros.

O beta-elemol apresentou os melhores dados entre os diastereoisômeros se referindo ao RMS_{calc} e os menores valores de RMS_{escal} foram obtidos para o elemol. Assim observa-se que o uso dos fatores de deslocamentos apontam menos erros para os deslocamentos de uma estrutura rígida.

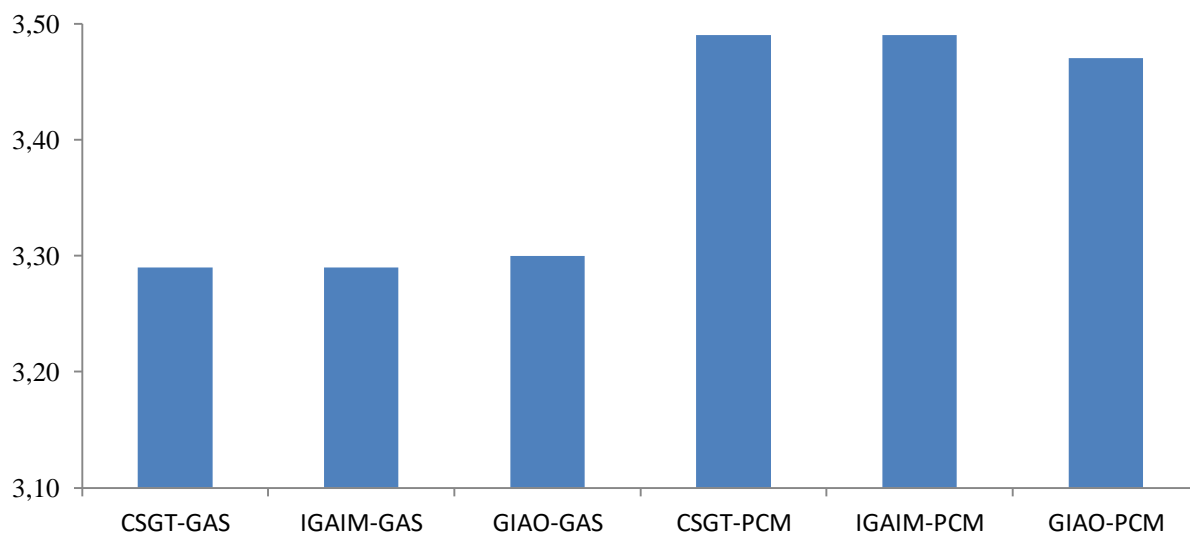
Confirma-se que nas quatro estruturas os resultados obtidos na parte gasosa apresentam menos erros na reprodução dos dados em comparação com os apresentados sob o efeito do solvente PCM, conforme se verifica nos valores médios de RMS_{calc} e RMS_{escal} para as 06 abordagens analisadas, apresentados na Figura 07 a seguir.

Figura 07: Média de RMS obtidos dos δ_{calc} e δ_{escal} para as 06 abordagens analisadas, referentes aos compostos: elemol; beta-elemol; epi-alfa-elemol; e (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol.



O sesquiterpeno epi-alfa-elemol apresentou os maiores erros conforme se observa nos valores de $\text{RMS}_{\text{escal}}$ em relação aos seus diastereoisômeros e isso acontece em todas as 06 abordagens, com piores resultados para a fase líquida com uso de PCM, conforme Figura (08).

Figura 08: Valores de $\text{RMS}_{\text{escal}}$ para o composto epi-alfa-elemol



Contudo, observa-se que nos 4 compostos testes os valores de MAD e RMS obtidos nos δ_{escal} apresentam valores abaixo de 3,5, Tabela (07), portanto com baixos desvios medidos indicando que o uso de regressões lineares para gerar fatores de escalonamentos é ferramenta poderosa para reduzir erros de δ (DE ALBUQUERQUE; RIBEIRO; AMORIM, 2015).

Tabela 07: Valores de MAD para os deslocamentos químicos escalonados ($\text{MAD}_{\text{escal}}$) e $\text{RMS}_{\text{escal}}$ para as abordagens da pesquisa para as moléculas do elemol; do beta-elemol; epi-alfa-elemol; e do (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol.

Indicação de tipo de abordagens	elemol	beta-elemol	epi-alfa-elemol	(1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol
$\text{MAD}_{\text{escal}}$ (CSGT-GAS)	1,47	1,45	2,75	1,99
$\text{RMS}_{\text{escal}}$ (CSGT-GAS)	1,94	2,28	3,39	2,70
$\text{MAD}_{\text{escal}}$ (IGAIM-GAS)	1,47	1,45	2,75	2,00
$\text{RMS}_{\text{escal}}$ (IGAIM-GAS)	1,95	2,28	3,29	2,70
$\text{MAD}_{\text{escal}}$ (GIAO-GAS)	1,59	1,55	2,72	2,06
$\text{RMS}_{\text{escal}}$ (GIAO-GAS)	2,19	2,21	3,30	2,79
$\text{MAD}_{\text{escal}}$ (CSGT-PCM)	1,66	1,69	2,87	2,16
$\text{RMS}_{\text{escal}}$ (CSGT-PCM)	2,19	2,55	3,49	2,78
$\text{MAD}_{\text{escal}}$ (IGAIM-PCM)	1,66	1,69	2,87	2,16
$\text{RMS}_{\text{escal}}$ (IGAIM-PCM)	2,19	2,55	3,49	2,79
$\text{MAD}_{\text{escal}}$ (GIAO-PCM)	1,76	1,73	2,85	2,17
$\text{RMS}_{\text{escal}}$ (GIAO-PCM)	2,36	2,44	3,47	2,84

Com base nos valores de $\text{RMS}_{\text{escal}}$ apresentados acima na Tabela (07) pode-se afirmar que com a aplicação dos fatores de escalonamentos gerados apresentam menores erros para o composto elemol.

Contudo para as quatro moléculas testes utilizadas (elemol; beta-elemol; epi-alfa-elemol; e (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol) os melhores resultados ficaram para as amostras na fase gasosa.

6. CONCLUSÕES

Foi possível a produção de fatores de escalonamento para cálculo de δ a partir de regressões lineares com aplicação em fase gasosa e em líquida para terpenos por meio das abordagens GIAO, CSGT e IGAIM.

É perceptível que na grande maioria dos casos os melhores métodos foram o CSGT e IGAIM que demonstraram números MAD_{escal} e de RMS_{escal} menores em comparação aos do GIAO.

A estrutura do elemol é mais rígida do que as das moléculas usadas para gerar os fatores de escalonamento, assim era previsível que os erros na reprodução dos dados experimentais fossem menores.

Diante do exposto a cima pode ser possível diferenciar os diastereoisômeros de acordo com os cálculos tendo como base os valores de RMS_{escal} , uma vez que para o elemol apresentam os menores erros, seguidos do beta-elemol; do (1R) -4beta-etenil-alfa, alfa, 4-trimetil-3beta- (1-metiletetil) ciclohexano-1beta-metanol; e do epi-alfa-elemol respectivamente. Assim os dados experimentais correspondem à molécula de elemol.

Contudo, quanto à realização de cálculos que levam em conta as interações com o solvente implícito por meio do PCM fica em um ponto controverso, pois para os 10 compostos de referências apresentam bons resultados, Figura (06), entretanto para as 04 moléculas testes houve uma pequena inversão, onde resultados em fase gasosa obtiveram menores erros, conforme Figura (07).

Embora, haja a necessidade de testar os protocolos para outros pares ou conjuntos de diastereoisômeros, pelo presente exposto acredita-se que os métodos CSGT e IGAIM podem ser opções que apresentam resultados com a acurácia superior ao GIAO e com menor demanda computacional.

7. REFERÊNCIAS

ABDEL-LATEFF, Ahmed; OKINO, Tatsufumi; ALARIF, Walied M., AL-LIHAIBI, Sultan S. Sesquiterpenes from the marine algicolous fungus *Drechslera* sp. **Journal of Saudi Chemical Society**. Vol. 17, p. 161-165, 2013.

ALARIF, W. M., ABOU-ELNAGA, Z. Sh., AYYAD, Seif-Eldin N., AL-LIHAIBI, S.S., 2010. Insecticidal metabolites from the green alga *Caulerpa racemosa*. **CLEAN – Soil, Air, Water**. Vol. 38 (5-6), p. 548–557, 2010.

ALVES, Geomar Souza; CARDOSO, Evani Ferreira; SOUZA, Sara Sâmitha; DE ALBUQUERQUE, Ana Carolina Ferreira; MARTINS, Roberto Carlos Campos; MIRANDA, Rodrigo de Souza; SILVA, Fernanda Barbosa da; SIQUEIRA, Marcelo Ricardo Souza; SANTOS JUNIOR, Fernando Martins dos; MOTA, Gunar Vingre da Silva; CHAVES NETO, Antonio Maia de Jesus; COSTA, Fabio Luiz Paranhos. Cálculos de RMN de ¹³C por meio das Abordagens GIAO, CSGT e IGAIM: Fatores de Escalonamentos para Terpenos. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba. Vol. 7, n.3, p. 21247-21257, 2021.

BARBOSA, Layla R.; SALLES, Roberta C.; LACERDA JR. Valdemar; BEATRIZ, Adilson; ITO, Felícia M.; GRECO, Sandro J.; SANTOS, Reginaldo B. dos; CASTRO, Eustáquio V. R. de. **Comparação entre os métodos GIAO e CSGT através dos cálculos das propriedades magnéticas de compostos policíclicos cage-like**. 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2011.

BECKE, A.D. A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories. **The Journal of Chemical Physics**, n. 98, p. 1372, 1993.

BHATIA, S. P.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Fragrance material review on elemol. **Food and Chemical Toxicology**. Vol. 46, p. S147-S148, 2008.

BOHLMANN, Joˆrg, MEYER-GAUEN, Gilbert, CROTEAU, Rodney. Plant terpenoid synthases: Molecular biology and phylogenetic analysis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. Vol. 95, p. 4126–4133, 1998.

BRETON, R. C.; REYNOLDS, W. F. Using NMR to identify and characterize natural products. **Natural Products Reports**. Vol. 30, p. 501-524, 2013.

BRUICE, Paula Yurkanis. **Química Orgânica**. 4ª ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. Vol. 1.

CARDOSO, Evani Ferreira; DE ALBURQUERQUE, Ana Carolina Ferreira; CHAVES NETO, Antônio M. de J.; MOTA, Gunar Vingre da Silva; COSTA, Fabio Luiz Paranhos. 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. **Advanced Science, Engineering and Medicine**. Vol. 12, p. 1-6, 2020.

CARDOSO, Evani Ferreira; ALVES, Geomar Souza; SOUZA, Sara Sâmitha; DE ALBUQUERQUE, Ana Carolina Ferreira; MARTINS, Roberto Carlos Campos; MIRANDA, Rodrigo de Souza; DA SILVA, Fernanda Barbosa; SIQUEIRA, Marcelo Ricardo Souza; DOS SANTOS JÚNIOR, Fernando Martins; MOTA, Gunar Vingre da Silva; CHAVES NETO, Antonio Maia de Jesus; COSTA, Fabio Luiz Paranhos. Combinação de Fatores de Escalonamentos de Deslocamentos Químicos de RMN de ^{13}C e ^1H (baseados em Regressões Lineares) e de Redes Neurais para Auxiliar a Determinação Estrutural da Savinina. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba. Vol. 7, n.3, p. 22930-22939, 2021.

CHEIN, Flávia. **Introdução aos modelos de regressão linear**: um passo inicial para compreensão da econometria como uma ferramenta de avaliação de políticas públicas. Brasília: Enap, 2019.

CHHETRI, Bhuwan Khatri; LAVOIE, Serge; SWEENEY-JONES, Anne Marie; KUBANEK, Julia. Recent trends in the structural revision of natural products. **Natural Product Reports** Vol. 35, p. 514–531, 2018.

COSTA, Fabio Luiz Paranhos; DE ALBUQUERQUE, Ana Carolina Ferreira; BORGES, Ricardo Moreira; SANTOS JÚNIOR, Fernando Martins dos; AMORIM, Mauro Barbosa de. 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**. Vol. 11, p. 219–225, 2014.

COSTA, Fabio L. P.; DE ALBUQUERQUE, Ana C. F.; FIOROT, Rodolfo G.; LIÃO, Luciano M.; MARTORANO, Lucas H.; MOTA, Gunar V. S.; VALVERDE, Alessandra L.; CARNEIRO, José W. M.; DOS SANTOS JUNIOR, Fernando M. Structural characterisation of natural products by means of quantum chemical calculations of NMR parameters: new insights. **Organic Chemistry Frontiers**. Vol. 8, p. 2019–2058, 2021.

DE ALBUQUERQUE, A.C.F., RIBEIRO, D.J.; DE AMORIM, M.B. 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**. Vol. 22, p.183-189, 2015.

DE MACEDO JÚNIOR, Fernando César. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C no Estudo de Rotas Biossintéticas de Produtos Naturais. **Quim. Nova**. Vol. 30, n. 1, p. 116-124, 2007.

DIEGUEZ, Celia M. Tokarski; MONTANHEIRO, Lecio V.; CLETO, L. Berbeka; BONFIM, Marlio J.C.; DARTORA, C.A. Os fundamentos quânticos da Ressonância Magnética Nuclear. **Revista Brasileira de Ensino de Física**. Vol. 40, n. 1, e1310, 2018.

DUARTE, Hélio Anderson. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional de densidade: formalismo e perspectivas. **Quím. Nova**, São Paulo. Vol. 24, n. 4, p. 501-508, 2001.

FELIPE, Lorena O.; BICAS, Juliano L.. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Quím. nova esc**. Vol. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.

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., GOMPERS, 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. **Gaussian 09**, revision b.01. 2009.

INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY. **The interplay between experiment and theory: computational NMR spectroscopy of carbocations.** 2018.

JAIN, Rupal; BALLY, Thomas, RABLEN, Paul R.. Cálculo de mudanças químicas precisas de prótons de moléculas orgânicas com métodos funcionais de densidade e conjuntos de bases modestos. **JOC. Org. Chem.** Vol. 74, n. 11, p. 4017–4023, 2009.

JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry.** 1st Edition. New York: John Wiley & Sons, 1999.

KEITH, T.A; BADER, R.F.W. Calculation of magnetic response properties using atoms in molecules. **Chemical Physics Letters.** Vol. 194, p. 1–8, 1992.

LE BIDEAU, Franck; KOUSARA, Mohammad; CHEN, Li; WEI, Lai; DUNAS, Françoise. Tricyclic Sesquiterpenes from Marine Origin. **Chem. Rev.** Vol. 117, p. 6110–6159, 2017.

LEE, A. M.; HANDY, N. C.; COLWELL, S. M. The density functional calculation of nuclear shielding constants using London atomic orbitals. **The Journal of Chemical Physics.** Vol. 103, n. 23, p. 10095-10109, 1995.

LEVINE, I.. **Quantum Chemistry.** 6 ed. Prentice Hall: New Jersey, 2008.

LEWARS, E. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics.** 1 ed., Kluwer Academic Publishers, 2004.

LIMA, Vera Lucia Eifler. Os Fármacos e a Quiralidade: Uma Breve Abordagem. **QUÍMICA NOVA.** Vol. 20. p. 657-663, 1997.

LODEWYK, M. W.; SIEBERT, M. R.; TANTILLO, D. J. Computational prediction of ^1H and ^{13}C chemical shifts: a useful tool for natural product, mechanistic, and synthetic organic chemistry. **Chemical Reviews.** Vol. 112, p. 1839-1862, 2012.

MARTORANO; Lucas H.; BRITO, Jordana T.; DE ALBUQUERQUE, Ana Carolina F.; FIOROT, Rodolfo G.; RIBEIRO, Carlos Magno R.; CARNEIRO, José W. M. Carneiro;

VALVERDE, Alessandra L.; SANTOS JUNIOR, Fernando M. Estudo das Estruturas Químicas dos Helianuóis G e H por Cálculos Teóricos dos Deslocamentos Químicos de RMN de ^1H . **Rev. Virtual Quim.** p. 1-7, 2021.

MENNA, Marialuisa; IMPERATORE, Concetta; MANGOLI, Alfonso; SALA, Gerardo Della; TAGLIALATELA-SCAFATI, Orazio. Challenges in the configuration assignment of natural products. A case-selective perspective. **Natural Product Reports.** Vol. 36, p. 476–489, 2019.

NAVARRO-VÁZQUEZ, Armando. Estado da arte e perspectivas na aplicação de previsão química quântica de Mudanças químicas ^1H e ^{13}C e acoplamentos escalares para elucidação estrutural de compostos orgânicos. **Special issue perspective, Magn. Reson. Chem.** Vol. 55. p. 29–32, 2016.

PINTO, Angelo C.; SILVA, Dulce Helena Siqueira; BOLZANI, Vanderlan da Silva; LOPES, Norberto Peporine; EPIFANIO, Rosângela de Almeida. Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. **Quim. Nova**, Vol. 25, Supl. 1, 45-61, 2002.

PORCO, J. A., JR.; SU, S.; LEI, X.; BARDHAN, S.; RYCHNOVSKY, S. D. Total synthesis and structure assignment of (+)-Hexacyclinol. **Angewandte Chemie (International Edition)**, Vol. 45, p. 5790-5792, 2006.

ROCHA, R. A. M.; GIACOMELLO, T. F.; CHAVES NETO, A. M. J.; MOTA, G. V. S.; COSTA, F. L. P. Diferenciação de Triterpenos Regiosoméricos por Meio de Cálculos de Deslocamento Químico de RMN de ^{13}C . **Revista Virtual de Química.** Vol. 12. n. 4. p. 969-980, 2020.

RYCHNOVSKY, S. D. Predicting NMR spectra by computational methods: structure revision of Hexacyclinol. **Organic Letters**, Vol. 8, p. 2895-2898, 2006.

SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M.. Assigning the stereochemistry of pairs of diastereoisomers using GIAO NMR shift calculation. **J Org Chem.** Vol. 74, p. 4597–4607, 2009.

SPIVEY, A. C.; WESTON, M.; WOODHEAD, S.. Celastraceae Sesquiterpenoids: Biological Activity and Synthesis. **Chem. Soc. Rev.** Vol. 31. p. 43–59, 2002.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S.. **Modern Quantum Chemistry:** Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. Dover Publications: New York, 1996.

TOOMSALU, Eve; BURK, Peeter. Critical test of some computational methods for prediction of NMR ^1H and ^{13}C chemical shifts. **J Mol Model.** Vol. 244. p. 1-21, 2015.

YOUNG, D. C. **COMPUTATIONAL CHEMISTRY:** A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, 2001.

APENDICE

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a – caulerpinol.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C8	38,2	35,9	38,3	35,9	37,4	35,5	38,6	36,0	38,6	36,0	37,7	35,7	40,7
C9	68,8	67,2	68,8	67,2	67,9	66,1	69,3	67,2	69,3	67,2	68,4	66,1	70,9
C10	77,5	76,1	77,5	76,1	76,2	74,5	77,6	75,5	77,6	75,5	76,3	73,9	67,1
C11	117,2	116,8	117,3	116,8	119,7	118,1	117,3	115,8	117,4	115,8	119,8	117,2	119,9
C12	137,2	137,3	137,2	137,3	139,8	138,3	136,0	134,6	136,0	134,6	138,5	135,8	135,5
C13	107,9	107,2	107,9	107,2	108,8	107,2	108,3	106,6	108,3	106,6	109,3	106,7	105,9
C14	136,5	136,6	136,5	136,6	137,6	136,1	137,2	135,8	137,2	135,8	138,2	135,5	134,5
C15	168,2	169,0	168,2	169,0	169,7	168,4	170,6	169,7	170,6	169,7	172,3	169,3	167,2
C16	120,8	120,5	120,8	120,5	122,7	121,2	123,7	122,2	123,7	122,2	125,7	123,0	119,1
C17	85,1	83,9	85,1	83,9	88,7	87,0	84,9	82,9	84,9	82,9	88,5	86,1	89,9
C18	138,1	138,1	138,1	138,1	139,1	137,6	138,2	136,9	138,2	136,9	139,2	136,4	137,3
C19	22,0	19,3	22,0	88,3	20,7	18,7	22,8	20,1	22,8	20,1	21,5	19,5	21,1
C20	89,4	88,3	89,4	88,3	93,5	91,8	89,3	87,3	89,3	87,3	93,3	90,8	90,7
C21	165,6	166,3	165,6	166,3	167,1	165,7	167,9	167,0	167,9	167,0	169,5	166,6	166,7
C22	104,9	104,2	104,9	104,2	105,6	104,0	103,6	101,8	103,6	101,8	104,3	101,8	109,9
C23	153,5	153,9	153,5	153,9	156,1	154,7	156,6	155,6	156,7	155,6	159,3	156,4	149,1
C24	21,7	19,0	21,7	19,0	20,5	18,6	22,5	19,8	22,5	19,8	21,4	19,4	20,5
C25	165,7	166,4	165,7	166,4	167,2	165,8	168,2	167,3	168,2	167,3	169,9	166,9	170,0
C26	22,8	20,1	22,8	20,1	21,8	19,8	23,2	20,4	23,2	20,4	22,2	20,2	20,0
C27	27,2	24,6	27,2	24,6	26,1	24,2	27,5	24,8	27,5	24,7	26,4	24,3	24,6
C28	21,7	19,0	21,7	19,0	20,5	18,6	22,5	19,8	22,5	19,8	21,4	19,4	19,9
MAD	2,71	2,71	2,71	2,71	2,70	2,63	3,19	2,87	3,19	2,87	3,23	2,59	
RMS	3,45	3,48	3,45	3,48	3,47	3,28	3,97	3,85	3,97	3,86	4,19	3,56	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a (+) - heliespirona A.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	92,0	91,0	92,0	91,0	92,1	90,5	92,7	90,8	92,7	90,8	92,8	90,3	87,6
C2	55,2	53,3	55,2	53,3	54,9	53,1	55,5	53,2	55,5	53,2	55,3	53,1	51,8
C3	203,0	204,6	203,0	204,7	205,5	204,5	205,0	204,6	205,1	204,6	207,6	204,4	201,4
C4	195,5	197,0	195,6	197,0	198,0	197,0	197,9	197,3	197,9	197,3	200,5	197,3	195,6
C5	136,3	136,3	136,3	136,3	137,2	135,8	137,5	136,2	137,5	136,1	138,4	135,6	137,1
C6	154,5	155,0	154,6	155,0	156,6	155,3	156,5	155,4	156,5	155,4	158,6	155,7	153,6
C7	62,8	61,1	62,8	61,1	62,9	61,2	62,8	60,6	62,9	60,6	62,9	60,7	57,1
C8	36,2	33,9	36,2	33,9	35,7	33,8	36,4	33,8	36,4	33,8	35,8	33,8	31,9
C9	89,5	88,4	89,5	88,4	89,2	87,6	89,5	87,5	89,5	87,6	89,2	86,8	86,7
C11	72,9	71,4	72,9	71,4	72,9	71,2	73,6	71,4	73,6	71,5	73,6	71,3	79,3
C12	26,0	23,4	26,0	23,4	25,1	23,2	26,2	23,5	26,2	23,5	25,3	23,3	25,3
C14	138,1	138,2	138,1	138,2	140,3	138,9	138,5	137,2	138,5	137,2	140,7	137,9	135,4
C15	116,6	116,2	116,6	116,2	118,1	116,6	117,5	115,9	117,5	115,9	119,0	116,4	118,6
C16	19,7	16,9	19,7	16,9	18,7	16,7	19,9	17,1	19,9	17,1	18,9	17,0	16,0
C19	28,6	26,1	28,6	26,1	27,4	25,5	28,8	26,2	28,8	26,2	27,7	25,7	28,4
MAD	2,65	2,51	2,65	2,51	3,00	2,53	3,08	2,40	3,09	2,40	3,56	2,41	
RMS	3,28	3,03	3,28	3,03	3,55	3,08	3,54	2,92	3,54	2,92	4,11	2,96	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a enokipodina A.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	116,8	116,3	116,8	116,3	116,9	115,4	116,3	114,7	116,3	114,7	116,5	113,9	116,9
C2	123,5	123,2	123,5	123,3	125,0	123,6	123,5	122,0	123,5	122,0	125,1	122,4	122,5
C3	144,7	144,9	144,7	144,9	146,0	144,6	144,9	143,7	144,9	143,7	146,2	143,4	146,1
C4	146,9	147,1	146,9	147,1	147,0	145,7	147,1	145,9	147,2	145,9	147,3	144,5	147,4
C5	129,5	129,4	129,6	129,4	132,6	131,2	131,0	129,6	131,0	129,6	134,1	131,3	131,1
C6	106,7	106,0	106,7	106,0	107,2	105,7	108,0	106,3	108,0	106,3	108,6	106,0	111,0
C7	18,9	16,2	18,9	16,2	18,4	16,4	19,0	16,2	19,0	16,1	18,4	16,5	15,5
C16	111,5	110,9	111,5	111,0	111,4	110,0	112,1	110,5	112,2	110,5	112,1	109,5	109,6
C17	35,8	33,5	35,8	33,5	34,6	32,7	36,4	33,9	36,5	33,9	35,2	33,1	34,8
C19	40,1	37,8	40,1	37,8	39,5	37,7	40,4	37,8	40,4	37,8	39,8	37,7	38,2
C22	50,7	48,7	50,7	48,7	52,4	50,6	51,4	49,0	51,5	49,1	53,2	51,0	47,3
C23	17,6	14,8	17,6	14,8	17,8	15,8	17,7	14,9	17,7	14,9	17,9	16,0	16,0
C27	47,2	45,1	47,2	45,1	49,3	47,5	47,8	45,3	47,8	45,3	49,9	47,7	43,3
C31	16,4	13,6	16,5	13,6	15,6	13,6	16,6	13,7	16,6	13,7	15,7	13,7	18,5
C35	19,8	17,0	19,8	17,0	18,7	16,8	19,9	17,1	19,9	17,1	18,9	16,9	15,5
MAD	2,16	1,59	2,17	1,60	2,25	1,93	2,19	1,80	2,19	1,80	2,44	2,09	
RMS	2,53	2,11	2,54	2,12	2,83	2,53	2,60	2,22	2,61	2,22	3,05	2,72	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a (+)-artemisinina.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	53,6	51,7	53,6	51,7	53,4	51,6	53,8	51,4	53,8	51,4	53,6	51,4	50,0
C2	82,4	81,2	82,4	81,2	82,0	80,3	83,6	81,6	83,6	81,6	83,2	80,8	79,5
C3	41,2	39,0	41,3	39,0	42,2	40,4	41,5	39,0	41,5	39,0	42,5	40,3	37,5
C4	48,9	46,9	48,9	46,9	49,4	47,6	49,0	46,5	49,0	46,5	49,4	47,3	45,0
C5	36,6	34,3	36,6	34,3	35,0	33,1	36,6	34,0	36,6	34,0	35,0	32,9	33,6
C6	26,5	23,9	26,5	23,9	26,6	24,7	26,9	24,2	26,9	24,2	27,1	25,0	23,4
C7	95,1	94,1	95,1	94,1	94,1	92,5	96,0	94,2	96,0	94,2	95,0	92,5	93,7
C9	168,1	168,8	168,1	168,8	170,1	168,9	171,6	170,8	171,7	170,8	173,8	170,8	172,0
C10	36,5	34,1	36,5	34,1	36,8	34,9	37,5	35,0	37,5	35,0	37,9	35,8	32,9
C11	28,7	26,2	28,7	26,2	28,4	26,5	28,9	26,2	28,9	26,2	28,6	26,5	24,8
C12	38,6	36,3	38,6	36,3	37,2	35,3	38,9	36,3	38,9	36,3	37,5	35,4	35,9
C17	21,1	18,4	21,1	18,4	20,2	18,3	21,2	18,4	21,2	18,4	20,2	18,2	19,8
C19	14,4	11,6	14,4	11,6	13,6	11,6	14,5	11,6	14,5	11,6	13,7	11,7	12,5
C38	107,3	106,7	107,4	106,7	106,2	104,7	108,3	106,6	108,3	106,6	107,2	104,6	105,4
C39	25,8	23,2	25,8	23,2	25,1	23,2	26,2	23,5	26,2	23,5	25,5	23,5	25,2
MAD	2,78	1,33	2,79	1,34	2,20	1,56	2,93	1,23	2,94	1,24	2,59	1,49	
RMS	2,97	1,51	2,98	1,51	2,67	1,76	3,18	1,34	3,19	1,35	3,02	1,65	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a 14-hidroxi-5-desoxi-iludosina.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	48,1	46,0	48,1	46,0	48,4	46,6	48,4	46,0	48,5	46,0	48,8	46,7	41,3
C2	38,5	36,2	38,6	36,2	37,6	35,7	38,8	36,3	38,9	36,3	37,9	35,8	37,8
C3	46,6	44,5	46,6	44,5	45,6	43,8	46,6	44,2	46,7	44,2	45,7	43,5	46,3
C4	56,8	55,0	56,8	55,0	57,0	55,2	57,3	55,0	57,3	55,0	57,5	55,3	55,6
C5	79,3	78,0	79,3	78,0	78,2	76,5	79,7	77,7	79,8	77,7	78,7	76,3	74,9
C6	24,6	22,0	24,6	22,0	23,7	21,7	24,8	22,1	24,8	22,1	23,8	21,8	25,0
C7	69,5	67,9	69,5	67,9	67,7	66,0	69,7	67,5	69,7	67,5	68,0	65,7	71,4
C10	55,4	53,5	55,5	53,6	56,0	54,3	56,3	53,9	56,3	54,0	56,9	54,6	50,6
C11	28,4	25,9	28,4	25,9	26,6	24,7	28,7	26,0	28,7	26,0	26,9	24,9	25,6
C12	26,9	24,3	26,9	24,3	26,4	24,5	27,6	24,9	27,6	24,9	27,0	25,0	25,7
C13	173,3	174,2	173,4	174,2	175,6	174,4	179,2	178,4	179,3	178,4	181,6	178,5	174,3
C14	130,7	130,5	130,7	130,6	133,1	131,7	130,5	129,1	130,5	129,1	132,9	130,2	131,3
C15	13,7	10,8	13,7	10,8	12,6	10,6	13,7	10,8	13,7	10,8	12,6	10,7	9,8
C16	187,8	189,0	187,8	189,0	189,1	188,0	190,6	189,9	190,6	189,9	192,1	189,0	190,5
C19	27,3	24,7	27,3	24,7	26,3	24,4	27,3	24,6	27,3	24,5	26,3	24,3	28,5
MAD	2,26	2,00	2,27	2,00	2,28	2,28	2,57	2,34	2,58	2,34	2,86	2,54	
RMS	2,93	2,41	2,94	2,42	2,94	2,84	3,35	2,73	3,37	2,74	3,66	3,08	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a (-)- diversifolina.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	144,1	144,3	143,2	143,4	145,1	143,8	145,2	143,9	145,2	143,9	147,2	144,4	141,8
C2	132,1	132,0	132,1	132,0	133,1	131,8	130,5	129,1	130,5	129,1	131,6	128,9	127,9
C4	76,3	74,9	76,3	74,9	75,7	74,1	77,4	75,4	77,5	75,4	76,9	74,5	75,8
C6	54,2	52,3	54,2	52,3	54,4	52,6	54,7	52,4	54,7	52,4	54,9	52,7	49,9
C9	138,4	138,5	138,4	138,5	141,6	140,3	138,3	137,0	138,3	137,0	141,5	138,7	136,9
C10	166,7	167,4	166,7	167,4	168,5	167,2	169,4	168,5	169,4	168,5	171,3	168,3	170,1
C12	120,1	119,8	120,1	119,7	121,5	120,1	122,9	121,4	122,9	121,4	124,3	121,6	122,8
C15	74,0	72,5	74,0	72,5	73,1	71,4	74,9	72,8	74,9	72,8	73,7	71,4	71,7
C17	42,4	40,2	42,4	40,2	41,6	39,8	42,5	40,0	42,5	40,0	41,7	39,6	40,8
C20	109,8	109,2	109,8	109,2	110,0	108,5	110,3	108,6	110,3	108,6	110,4	107,9	106,5
C21	87,4	86,3	87,4	86,3	87,5	85,8	88,1	86,1	88,1	86,2	88,1	85,7	83,2
C22	40,0	37,7	40,0	37,7	39,4	37,5	40,2	37,7	40,2	37,7	39,6	37,5	37,5
C28	28,5	26,0	28,5	26,0	26,9	25,0	28,7	26,0	28,7	26,0	27,1	25,1	22,3
C32	40,0	37,7	40,0	37,7	39,7	37,8	39,6	37,1	40,5	38,0	40,2	38,1	38,2
C35	26,1	23,5	26,1	23,5	25,4	23,4	26,2	23,5	26,2	23,5	25,5	23,5	28,2
C40	175,9	176,9	176,0	176,9	177,9	176,8	177,8	176,9	177,8	176,9	179,9	176,8	176,1
C42	37,5	35,1	37,5	35,1	37,9	36,1	38,2	35,7	38,2	35,7	38,7	36,6	34,1
C44	19,4	16,6	19,4	16,6	18,1	16,2	19,6	16,8	19,6	16,8	18,3	16,3	19,1
C48	22,1	19,5	22,1	19,4	20,8	18,8	22,4	19,7	22,4	19,6	21,0	19,1	18,7
MAD	2,63	2,02	2,60	1,98	2,64	2,04	2,66	1,67	2,72	1,62	3,03	1,67	
RMS	3,02	2,41	3,01	2,37	3,05	2,42	3,12	2,03	3,16	2,02	3,40	2,04	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a 1,15-epoxi-4,6-diidroxiguanina-11(13)-em-8.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	36,6	34,3	36,6	34,3	35,7	33,9	36,5	34,0	36,6	34,0	35,7	33,6	33,2
C2	38,2	35,9	38,2	35,9	37,8	35,9	38,5	36,0	38,5	35,9	38,1	36,0	33,8
C3	84,9	83,7	84,9	83,7	84,6	83,0	85,3	83,3	85,3	83,3	85,0	82,6	83,0
C4	88,2	87,1	88,3	87,1	89,0	87,4	88,9	86,9	88,9	86,9	89,7	87,2	88,5
C5	64,7	63,1	64,8	63,1	65,3	63,5	64,7	62,5	64,8	62,5	65,3	63,0	57,9
C6	36,0	33,6	36,0	33,6	35,9	34,0	36,0	33,5	36,1	33,5	36,0	33,9	33,5
C7	39,5	37,2	39,5	37,2	38,6	36,8	39,5	37,0	39,5	37,0	38,7	36,6	36,6
C8	77,9	76,5	77,9	76,5	77,3	75,6	79,2	77,2	79,3	77,2	78,6	76,3	79,2
C9	48,4	46,3	48,4	46,3	48,7	46,9	48,8	46,4	48,9	46,4	49,2	47,0	51,6
C10	75,3	73,9	75,3	73,9	74,2	72,6	75,6	73,5	75,6	73,5	74,5	72,2	70,2
C11	137,7	137,8	137,8	137,8	140,3	139,0	138,9	137,6	138,9	137,6	141,5	138,7	137,7
C12	166,4	167,2	166,4	167,2	168,3	167,1	169,4	168,4	169,4	168,4	171,4	168,4	170,2
C15	75,8	74,4	75,8	74,4	74,7	73,0	75,9	73,8	75,9	73,8	74,8	72,5	73,0
C20	126,5	126,3	126,5	126,3	127,6	126,2	127,3	125,8	127,3	125,8	128,4	125,7	124,1
C21	18,0	15,2	18,0	15,2	17,9	15,9	18,3	15,4	18,3	15,4	18,1	16,2	20,5
MAD	2,89	2,32	2,89	2,32	2,77	2,13	2,77	1,99	2,78	1,99	2,84	1,90	
RMS	3,35	2,92	3,36	2,92	3,16	2,77	3,30	2,62	3,30	2,62	3,29	2,48	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a (-) - hidroxieremofilanólida.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	45,3	43,2	45,3	43,2	46,3	44,5	46,2	43,8	46,2	41,2	47,2	45,1	40,6
C2	43,1	40,9	43,2	41,0	43,6	41,7	43,6	41,2	43,7	41,2	44,1	42,0	41,2
C3	36,8	34,5	36,8	34,5	36,5	34,7	37,4	34,8	37,4	34,8	37,1	35,0	35,2
C4	40,0	37,8	40,0	37,8	39,3	37,4	40,5	38,0	40,5	38,0	39,8	37,7	39,5
C5	159,0	159,5	159,0	159,5	160,5	159,2	162,1	161,1	161,9	160,9	163,6	160,7	161,3
C6	105,0	104,3	105,0	104,3	104,0	102,5	106,0	104,3	106,0	104,3	104,9	102,4	105,7
C7	33,4	31,0	33,4	31,0	32,6	30,7	33,7	31,1	33,7	31,1	32,8	30,8	30,6
C8	24,1	21,5	24,1	21,5	23,1	21,2	24,4	21,7	24,4	21,7	23,4	21,4	20,7
C9	33,2	30,8	33,2	30,8	33,5	31,6	33,7	31,1	33,8	31,1	34,0	32,0	29,7
C10	29,4	26,9	29,4	26,9	28,6	26,7	29,6	26,9	29,6	26,9	28,8	26,8	26,3
C11	123,6	123,4	123,6	123,4	125,9	124,5	123,5	122,0	123,5	122,0	125,7	123,0	122,9
C12	167,9	168,7	167,9	168,7	170,0	168,8	170,5	169,6	170,5	169,6	172,7	169,7	174,6
C17	11,6	8,7	11,6	8,7	10,8	8,9	11,7	8,8	11,7	8,8	10,9	9,0	8,3
C18	22,5	19,8	22,5	19,8	22,2	20,3	23,4	20,7	22,6	19,8	22,4	20,4	16,7
C19	17,3	14,5	17,3	14,5	16,2	14,2	17,4	14,6	17,5	14,6	16,4	14,4	22,0
MAD	3,06	1,91	3,06	1,91	2,94	2,31	3,05	1,87	3,00	1,65	3,02	2,12	
RMS	3,54	2,82	3,54	2,82	3,41	3,15	3,55	2,77	3,46	2,57	3,48	3,02	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a (+)-echinopina A.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	33,0	30,6	33,0	30,6	33,0	31,2	33,4	30,8	33,4	30,7	33,4	31,4	25,7
C2	52,7	50,7	52,7	50,7	52,3	50,6	53,0	50,6	53,0	50,6	52,6	50,4	41,4
C3	53,7	51,8	53,8	51,8	52,5	50,8	54,1	51,7	54,1	51,7	52,9	50,7	48,5
C4	157,0	157,5	157,0	157,6	158,8	157,5	159,1	158,0	159,1	158,0	160,9	158,0	154,3
C5	33,5	31,1	33,5	31,1	32,3	30,4	33,7	31,1	33,7	31,1	32,6	30,5	40,5
C6	36,0	33,6	36,0	33,6	35,4	33,6	36,3	33,7	36,3	33,7	35,8	33,7	31,0
C7	34,1	31,7	34,1	31,7	33,6	31,7	34,4	31,8	34,4	31,8	33,9	31,8	29,9
C8	46,6	44,5	46,6	44,5	46,5	44,7	47,2	44,7	47,2	44,7	47,1	44,9	35,2
C9	34,3	31,9	34,3	31,9	32,9	31,0	34,7	32,1	34,7	32,1	33,2	31,2	32,7
C10	30,0	27,5	30,0	27,5	29,0	27,1	30,2	27,6	30,2	27,6	29,2	27,2	29,9
C11	19,6	16,9	19,7	16,9	19,0	17,0	19,5	16,7	19,5	16,7	18,8	16,8	16,1
C12	35,5	33,1	35,5	33,1	35,5	33,7	36,1	33,5	36,1	33,5	36,1	34,0	30,5
C13	171,4	172,2	171,4	172,2	172,8	171,6	173,7	172,9	173,7	172,9	175,3	172,3	178,6
C16	111,1	110,6	111,1	110,6	112,8	111,3	110,4	108,8	110,4	108,7	112,1	109,6	112,1
C35	44,5	42,4	44,5	42,4	45,1	43,3	45,2	42,7	45,2	42,7	45,7	43,6	48,7
MAD	5,12	4,31	5,13	4,32	4,91	4,39	5,29	4,42	5,30	4,42	4,95	4,48	
RMS	6,05	5,26	6,05	5,26	5,89	5,36	6,16	5,28	6,16	5,29	6,05	5,36	

Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados e escalonados em comparação com os experimentais e os valores de MAD e RMS para a 2-(formilamino)-trachiopsano.9.

Carbonos	CSGT-GAS		IGAIM-GAS		GIAO-GAS		CSGT-PCM		IGAIM-PCM		GIAO-PCM		δ_{exp}
	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	δ_{calc}	δ_{escal}	
C1	50,0	48,0	50,1	48,0	50,9	49,1	50,3	47,9	50,3	47,9	51,2	49,0	46,6
C2	28,4	25,9	28,4	25,9	28,4	26,5	28,6	25,9	28,6	25,9	28,6	26,6	24,9
C3	35,9	33,6	36,0	33,6	35,0	33,2	36,3	33,7	36,3	33,7	35,4	33,3	31,4
C4	37,8	35,5	37,8	35,5	37,6	35,8	38,0	35,4	38,0	35,4	37,8	35,7	34,6
C5	46,0	43,9	46,1	43,9	46,1	44,3	46,7	44,2	46,7	44,2	46,7	44,6	45,1
C6	46,4	44,3	46,4	44,3	46,6	44,8	46,5	44,1	46,6	44,1	46,7	44,5	45,0
C7	72,4	70,9	72,4	70,9	71,9	70,3	72,8	70,7	72,9	70,7	72,4	70,1	67,5
C8	20,3	17,5	20,3	17,5	19,9	17,9	20,4	17,7	20,4	17,6	20,0	18,1	19,6
C10	39,1	36,9	39,1	36,9	39,1	37,3	39,3	36,8	39,4	36,8	39,3	37,2	37,4
C11	43,5	41,3	43,5	41,3	43,3	41,5	43,9	41,4	44,0	41,5	43,8	41,7	38,8
C12	28,2	25,7	28,2	25,7	27,9	26,0	28,1	25,4	28,1	25,4	27,7	25,7	27,7
C13	35,5	33,1	35,5	33,1	36,4	34,5	35,7	33,2	35,8	33,2	36,7	34,6	31,8
C14	21,9	19,2	21,9	19,2	20,7	18,8	22,0	19,7	22,0	19,3	20,9	18,9	20,8
C15	22,4	19,7	22,4	19,7	21,5	19,5	22,5	19,7	22,5	19,7	21,6	19,6	21,5
C17	155,5	156,0	155,5	156,0	158,1	156,9	157,7	156,7	157,7	156,7	160,5	157,6	160,1
C44	59,7	57,9	59,7	57,9	59,2	57,5	59,2	56,9	59,3	57,0	58,8	56,5	51,3
MAD	3,01	2,08	3,02	2,09	2,67	2,08	3,09	1,95	3,07	1,99	2,76	1,98	
RMS	3,66	2,56	3,67	2,57	3,42	2,49	3,67	2,33	3,67	2,35	3,53	2,29	