

Artigo

Diferenciação de Triterenos Regiosoméricos por Meio de Cálculos de Deslocamento Químico de RMN de ^{13}C

Rocha, R. A. M.; Giacomello, T. F.; Chaves Neto, A. M. J.; Mota, G. V. S.; Costa, F. L. P.*

Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (4), 969-980. Data de publicação na Web: 7 de Julho de 2020

<http://rvq.sbg.org.br> **^{13}C NMR Chemical Shift Calculation Applied to Differentiation of Regioisomers Triterpenes**

Abstract: Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy is one of the most powerful experimental techniques for obtaining three-dimensional structures of complex molecules, mainly for the analysis of the relative and absolute configurations of organic compounds. For this reason, this has become one of the most promising tools in the field of chemistry. From the theoretical point of view, advanced computational protocols have been developed for calculating NMR, mainly ^1H and ^{13}C , parameters of isolated molecules, in which the environmental effects are neglected. These effects are predominantly related to the inherently large size of such systems, making conventional *ab initio* theories either very computationally demanding or even prohibitive. Despite the current advances in spectroscopic techniques, instances of revision of structures erroneously established for natural products are still common in the literature. Therefore, it is still necessary the development of quantum-chemical protocols that may assist in the correct structural determination of these compounds. This work aimed to test a universal scaling factor, based on a linear regression, for the calculation of ^{13}C NMR chemical shifts for rigid molecules, which has low computational cost and great accuracy to aid in the structural determination of natural products. The ^{13}C chemical shifts were calculated using the GIAO-mPW1PW91/3-21G level of theory. Scaled chemical shifts (δ_{esc}) were obtained according to the relation $\delta_{\text{esc}} = 1,14 \cdot \delta_{\text{cal}} - 4,71$. In order to test the application of the created scaling factor to problems related to stereochemistry, we investigated its ability to differentiate pentacyclic triterpenes regioisomers. Our results show that the GIAO-mPW1PW91/3-21G//PM7 level of theory applied to the calculations, together with the use of the scaling factor, is an efficient and low-cost tool as an alternative to computational requirement approaches, usually applied to the calculation of ^{13}C NMR chemical shifts.

Keywords: mPW1PW91/3-21G; PM7; GIAO-NMR; scaling factor.

Resumo

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma das técnicas experimentais mais poderosas para a obtenção de estruturas tridimensionais de moléculas complexas, principalmente para a análise das configurações relativas e absolutas de compostos orgânicos. Por esta razão, esta se tornou uma das ferramentas mais promissoras no campo da química. Do ponto de vista teórico, protocolos computacionais avançados foram desenvolvidos para o cálculo de RMN, principalmente de ^1H e ^{13}C , parâmetros de moléculas isoladas, em que os efeitos do meio ambiente são negligenciados. Estes efeitos são predominantemente relacionados com o tamanho inerentemente elevado de tais sistemas, tornando teorias convencionais *ab initio* computacionalmente muito exigentes ou mesmo inviáveis. Apesar dos recentes avanços em técnicas espectroscópicas, casos de revisão de estruturas de produtos naturais erroneamente estabelecidas ainda são encontrados na literatura. Portanto, é necessário o desenvolvimento de protocolos de cálculos quânticos que possam auxiliar na determinação estrutural correta destes compostos. Neste trabalho buscou-se testar o fator de escalonamento universal, baseado em uma regressão linear, para o cálculo de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C , para moléculas rígidas, com baixo custo computacional e grande acurácia para auxiliar na determinação estrutural de produtos naturais. Os deslocamentos químicos de ^{13}C foram calculados utilizando o nível de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G. Já os deslocamentos químicos escalonados (δ_{esc}) foram obtidos de acordo com a relação $\delta_{\text{esc}} = 1,14 \cdot \delta_{\text{cal}} - 4,71$. A robustez do novo protocolo e sua aplicabilidade a problemas práticos foi avaliada através do cálculo dos deslocamentos químicos de triterpenos pentacíclicos. Os resultados mostram que o nível de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G//PM7 aplicado para os cálculos, juntamente com a utilização do fator de escalonamento se mostra uma ferramenta eficaz e de baixo custo como uma alternativa para abordagens de exigência computacional, que são usualmente aplicados para a obtenção de cálculo de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C .

Palavras-chave: mPW1PW91/3-21G; PM7; GIAO-RMN; fator de escalonamento.

* Universidade Federal de Goiás, Campus Jataí, Departamento de Química, Setor Francisco Antônio, Rodovia BR-364, CEP 75801-615, Jataí-GO, Brasil.

 flpcosta@ufg.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20200078](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200078)

Diferenciação de Triterenos Regiosoméricos por meio de Cálculos de Deslocamento Químico de RMN de ^{13}C

Rênica Alves de Moraes Rocha,^a Thaís Forest Giacomello,^a Antonio Maia de Jesus Chaves Neto,^b Gunar Vingre da Silva Mota,^b Fabio Luiz Paranhos Costa^{a,*}

^a Universidade Federal de Goiás, Campus Jataí, Departamento de Química, Setor Francisco Antônio, Rodovia BR-364, CEP 75801-615, Jataí-GO, Brasil.

^b Universidade Federal do Pará, Faculdade de Ciências Naturais, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Rua Augusto Correa 01, CEP 66075-110, Guamá, Belém-PA, Brasil.

*flpcosta@ufg.br

Recebido em 29 de Março de 2020. Aceito para publicação em 16 de Junho de 2020.

1. Introdução
2. Metodologia
3. Resultados e Discussão
4. Conclusão

1. Introdução

As plantas produzem uma enorme variedade de produtos naturais, esses são comumente chamados de metabólitos especiais ou secundários. Eles podem exercer diversas funções, como por exemplo, substâncias de defesa contra herbívoros e patógenos, pigmentos de flores para atrair agentes polinizantes, mediadores de atração sexual, hormônios ou como sinais moleculares etc.¹ 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.² 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.³ Assim, a busca por correlações entre a sua estrutura e as suas propriedades é um passo fundamental, por exemplo, para o desenho

racional de possíveis candidatos a novos fármacos. Ainda neste contexto, a separação e identificação dos isômeros é condição indispensável para que esses objetivos sejam alcançados.^{4,5}

Os triterenos fazem parte da classe de terpenos, eles são produtos naturais encontrada especialmente em plantas.⁶ Eles possuem amplo espectro de atividades biológicas.⁷ A estrutura básica dos triterenos consiste em 30 átomos de carbono e pode ser considerada como um composto de 6 unidades estruturais de isopreno. Triterenos tetracíclicos e triterenos pentacíclicos são as duas principais categorias em triterenos. Um grande número de estudos mostrou que os triterenos pentacíclicos têm os mais variados efeitos farmacológicos e também importante atividade biológica, especialmente em antiinflamatórios, proteção hepática, antitumoral e regulação imunológica.^{7,8}

É consenso, hoje em dia, que a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) destaque-se como uma das mais relevantes ferramentas analíticas no estudo de aspectos dinâmicos e estruturais de moléculas orgânicas, em especial, é decisiva na

determinação de estruturas tridimensionais de substâncias no estado líquido. É difícil de presumir o seu impacto na química moderna; hoje em dia, por exemplo, não é raro fazer-se medidas de RMN para uma determinada substância, antes de se obter um espectro de infravermelho ou até mesmo um espectro de massas. Atualmente quando um novo composto orgânico é sintetizado, uma das primeiras análises a ser feita é a obtenção do espectro de RMN de ^1H e ^{13}C .^{4,5} Não é surpreendente que, com o avanço da tecnologia e o desenvolvimento de novas técnicas de RMN, como por exemplo: COSY, NOESY, HETCOR, HMQC e HMBC, a utilização dessa análise é cada vez maior.⁹ As mais importantes informações para a química orgânica estrutural são alcançadas principalmente, mediante dois parâmetros da RMN, a constante de acoplamento spin-spin (J_{ij}) e o deslocamento químico (δ).^{10,11} Devido esses parâmetros possuem alta sensibilidade em relação à estrutura e aos fatores conformacionais das moléculas, que dados espectrais de RMN fornecem um caminho muito útil e relativamente simples para a determinação estrutural de novos compostos.

Os métodos de química quântica tornaram-se ferramentas indispensáveis para complementar os resultados experimentais. Apesar de ter sido estudado a um bom tempo, somente recentemente os cálculos do deslocamento químico e da constante de acoplamento da RMN tornaram-se rotina.¹² Em termos da estrutura eletrônica, o deslocamento químico é uma propriedade de segunda ordem e pode ser expresso como uma mistura da derivada segunda da energia eletrônica total em relação a duas perturbações,¹³ $\sigma_{st} \propto \frac{\partial^2 E}{\partial X_s \partial Y_t} \Big|_{\bar{X}=\bar{Y}=0}$, quando \bar{X} corresponde ao campo magnético \vec{B}_{ext} , os σ_{st} são elementos do tensor de blindagem nuclear ou do tensor-g do EPR (ressonância paramagnética de spin), se \bar{Y} é o momento magnético ou um spin eletrônico, respectivamente. Se, por um outro lado, a derivada é tomada em relação a dois diferentes momentos magnéticos, chega-se à expressão da constante de acoplamento nuclear. A diagonalização da parte simétrica de σ oferece o principal sistema de eixo com seus três autovetores ortogonais e os seus três autovalores, σ_{ii} . Na prática, a segunda derivada é avaliada por meio de uma dupla da teoria da perturbação, o qual pode ser, em princípio, formulada por uma aproximação quanto-mecânica.¹³

Este estudo tem como objetivo investigar a habilidade de um fator de escalonamento

universal em diferenciar 2 trios de triterpenos pentacíclicos regioisômeros. O protocolo, é fundamentado em uma regressão linear baseado em nível MPW1PW91/3-21G//PM7 para cálculos de determinação de deslocamento químico de RMN de ^{13}C para moléculas rígidas.¹³ As suas principais características são o baixo custo computacional e a grande acurácia.¹⁴

2. Metodologia

Para o cálculo de deslocamento químico de RMN de ^{13}C foram selecionadas seis moléculas de triterpenos pentacíclicos (2 pares de regioisômeros), isto é, α -amirina (1) - β -amirina (2) e acetato de α -amirina (3) acetato de β -amirina (4), glutinol (5) e acetato de glutinol (6), (figura 1). Buscou-se selecionar, conforme princípios de energia eletrônica e de energia livre a(s) geometria(s) do(s) confôrmero(s) no(s) qual(is) serão realizados os cálculos de deslocamento químico por meio da combinação da teoria DFT e do método GIAO, bem como a sua distribuição populacional segundo os critérios de energia livre de Gibbs.¹⁵ Entretanto, uma vez que as moléculas do presente estudo são as moléculas rígidas, i.e., que apresentam apenas uma a três conformações dominantes (mais de 99,99 % da população do confôrmeros), dois procedimentos são utilizados: primeiramente se houver a estrutura determinada experimentalmente esta será o input para os cálculos teóricos, no entanto, quando não existir a estrutura determinada experimentalmente a molécula será desenhada usando o programa ChemSketch.¹⁶

As moléculas são então submetidas a um cálculo de mecânica molecular (MM) por meio de campo de forças MMFF, como implementado no programa Spartan'08.¹⁷ O objetivo aqui é varrer todo o espaço conformacional, onde serão selecionados os confôrmeros com energia de no máximo 5 kcal.mol⁻¹ acima daquele de menor energia, etapa (1). Essas varreduras são realizadas tanto como o algoritmo de Monte Carlo (MC) ou por meio da busca sistemática. Uma vez que para moléculas rígidas espera-se encontrar somente um confôrmero dentro da faixa de 0-5 kcal.mol⁻¹, este confôrmero é submetido ao cálculo de otimização de geometria em nível PM7, seguido por cálculos de frequência vibracional em mesmo nível. Na próxima etapa a geometria otimizada do confôrmero será usada para realizar os cálculos

dos tensores de blindagem magnética isotrópicas de ^{13}C em nível GIAO-mPW1PW91/3-21G.¹⁸

Os deslocamentos químicos calculados (δ_{calc}) não são valores absolutos, são calculados como as diferenças entre os tensores de blindagem magnética isotrópicas dos núcleos e os correspondentes átomos de referência tetrametilsilano (TMS).¹⁹

Assim, os deslocamentos químicos escalonados (δ_{esc}) para ^{13}C são então obtidos de acordo com o protocolo publicado por Costa *et al.* Desta maneira a equação ($\delta_{\text{esc}} = 1,14 \cdot \delta_{\text{calc}} - 4,7$)¹² deverá ser utilizada neste estudo para deslocamento químico escalonado, para fazer a diferenciação dos regioisômeros dos triterpenos.

De maneira a validar as correlações lineares entre os deslocamentos químicos calculados e experimentais foram realizadas análises estatísticas dos resultados obtidos. Assim, de forma a observar a exatidão e a precisão das correlações,

foram calculados, a partir dos deslocamentos químicos calculados e experimentais, os seguintes descritores: desvio médio absoluto (MAD): e o valor quadrático médio (RMS):¹⁹, onde n é o número total de δ s e δ_{exp} é o δ experimental.

3. Resultados e Discussão

De maneira a testar a aplicação do fator de escalonamento conforme protocolo Costa *et al.*¹⁴ a problemas relacionados à estereoquímica (regioisômeros) investigou-se a sua capacidade em diferenciar triterpenos pentacíclicos regioisômeros (figura 1). Assim os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C das moléculas de α -amirina, β -amirina, glutinol, figura 2, e acetato de α -amirina, acetato de β -amirina e acetato de glutinol, figura 3, foram calculados e escalonados.

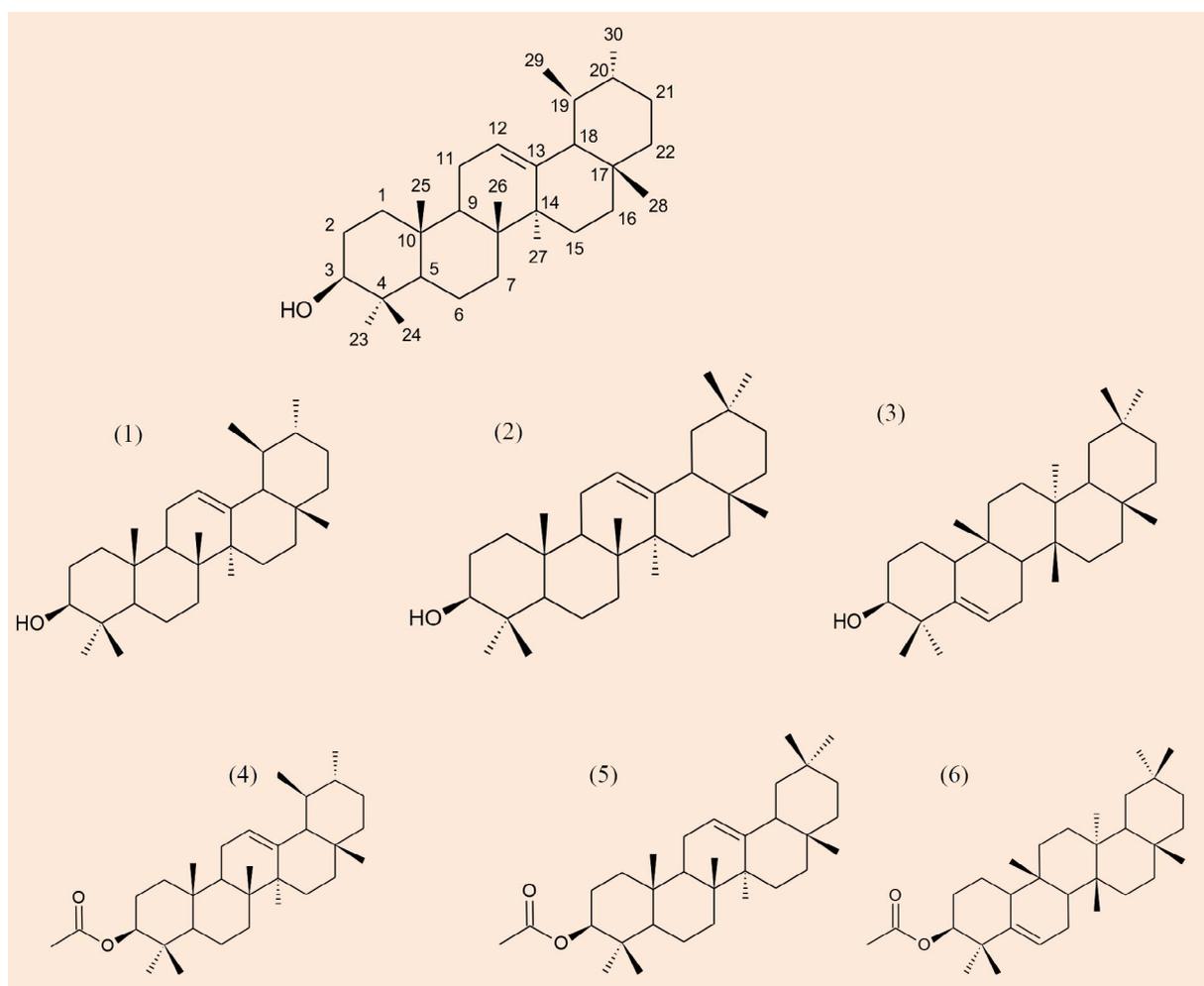


Figura 1. Representações estruturais dos triterpenos pentacíclicos utilizados para teste do protocolo. (1): α -amirina; (2): β -amirina; (3): glutinol; (4): acetato de α -amirina; (5): acetato de β -amirina; (6): acetato de glutinol

As moléculas foram separadas pela sua regioisômeria em dois grupos: (1): α -amirina; (2): β -amirina; (3): glutinol, (figura 2) e as moléculas (4): acetato de α -amirina; (5): acetato de β -amirina e (6): acetato de glutinol, (figura 3). Apresentamos a seguir para cada diastereoisômero os resultados referentes a esta análise.

A análise conformacional das moléculas selecionadas de triterpenos, usando o método Monte Carlo (MC) limitou-se a selecionar no máximo 100 estruturas. As moléculas foram submetidas a cálculos de mecânica molecular utilizando o campo de forças da Merck (MMFF, do inglês *Merck Molecular Force Field*) no programa spartan'08,¹⁷ considerando um mínimo de energia de 10 kcal mol⁻¹. As conformações mais significativas das moléculas de triterpenos foram salvas, essas são responsáveis por mais de 99,99 % da população total de Boltzmann. Esses confôrmeros mais significativos das moléculas de triterpenos selecionados são demonstrados nas tabelas 1 e 2, para os três primeiros regioisômeros (1-3) e para os outros três regioisômeros (4-6), respectivamente. Esses confôrmeros mais significativos que range entre 0,0-5,0 kcal mol⁻¹ são selecionados segundo cálculos de energia de minimização, usando a metodologia DFT em nível de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G.

O cálculo de frequência, no mesmo nível de teoria confirma a otimização de geometria, a natureza dos pontos estacionários como de mínimos (sem frequências imaginárias). Assim foram selecionados os confôrmeros com base nas energias livres de Gibbs, calculadas a 298K e 1 atm na etapa de cálculo das frequências vibracionais. Nessa etapa, foram selecionados então os três confôrmeros mais significativos que apresentassem energia relativa de até 3 kcal. mol⁻¹. As geometrias otimizadas dos confôrmeros remanescentes foram utilizadas para a realização de cálculos dos tensores de proteção magnética isotrópica (σ) de RMN de ¹³C. Todos os cálculos de otimização de geometria, frequência vibracional e tensores de proteção magnética isotrópica utilizaram o funcional híbrido mPW1PW91 que, em estudo publicado por Costa e colaboradores,¹⁴ se mostrou o mais adequado para prever deslocamentos químicos de ¹³C.²⁰ Calculado o tensor de blindagem magnética isotrópica para o núcleo de interesse, esse foi transformado em deslocamento químico calculado, pela diferença

para com o tensor calculado para a molécula de referência (tetrametilsilano, TMS) e da molécula calculado. Agora com os deslocamentos químicos calculados de todas as moléculas, finalmente, os deslocamentos químicos de RMN de ¹³C foram escalonados de acordo com protocolo Costa et. al.¹⁴ Na tabela 3 o os três primeiros regioisômeros (1-3) e os outros três regioisômeros (4-6), são demonstrados os deslocamentos químicos calculados (δ_{calc}), escalonados (δ_{escal}) e experimental (δ_{exp}) das moléculas e os dados de comparação estatísticos MAD e RMS.

As figuras 2 e 3 mostram os três confôrmeros mais significativos das moléculas de triterpenos de acordo com a geometria de otimização usando a metodologia DFT em nível de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G (d).

Devido à rigidez do sistema tricíclico, o programa Spartan¹⁷ selecionou somente 3 confôrmeros para os diastereoisômeros α -amirina, β -amirina e glutinol, sendo eles rotâmeros do agrupamento hidroxila e nas moléculas acetato de α -amirina, acetato de β -amirina e acetato de glutinol, selecionou apenas 1 confôrmero para cada diastereoisômero, ver figuras de 2-3.

Os resultados mostraram que o nível de teoria mPW1PW91/3-21G//PM7 conseguiu reproduzir os dados experimentais com pequenos erros. Após a aplicação do fator de escalonamento, os erros MAD e RMS se tornaram significativamente menores (quase 50 % para todas as moléculas).

No que tange à diferenciação dos regioisômeros, uma breve inspeção nas tabelas, percebe-se que os deslocamentos químicos escalonados reproduziram com grande acurácia as diferenças experimentais mais significativas entre moléculas. Nas moléculas α -amirina (1), β -amirina (2) e glutinol (3), conseguiu diferenciar os carbonos 5, 6, 12, 13, 29 e 30. Enquanto nas moléculas acetato de α -amirina (4), acetato de β -amirina (5) e acetato de glutinila (6) conseguiu diferenciar os carbonos 5, 6, 12, 13, 29 e 30.

Assim o protocolo de cálculo foi capaz de diferenciar os triterpenos pentacíclicos foco do estudo.

Isso significa que níveis baixos de teoria podem ser usados para cancelar erros sistemáticos. Assim, a validação do protocolo ao cálculo dos deslocamentos químicos de RMN de ¹³C de triterpenos pentacíclicos foi comprovada.

Tabela 1. DFT, parâmetro termoquímico e população de DFT para as conformações mais significativas das moléculas regioisômeras de α -amirina (1), β -amirina (2) e glutinol (3)

Confômeros	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a			Bolt. Dist.(%) ^b			ΔE (kcal mol ⁻¹) ^c			Bolt. Dist.(%) ^d			ΔE (kcal mol ⁻¹) ^e			Bolt. Dist.(%) ^f			ΔG (kcal mol ⁻¹) ^g			Bolt. Dist.(%) ^h		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	0	0	0	51,6	51,6	94,7	0	0	0	55,9	56,4	70,6	0	0	0	37,1	39,1	55,8	0	0	0	46	54,9	62,7
2	0,39	0,39	2,07	26,6	26,6	2,9	0,35	0,48	0,7	26,1	24,9	21,5	0,04	0,04	0,3	34,2	36	32,1	0,48	0,48	0,52	35,2	22,6	23,7
3	0,51	0,51	2,25	21,8	21,8	2,1	1,02	0,65	1,34	18	18,7	7,3	0,14	0,24	0,82	28,6	24,9	12,1	0,14	0,48	0,83	18,8	22,5	13,6
4	6,61	6,78	3,91	0	0	1	-	-	3,45	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	6,95	7,16	4,47	0	0	1	-	-	3,52	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	6,99	8,82	4,52	0	0	0	-	-	4,34	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	7,35	8,91	4,83	0	0	0	-	-	4,45	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	7,46	9,31	6,89	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	8,42	9,33	7,07	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	8,82	9,83	8,73	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	8,83	-	9	0	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	9,28	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	9,33	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Energia relativa MMFF dos confômeros obtida a partir da análise de Monte Carlo. ^b Distribuição populacional de Boltzmann da energia relativa MMFF dos confômeros. ^c Energia relativa de ponto único em nível B3LYP/6-31G(d) dos confômeros obtida a partir da análise de Monte Carlo. ^d Distribuição populacional de Boltzmann da energia relativa de ponto único em nível B3LYP/6-31G(d) dos confômeros. ^e Energia relativa mínima em PM7 dos confômeros. ^f Distribuição populacional de Boltzmann da energia relativa mínima em PM7 dos confômeros. ^g Soma da energia relativa eletrônica e livre em PM7 dos confômeros. ^h Distribuição populacional de Boltzmann calculada em PM7 a partir dos valores ΔG dos confômeros

Tabela 2. DFT, parâmetro termoquímico e população de DFT para as conformações mais significativas das moléculas regioisômeras de acetato de α -amirina (4), acetato de β -amirina (5) e acetato de glutinol (6)

Confômeros	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a			Bolt. Dist.(%) ^b			ΔE (kcal mol ⁻¹) ^c			Bolt. Dist.(%) ^d			ΔE (kcal mol ⁻¹) ^e			Bolt. Dist.(%) ^f			ΔG (kcal mol ⁻¹) ^g			Bolt. Dist.(%) ^h		
	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6	4	5	6
1	0	0	0	100	100	100	0	0	0	100	100	100	0	0	0	100	100	100	0	0	0	100	100	100
2	5,5	5,52	5,88	0	0	0	4,95	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6,57	6,74	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	8,41	7,53	-	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	8,91	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	9,83	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a Energia relativa MMFF dos confômeros obtida a partir da análise de Monte Carlo. ^b Distribuição populacional de Boltzmann da energia relativa MMFF dos confômeros. ^c Energia relativa de ponto único em nível B3LYP/6-31G(d) dos confômeros obtida a partir da análise de Monte Carlo. ^d Distribuição populacional de Boltzmann da energia relativa de ponto único em nível B3LYP/6-31G(d) dos confômeros. ^e Energia relativa mínima em PM7 dos confômeros. ^f Distribuição populacional de Boltzmann da energia relativa mínima em PM7 dos confômeros. ^g Soma da energia relativa eletrônica e livre em PM7 dos confômeros. ^h Distribuição populacional de Boltzmann calculada em PM7 a partir dos valores ΔG dos confômeros

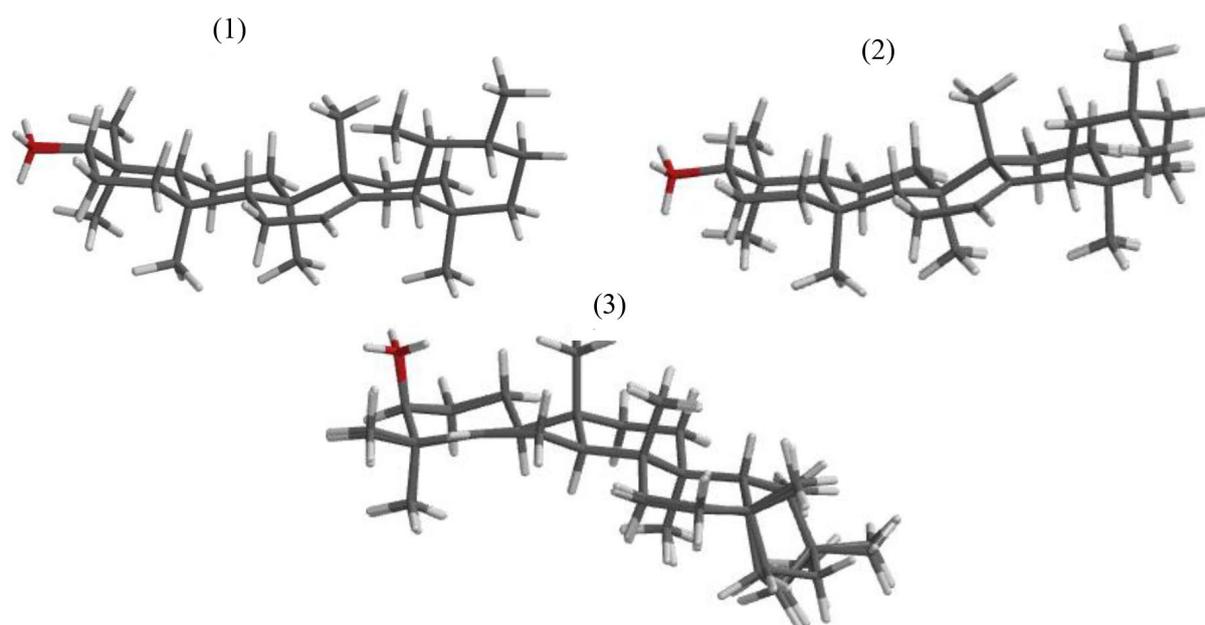


Figura 2. Modelo de superposição dos três confôrmeros de menor energia (rotâmeros em torno da ligação O-H) de acordo com os resultados em nível Monte Carlo - MMFF para a molécula de α -amirina (1), β -amirina (2) e glutinol (3)

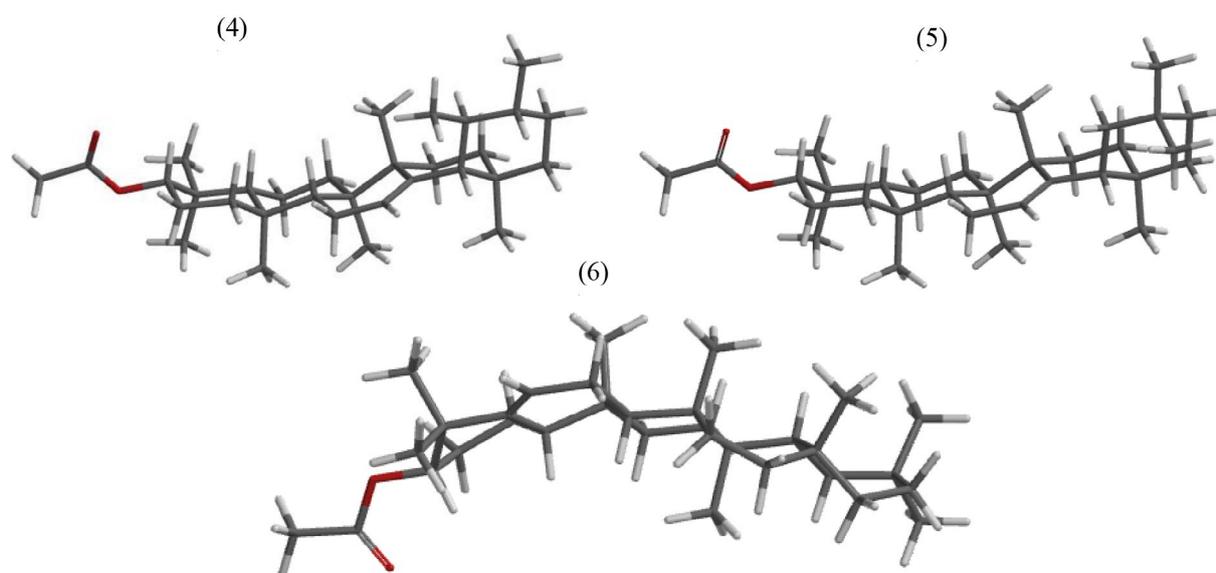


Figura 3. Estrutura do confôrmero de menor energia de acordo com os resultados em nível Monte Carlo - MMFF para a molécula de acetato de α -amirina (4), acetato de β -amirina (5) e acetato de glutinol (6)

Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados, escalonados e os obtidos experimentalmente (δ , em ppm) para as moléculas regioisômeras de α -amirina (1), β -amirina (2) e glutinol (3), e acetato de α -amirina (4), acetato de β -amirina (5) e acetato de glutinila (6)

Núcleo	α -amirina		β -amirina		Glutinol		acetato de α -amirina		acetato de β -amirina		acetato de glutinila	
	δ_{calc} (δ_{escal})	δ_{exp}^*										
C1	36,1 (36,5)	38,7	36,2 (36,6)	38,7	21,4 (19,7)	18,2	36,3 (36,6)	38,6	36,3 (36,6)	38,3	21,6 (19,9)	18,9
C2	29,6 (29,1)	28,7	29,7 (29,2)	27,2	28,8 (28,2)	27,8	25,1 (23,9)	23,8	25,2 (24,0)	22,3	26,5 (25,5)	25,5
C3	71,9 (77,3)	79,6	71,9 (77,3)	79,3	69,9 (75,0)	76,3	73,6 (79,2)	81,2	73,6 (79,2)	80,6	68,9 (73,8)	78,6
C4	39,0 (39,8)	38,7	39,0 (39,8)	38,5	39,5 (40,3)	40,8	37,6 (38,2)	37,9	37,7 (38,3)	37,2	38,5 (39,1)	39,1
C5	52,0 (54,6)	55,1	39,2 (40,0)	55,1	128,4 (141,7)	141,6	51,6 (54,2)	55,5	51,9 (54,5)	55,3	130,7 (144,3)	141,9
C6	22,2 (20,6)	18,4	22,2 (20,7)	18,6	113,2 (124,4)	122	22,4 (20,8)	18,5	22,3 (20,7)	18,7	111,1 (121,9)	120
C7	33,3 (33,2)	32,2	33,0 (33,0)	32,4	26,6 (25,6)	23,6	33,3 (33,3)	33,1	33,0 (32,9)	32,6	26,4 (25,4)	23,5
C8	38,7 (39,4)	40,7	38,7 (39,4)	39,8	43,7 (45,1)	47,4	38,7 (39,5)	40,2	38,6 (39,3)	39,9	47,4 (49,4)	47,3
C9	46,0 (47,7)	47,7	46,2 (48,0)	47,6	34,8 (35,0)	34,8	46,2 (48,0)	47,8	46,3 (48,1)	47,6	34,9 (35,1)	34,8
C10	36,1 (36,4)	36,6	36,0 (36,4)	36,9	48,7 (50,8)	49,6	35,6 (35,9)	37,0	35,7 (36,0)	36,9	48,4 (50,5)	49,8
C11	26,7(25,7)	23,3	27,0 (26,0)	23,6	34,7 (34,9)	36	26,7 (25,7)	23,6	27,0 (26,0)	23,5	35,0 (35,2)	36
C12	114,8 (126,2)	124,4	112,0 (123,0)	121,7	30,9 (30,6)	30,3	114,5 (125,8)	124,5	111,8 (122,7)	121,5	32,7 (32,5)	30,4
C13	128,1(141,3)	139,5	132,6 (146,5)	145,2	38,2 (38,9)	39,3	128,5 (141,8)	139,8	133,0 (147,0)	145,4	38,6 (39,3)	39,3
C14	39,6 (40,4)	42	39,2 (40,0)	41,7	37,9 (38,5)	37,8	39,5 (40,4)	42,4	39,2 (40,0)	41,8	36,1 (36,5)	37,8
C15	27,8 (26,9)	27,2	27,5 (26,6)	26,2	29,5 (28,9)	32,1	27,5 (26,7)	28,3	27,5 (26,6)	26,2	33,6 (33,6)	31,9
C16	28,7 (28,0)	26,6	27,5 (26,7)	26,1	36,9 (37,4)	35,1	28,6 (27,9)	26,8	27,6 (26,7)	26,2	35,7 (35,9)	35,1
C17	33,6 (33,6)	33,7	32,7 (32,6)	32,6	31,0 (30,7)	28,2	33,6 (33,6)	34,0	32,8 (32,7)	32,5	30,8 (30,4)	28,2
C18	54,9 (57,8)	59	45,5 (47,2)	47,2	43,1 (44,4)	43,0	54,8 (57,8)	59,3	45,5 (47,1)	47,3	41,2 (42,2)	43,1
C19	39,8 (40,7)	39,6	44,9 (46,5)	46,8	34,3 (34,4)	38,9	39,4 (40,2)	39,8	44,8 (46,4)	46,9	35,4 (35,7)	38,9
C20	38,1 (38,8)	39,6	30,9 (30,5)	31	27,9 (27,1)	30,3	38,1 (38,7)	39,8	30,7 (30,4)	31,2	28,7 (28,0)	30,1
C21	31,1 (30,7)	31,2	33,4 (33,4)	34,7	33,9 (34,0)	33,1	30,8 (30,4)	31,5	33,3 (33,2)	34,8	32,0 (31,8)	33,1
C22	39,6 (40,4)	41,5	36,0 (36,4)	37,1	35,4 (35,7)	34,6	39,4 (40,3)	41,7	36,0 (36,3)	37,1	38,1 (38,7)	34,6

Continua...

Continuação...

C23	29,6 (29,1)	28,1	18,9 (16,9)	15,4	28,4 (27,7)	28,9	27,6 (26,7)	28.3	20,1 (18,3)	16,8	26,1 (25,1)	29,1
C24	19,1 (17,1)	15,6	27,4 (26,5)	28	27,3 (26,5)	25,4	20,4 (18,5)	17.0	27,4 (26,5)	28,4	27,8 (27,0)	25
C25	20,2 (18,3)	15,6	20,3 (18,4)	15,4	21,7 (20,0)	16,2	20,0 (18,1)	16.0	20,0 (18,1)	15,7	19,1 (17,1)	16
C26	19,1 (17,0)	16,8	18,7 (16,6)	16,8	19,2 (17,2)	19,6	19,1 (17,1)	17.7	18,7 (16,6)	13,9	24,4 (23,1)	19,5
C27	25,2 (24,1)	23,2	27,6 (26,8)	25,9	22,3 (20,7)	18,4	25,3 (24,1)	23.4	27,8 (27,0)	25,9	21,7 (20,0)	18,4
C28	28,2 (27,5)	28,1	28,2 (27,4)	28,4	31,1 (30,7)	32,4	28,3(27,5)	29.1	28,0 (27,3)	23,4	30,5 (30,0)	32,4
C29	20,1 (18,2)	17,4	23,3 (21,8)	23,7	35,1 (35,3)	34,5	20,2 (18,4)	17.0	31,4 (31,1)	33,3	29,2 (28,6)	34,5
C30	22,8 (21,2)	21,4	31,4 (31,0)	33,8	32,3 (32,1)	32	22,8 (21,2)	21.6	23,3 (21,9)	21,2	32,8 (32,7)	32
C1'	-	-	-	-	-	-	152,8 (169,4)	171.5	152,7 (169,4)	170,8	21,3 (19,6)	21,2
C2'	-	-	-	-	-	-	21,3 (19,4)	21.5	21,3 (19,6)	21,2	152,6 (169,3)	170,9
MAD	2,65 (1,11)	-	2,97 (1,66)	-	2,51 (1,56)	-	3,10 (1,25)	-	3,10 (1,25)	-	3,25 (1,89)	-
RMS	3,75 (1,34)		4,73 (3,11)		3,78 (1,92)		4,93 (1,43)		4,93 (1,43)		4,99 (2,33)	

δ_{calc} = deslocamento químico calculado no nível de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G//PM7, δ_{escal} = deslocamento químico escalonado, δ_{exp}^* = deslocamento químico experimental. *Dados experimentais²²⁻²⁵

4. Conclusão

Com todo o exposto, pode-se concluir que o uso de deslocamentos químicos escalonados, obtidos em nível de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G//PM7, por meio da relação $\delta_{\text{esc}} = 1,14 \cdot \delta_{\text{cal}} - 4,71$ se mostra uma ferramenta eficaz e de baixo custo. Assim eles podem ser utilizados como uma alternativa para abordagens de maior exigência computacional, que são usualmente aplicados para a obtenção de cálculo de deslocamentos químicos de RMN de ¹³C.

Agradecimentos

Agradecemos pelo suporte financeiro à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás – FAPEG.

Referências Bibliográficas

- ¹ Chen, F.; Liu, C.-J.; Tschaplinski, T. J.; Zhao, N. Genomics of Secondary Metabolism in Populus : Interactions with Biotic and Abiotic Environments. *CRC. Critical. Plant Science* **2009**, *28*, 375. [[CrossRef](#)]
- ² Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Petrovick, P. R.; *Produtos de Origem Vegetal e o desenvolvimento de Medicamentos. Farmacognosia da planta ao medicamento*, UFRGS, Porto Alegre, 2004.
- ³ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds. *Journal of Chemical Education* **1996**, *73*, A174. [[CrossRef](#)]
- ⁴ Yong, Y.; Ahn, S.; Hwang, D.; Yoon, H.; Jo, G.; Kim, Y. H.; Kim, S. H.; Kohb, D.; Lim, H. ¹H and ¹³C NMR spectral assignments of 2'-hydroxychalcones. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2013**, *51*, 364. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Fingolo, C. E.; Santos, T. de S.; Vianna Filho, M. D. M.; Kaplan, M. A. C. Triterpene Esters: Natural Products from *Dorstenia arifolia* (Moraceae). *Molecules* **2013**, *18*, 4247. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Silva, F. C.; Duarte, L. P.; Vieira Filho, S. A. Celastráceas: Fontes de Triterpenos Pentacíclicos com Potencial Atividade Biológica. *Revista Virtual de Química*, **2014**, *6*, 1205. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Xu, F.; Huang, X.; Wu, H.; Wang, X. Beneficial health effects of lupenone triterpene: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2018**, *103*, 198. [[CrossRef](#)]
- ⁹ Günther, H. NMR Spectroscopy, Second Edition. Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry. *Wiley Sons* **1995**, *17*, 602.
- ¹⁰ Helgaker, B. T.; Jaszunski, M.; Ruud, K. Ab initio calculation of the NMR shielding and indirect spin-spin coupling constants of fluoroethylene. *Molecular Physics* **1997**, *91*, 881. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Bifulco, G.; Dambrosio, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods. *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 3744. [[CrossRef](#)]
- ¹² Siehl, H-U. The interplay between experiment and theory: computational NMR spectroscopy of carbocations. *Advance in Physical Organic Chemistry*, **2008**, *42*, 125. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Gauss J.; *Modern Methods and Algorithms of quantum chemistry: Molecular properties*, NIC Series: New York, 2000.
- ¹⁴ Costa, F. L. P.; Giacomello, T. F.; Rocha, R. A. de M.; Neto, A. M. de J. C.; Mota, G. V. da S. Very Fast and Surprisingly Accurate GIAO-mPW1PW91/3-21G//PM7 Scaling Factor for ¹³C NMR Chemical Shifts Calculation. *Advanced Science, Engineering and Medicine* **2017**, *9*, 1. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Halgren, T. A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF. *Journal of Computational Chemistry* **1996**, *17*, 490. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ ACD/Structure Elucidator - ChemSketch. 2015. [[Link](#)]
- ¹⁷ Wavefunction - Spartan 08, 2008. [[Link](#)]
- ¹⁸ Costa, F. L. P.; De Albuquerque, A. C. F.; Borges, R. M.; Dos Santos Junior, F. M.; De Amorim, M. B. High Cost-Effectiveness Ratio: GIAO-MPW1PW91/6-31G(d)//MPW1PW91/6-31G(d) Scaling Factor for ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts Calculation. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* **2014**, *11*, 219. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Costa, F. L. P.; De Amorin, M. B. GIAO-B3LYP low computational cost scaling factor for ¹³C NMR chemical shifts calculation. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience* **2011**, *8*, 1166. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Costa, F. L. P.; Gomes, P. F.; Silva, A. K.; Lião, L. M. Conformational Analysis, Experimental and GIAO-DFT ¹³C NMR Chemical Shift Calculation on 2'-Hydroxy-3,4,5-trimethoxy-chalcone. *Journal Brazilian Chemical Societ* **2017**, *28*, 2130. [[CrossRef](#)]

- ²¹ Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. Computational Prediction of ¹H and ¹³C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. *Chemical Reviews* **2012**, *112*, 1839. [[CrossRef](#)]
- ²² Hernandez, L.; Palazon, J.; Navarro-Oca, A. The Pentacyclic Triterpenes α , β amyrins: A Review of Sources and Biological Activities. In *Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health* **2012**, *2*, 102. [[CrossRef](#)]
- ²³ Siems, K.; Jas, G.; Arriaga-ginerb, F.J.; Wollenweber, E. On the Chemical Nature of Epicuticular Waxes in Some Succulent Kalanchoe and Senecio Species. *znaturforsch* **1995**, *50*, 451. [[Link](#)]
- ²⁴ Okoye, N. N.; Ajaghaku, D. L.; Okeke, H. N.; Ilodigwe, E. E.; Nworu, C. S.; Okoye, F. B. beta-Amyrin and alpha-amyrin acetate isolated from the stem bark of *Alstonia boonei* display profound anti-inflammatory activity. *Journal Pharmaceutical Biology*, **2014**, *52*, 1478. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Rasoanaivo, L. H.; Wadouachi, A.; Andriamampianina, T. T.; Andriamalala, S. G.; Razafindrakoto E. J. B.; Raharisololalao, A.; Randimbivololona F. Triterpenes and steroids from the stem bark of *Gambeya boiviniana* Pierre. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **2014**, *3*, 68. [[Link](#)]