

Fatores de Escalonamento de Δ de RMN de ^{13}C : Comparação de Diferentes Funcionais Híbridos e Conjuntos de Funções de Base

Scaling Factors for Δ of ^{13}C NMR: Comparison of Different Hybrid Functionals and Basis Set

Fábio L. P. Costa, Gunar V. S. Mota, Marcelo Siqueira & Antônio M. J. C. Neto

Este estudo avaliou a eficácia da abordagem GIAO com a Teoria do Funcional da Densidade Híbrida para prever deslocamentos químicos de compostos orgânicos. Usando 10 funcionais e 3 conjuntos de bases diferentes, o funcional HSEH1PBE se destacou com os menores erros RMS. A base 6-31G* (B2) foi recomendada para um equilíbrio ideal entre custo computacional e precisão na reprodução dos dados experimentais. A validação dos fatores de escalonamento com a molécula de loliolida confirmou o desempenho superior do funcional HSEH1PBE, exceto para a base 3-21G (B1). Assim, o nível GIAO-HSEH1PBE/6-31G* foi mais eficaz para prever deslocamentos de ^{13}C em compostos orgânicos.

Palavras-chave: *GIAO- HSEH1PBE /6-31G*//PBE0/3-21G; RMN.*

This study evaluated the effectiveness of the GIAO approach with Hybrid Density Functional Theory in predicting chemical shifts of organic compounds. Using 10 functionals and 3 different basis sets, the HSEH1PBE functional performed the best with the lowest RMS errors. The 6-31G* basis set (B2) was recommended for an optimal balance between computational cost and accuracy in reproducing experimental data. Validation of the shielding factors with loliolide confirmed the superior performance of the HSEH1PBE functional, except for the 3-21G basis (B1). It is concluded that HSEH1PBE/B2 basis is the most effective choice for predicting ^{13}C shifts in organic compounds.

Keywords: *GIAO- HSEH1PBE/6-31G*//PBE0/3-21G; NMR.*

Introdução

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é muito útil para determinar estruturas tridimensionais de moléculas complexas e isto requer uma vasta experiência profissional, mesmo com técnicas modernas de RMN.¹ Para a abordagem teórica do estudo dos espectros de RMN de moléculas orgânicas, foram desenvolvidos protocolos computacionais para calcular os parâmetros de RMN, principalmente os deslocamentos químicos (δ) de ^{13}C e ^1H . A maioria dos cálculos é efetuada para moléculas isoladas sem ter em conta os efeitos do solvente.¹ Apesar das aproximações, a abordagem GIAO-HDFT (*gauge-including atomic orbital - hybrid density functional theory*) tem sido utilizada com sucesso para determinar os δ .¹ O nosso grupo de investigação utilizou funcionais híbridos com equações empíricas para determinar δ com tetrametilsilano (TMS) como referência.² Mostrou-se que, mesmo com baixos níveis de teoria que requerem recursos computacionais mínimos, as regressões lineares podem minimizar os erros na reprodução e previsão de dados experimentais.¹ Recentemente, confirmamos a capacidade dos níveis de teoria GIAO-mPW1PW91/3-21G/PM7 e GIAO-mPW1PW91/3-21G//mPW1PW91/3-21G para atingir uma elevada relação custo-eficácia.^{3,4}

O principal objetivo deste trabalho apontar o nível de teoria (funcional/conjunto de funções de base) com o melhor custo-benefício no que tange à reprodução e previsão dos dados experimentais de δ de ^{13}C de um conjunto de 22 pequenos compostos orgânicos (27 diferentes deslocamentos químicos)⁵ serão utilizados para gerar todos os fatores de escalonamento. Além disto, comparar e avaliar 10 funcionais DFT híbridos diferentes para reproduzir o ^{13}C NMR δ da (-)-loliolida (Figura 1).⁶ Esta molécula representa adequadamente a estrutura básica do terpeno com liberdade conformacional, anéis não aromáticos e atividade ótica. A loliolida também contém um núcleo de benzofurano comum a muitos produtos naturais com propriedades medicinais.⁵

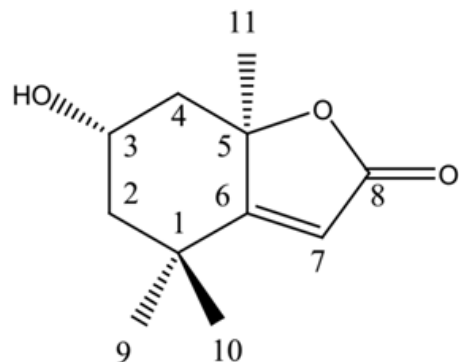


Figura 1. Fórmula estrutural da molécula de loliolida.

Metodologia

O conjunto de pequenas moléculas e a loliolida foram submetidas a uma análise conformacional utilizando o Spartan'08 e o método de Monte Carlo com o campo de forças MMFF. Foi selecionada a conformação de mais baixa energia e a minimização da energia confirmou a geometria otimizada como um mínimo local. Os cálculos de frequência vibracional forneceram valores de energia livre a 1 atm e 298 K. O pacote de programas Gaussian16 foi utilizado para todos os cálculos DFT.⁷ As otimizações de geometria utilizaram o nível BPE0/3-21G e critérios de otimização rigorosos (*verytight*). Os deslocamentos químicos de RMN foram calculados com os seguintes funcionais DFT híbridos: PBE0 (FI), HSEH1PBE (FII), mPW1PW91 (FIII), B3PW91 (FIV), B3LYP (FV), X3LYP (FVI), BHANDHLYP (FVII), CAM-B3LYP (FVIII), ω B97X-D (FIX) e MPW1K (FX). Cada um foi utilizado com 3 conjuntos de bases: 3-21G (B1), 6-31G(d) (B2) e 6-31+G(d,p) (B3), gerando assim 30 fatores de deslocamentos diferentes. Os cálculos de RMN GIAO utilizaram o TMS como referência. Após os cálculos de RMN de ^{13}C , para cada um dos 30 níveis, o conjunto das pequenas moléculas gerou 27 deslocamentos químicos e a molécula de loliolida 11 deslocamentos químicos diferentes, sempre no vácuo, ou seja, os efeitos do solvente foram negligenciados.

Resultado e Discussão

Os valores mais baixos do desvio médio absoluto (MAD) e do desvio médio quadrático (RMSD) indicam um melhor desempenho do escalonamento de deslocamentos químicos GIAO-HDFT.¹ A otimização da geometria e os cálculos vibracionais utilizaram o PBE0/3-21G, enquanto os cálculos GIAO foram efetuados com os funcionais I-X e os conjuntos de bases B1-B3.

As Tabelas 1-3 apresentam os deslocamentos químicos experimentais e teóricos em ppm antes da regressão linear para as moléculas geradoras.

Tabela 1. Valores de MAD e RMS calculados e escalonados para as 22moléculas usando a B1.

Funcionais	MAD _{calc}	RMS _{cal}	MAD _{scal}	RMS _{scal}
PBE1PBE	6,55	8,95	4,52	6,18
MPW1PW91	6,51	8,88	4,56	6,20
B3PW91	7,18	9,50	4,43	6,15
B3LYP	7,77	10,10	4,55	6,18
MPW1K	5,59	7,74	5,17	7,16
X3LYP	7,49	9,83	4,58	6,19
ω -B97XD	5,87	8,09	4,95	6,75
HSEH1PBE	6,52	8,86	4,47	6,13
BHandHLYP	6,34	8,45	5,70	8,10
CAM-B3LYP	6,24	8,43	5,01	6,98

Tabela 2. Valores de MAD e RMS calculados e escalonados para as 22moléculas usando a B2.

Funcionais	MAD _{calc}	RMS _{cal}	MAD _{scal}	RMS _{scal}
PBE1PBE	3,99	5,32	3,79	4,99
MPW1PW91	4,07	5,42	3,87	5,09
B3PW91	4,24	5,75	3,99	5,10
B3LYP	5,17	6,86	4,37	5,61
MPW1K	4,87	6,36	3,92	5,91
X3LYP	5,03	6,70	4,33	5,60
ω -B97XD	6,86	8,24	3,93	5,95
HSEH1PBE	4,02	5,35	3,80	4,96
BHandHLYP	4,70	7,36	4,86	7,21
CAM-B3LYP	4,39	6,52	4,24	6,38

Tabela 3. Valores de MAD e RMS calculados e escalonados para as 22moléculas usando a B3.

Funcionais	MAD _{calc}	RMS _{cal}	MAD _{scal}	RMS _{scal}
PBE1PBE	3,34	4,45	3,46	4,42
MPW1PW91	3,43	4,53	3,54	4,51
B3PW91	3,54	4,67	3,72	4,63
B3LYP	3,90	5,32	4,10	5,14
MPW1K	3,71	5,87	3,44	5,15
X3LYP	5,17	6,46	4,03	5,10
ω -B97XD	3,72	5,59	3,66	5,41
HSEH1PBE	3,35	4,44	3,48	4,41
BHandHLYP	3,99	7,05	4,21	6,36
CAM-B3LYP	3,88	6,13	3,89	5,72

Paras as 22 moléculas observou-se, como esperado, que na medida em que o conjunto de funções foi aumentado, isto é, de B1 a B3, os deslocamentos químicos calculados apresentaram menores erros de MAD e RMS. Um resultado interessante é que quando se trata dos erros de RMS para os deslocamentos químicos escalonados não foram observadas melhoras significativas partindo-se de B2 a B3. Este valor na média foi de apenas 0,50 ppm, que para carbono não é tão significante. O funcional HSEH1PBE apresentou o menor erro de RMS em todos os conjuntos de função de base com o erro médio de 5,16 ppm, seguido pelos funcionais PBE1PBE com o erro médio de 5,20 ppm, mPW1PW91 5,27 ppm e B3PW91 5,29 ppm.

As Tabelas 4-6 apresentam os desvios experimentais e teóricos em ppm antes da regressão linear para a molécula de lolilida.

Para a molécula teste, a lolilida o desempenho dos fatores de escalonamento foi melhor em todos os níveis. O funcional HSEH1PBE apresentou o menor erro de RMS em todos os conjuntos de função de base, exceto para B1, com o erro médio de 3,70 ppm, seguido pelos funcionais B3PW91 3,84 ppm, mPW1PW91 3,95 ppm e PBE1PBE com o erro médio de 4,01 ppm.

Assim, devido ao melhor custo-benefício recomenda-se utilizar B2 com o funcional HSEH1PBE cuja equação de escalonamento seria: $\delta_{scal} = \delta_{calc} * 1,015 + 0,3$ (TMS=192,8 ppm), onde δ_{scal} é o δ escalonado e δ_{calc} o δ calculado.

Tabela 4. Valores de MAD e RMS calculados e escalonados para a loliolida usando B1.

Funcionais	MAD _{calc}	RMS _{calc}	MAD _{scal}	RMS _{scal}
PBE1PBE	6,19	8,92	3,82	5,12
MPW1PW91	6,12	8,75	3,81	5,04
B3PW91	6,31	8,99	3,58	4,68
B3LYP	6,38	9,06	3,32	4,20
MPW1K	5,73	7,86	4,80	6,36
X3LYP	6,28	8,92	3,37	4,26
ω -B97XD	5,63	7,80	3,89	5,25
HSEH1PBE	6,09	8,67	3,63	4,38
BHandHLYP	5,62	7,62	4,51	6,13
CAM-B3LYP	6,46	8,38	4,69	5,64

Tabela 5. Valores de MAD e RMS calculados e escalonados para a loliolida usando B2.

Funcionais	MAD _{calc}	RMS _{calc}	MAD _{scal}	RMS _{scal}
PBE1PBE	3,54	4,43	2,96	3,45
MPW1PW91	3,50	4,30	2,90	3,36
B3PW91	3,66	4,50	2,77	3,27
B3LYP	3,85	4,78	2,67	3,35
MPW1K	3,80	4,66	5,79	6,55
X3LYP	3,37	4,34	4,58	5,50
ω -B97XD	6,81	7,60	3,16	3,55
HSEH1PBE	3,48	4,26	2,81	3,22
BHandHLYP	4,05	4,48	4,34	4,80
CAM-B3LYP	3,18	3,84	3,13	3,48

Tabela 6. Valores de MAD e RMS calculados e escalonados para a loliolida usando B3.

Funcionais	MAD _{calc}	RMS _{calc}	MAD _{scal}	RMS _{scal}
PBE1PBE	2,66	3,24	2,87	3,45
MPW1PW91	2,68	3,27	2,86	3,44
B3PW91	2,82	3,54	2,73	3,58
B3LYP	2,78	3,74	2,96	4,07
MPW1K	2,18	2,76	3,33	3,74
X3LYP	3,58	4,18	2,94	4,00
ω -B97XD	2,41	2,90	3,06	3,41
HSEH1PBE	2,63	3,26	2,79	3,38
BHandHLYP	2,46	3,11	3,73	4,03
CAM-B3LYP	2,04	2,73	2,95	3,39

Considerações Finais

A análise estatística identificou os funcionais com melhor desempenho para correlacionar o δ experimental e calculado. O conjunto de bases 3-21G foi adequado para a otimização da geometria. Os melhores resultados foram obtidos com os funcionais foram HSEH1PBE (com ligeira vantagem), PBE1PBE, mPW1PW91 e B3PW91 tanto para o conjunto de moléculas usados para gerar os fatores de deslocamento quanto para a loliolida. Após o escalonamento da regressão linear, todos os níveis reproduziram os dados experimentais de forma semelhante. No entanto, o 6-31G(d) apresentou a melhor relação custo-eficácia. Esta abordagem poderia ser alargada a mais moléculas para gerar fatores de escalonamento universais para compostos orgânicos. Os resultados podem ajudar na atribuição de espectros de RMN e motivar outros cálculos de δ de RMN de ^{13}C .

Referências

- COSTA, F. L. P.; DE ALBUQUERQUE, A. C. F.; FIOROT, R. G.; LIÃO L. M.; MARTORANO, L. H.; MOTA, G. V. S.; VALVERDE, A. L.; CARNEIRO, J. W. M.; dos S. Jr., F. M.; J. Org. Chem. Front. **2021**, 8, 2019.
- COSTA, F. L. P.; DE AMORIM, M. B. J. Comput. Theor. Nanosci. **2011**, 8, 1166.

3. COSTA, F.L.P, GIACOMELLO, T.F., ROCHA, R. A. M., NETO, A. M. J. C. and MOTA, G. V. S. *Adv Sci Eng Med.* **2017**, 9, 254.
4. GIACOMELLO, T. F., ROCHA, R. A. M., NETO, A. M. J. C., MOTA, G. V. S. *Adv Sci Eng Med.* **2017**, 9, 640.
5. NETO, A. M. J. C., COSTA, F. L. P. and GUNAR V. S. Mota. J. *Comput. Theor. Nanosci.* **2017**, 14, 2422.
6. KHANAM, H and Shamsuzzaan. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 483.
7. GAUSSIAN 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; et al. GAUSSIAN, Inc., Wallingford CT, **2016**.

Fábio L. P. Costa^{*1}, Gunar V. S. Mota², Marcelo Siqueira³ & Antônio M. J. C. Neto²

¹Universidade Federal de Jataí (UFJ)

²Universidade Federal do Pará (UFPA).

³Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)

*E-mail: flpcosta@ufj.edu.br