



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - REGIONAL JATAÍ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE

SARA SÂMITHA SOUZA

PROTOCOLOS DE CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS
DE ^{13}C EM NÍVEIS HDFT COM CONJUNTOS DE FUNÇÕES DE
BASE DUPLO ZETA APLICADOS A PRODUTOS NATURAIS

Jataí-GO
2019

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES 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 nº 9610/98, 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.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ Dissertação ☐ Tese

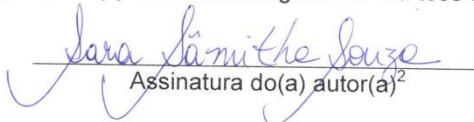
2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: *Lara Samitha Souza*
Título do trabalho: *Protocolos de cálculos de deslocamentos químicos de ¹³C em níveis HDFT com conjuntos de funções de base duplo zeta aplicados a produtos naturais.*

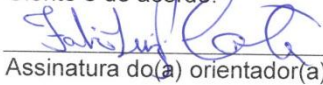
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 07 / 01 / 2020

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados 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.

² A assinatura deve ser escaneada.

SARA SÂMITHA SOUZA

**PROTOCOLOS DE CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C EM
NÍVEIS HDFT COM CONJUNTOS DE FUNÇÕES DE BASE DUPLO ZETA
APLICADOS A PRODUTOS NATURAIS**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Saúde, da Universidade Federal de
Goiás - Regional Jataí, para obtenção do título de
mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Luiz Paranhos
Costa

**Jataí-GO
2019**

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

Souza, Sara Sâmitha
PROTOCOLOS DE CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS
QUÍMICOS DE ^{13}C EM NÍVEIS HDFT COM CONJUNTOS DE
FUNÇÕES DE BASE DUPLO ZETA APLICADOS A PRODUTOS
NATURAIS [manuscrito] / Sara Sâmitha Souza. - 2019.
78 f.

Orientador: Prof. Fabio Luiz Paranhos Costa.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Unidade
Acadêmica Especial de Ciências Exatas e Tecnológicas, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Jataí, 2019.
Bibliografia. Apêndice.
Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, lista de figuras, lista de
tabelas.

1. RMN. 2. funcionais híbridos. 3. GIAO-HDFT. 4. fator de
escalonamento. I. Luiz Paranhos Costa, Fabio, orient. II. Título.

CDU 54



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO - REGIONAL JATAÍ

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº 11 da sessão de Defesa de Dissertação de SARA SÂMITHA SOUZA, que confere o título de Mestra em **Ciências Aplicadas à Saúde**.

No dia seis de dezembro de dois mil e dezenove, a partir das 14h00 horas, no **Auditório** do Prédio da Pós-graduação da Universidade Federal de Goiás, Regional Jataí, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada "PROTÓCOLOS DE CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE ^{13}C EM NÍVEIS HDFT COM CONJUNTOS DE FUNÇÕES DE BASE DUPLO ZETA APLICADOS A PRODUTOS NATURAIS". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor FABIO LUIZ PARANHOS COSTA (REJ/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor CARLOS CÉZAR DA SILVA (IFG), membro titular externo; Professora Doutora LILIANE NEBO (REJ/UFG), membro titular interno. Durante a arguição os membros da banca **não 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 a candidata **aprovada** 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 seis de dezembro de dois mil e dezenove.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Fábio Luiz Paranhos Costa, Professor do Magistério Superior**, em 06/12/2019, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Liliane Nebo, Professora do Magistério Superior**, em 06/12/2019, às 15:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS CÉZAR DA SILVA, Usuário Externo**, em 06/12/2019, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



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 **1036093** e o código CRC **866515D9**.

***À minha mãe Sueli por ser essa mulher guerreira que sempre conduziu seus filhos ao
melhor caminho.***

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fábio por ter aceito o convite para estar me orientando e por ter me dado todo o suporte necessário para o desenvolvimento e conclusão desse trabalho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciência Aplicadas à Saúde – PPGCAS, que de forma direta contribuíram para o meu crescimento e desenvolvimento durante o mestrado.

À Universidade Federal de Goiás – Regional Jataí e a CAPES por implantar e manter esse programa.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
1.1	Produtos naturais.....	24
1.2	Determinação estrutural	25
1.3	Ressonância Magnética Nuclear	26
1.4	Cálculos computacionais do deslocamento químico	29
1.5	Fatores de escalonamento com base em regressões lineares	32
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	36
2.1	Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	36
2.1.1	Funcionais híbridos	38
2.2	Aspectos teóricos do cálculo de deslocamento químico.....	41
2.2.1	O método GIAO	45
3	OBJETIVOS.....	48
3.1	Objetivo geral	48
3.2	Objetivos específicos	48
4	METODOLOGIA	49
4.1	Protocolo para o cálculo de deslocamento químico de ^{13}C	49
4.2	Validação estatística	50
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1	Desenvolvimento do protocolo de cálculo de deslocamento químico de ^{13}C ..	51
5.2	Aplicação dos protocolos a um problema real.....	66
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICE.....	67

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CC	<i>Coupled Cluster</i>
COSY	Correlation spectroscopy
CSGT	Continuous Set of Gauge Transformation
DFT	Teoria do Funcional de densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
GIAO	Orbitais Atômicos Incluindo o Gauge (Gauge Including Atomic Orbital)
HDFT	Funcional de densidade Híbrido (Hybrid Density Functional Theory)
HETCOR	Correlação Heteronuclear (<i>HETeronuclear</i> Correlation)
HF	Hartree-Fock
HF-DFT	Hartree Fock com funcionais de densidade híbridos (Hartree Fock with Hybrid Density Functional Theory)
HMBC	Experimento Hereronuclear de correlação de múltiplas ligações (Heteronuclear Multiple Bond Correlation experiment)
HMQC	Experimento Heteronuclear de múltipla correlação Quântica (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation experiment)
IGLO	Individual Gauge for Localized Orbital
IV	Infra Vermelho
LORG	Orbital Localizado/Origem local do Gauge (Localized Orbital/Local Origin Gauge)
MAD	Desvio Médio Absoluto (Mean Absolute Deviation)
MAE	Erro Médio Absoluto (Mean Absolute Error)
MP2	Møller-Plesset de segunda ordem
NOE	Efeito Nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Effect)

NOESY	Espectroscopy usando o Efeito Nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
ppm	parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMS	Valor Quadrático Médio (Root Mean Square)
TMS	Tetra-metil silano
UV	Ultra Violeta
δ	Deslocamento químico
σ	Tensores de blindagem magnética isotrópicas

FIGURAS

Figura 1 - Conjunto de moléculas orgânicas utilizadas na elaboração do protocolo.....	39
Figura 2 - Representação estrutural da molécula de –caulerpinol (a) e (-)-loliolida (b).....	40
Figura 3 - Regressão linear utilizando o funcional PBE1PBE e mPW1PW91, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.....	47
Figura 4 - Regressão linear utilizando o funcional B3PW91 e B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.....	47
Figura 5 - Regressão linear utilizando o funcional mPW1K e X3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.....	48
Figura 6 - Regressão linear utilizando o funcional WB97XD e HSEh1PBE, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.....	48
Figura 7 - Regressão linear utilizando o funcional BHandHLYP e WB97XD, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.....	48
Figura 8 - Regressão linear utilizando o funcional PBE1PBE e mPW1PW91, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).....	49
Figura 9 - Regressão linear utilizando o funcional B3PW91 e B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).....	49
Figura 10 - Regressão linear utilizando o funcional mPW1K e X3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).....	49
Figura 11 - Regressão linear utilizando o funcional WB97XD e HSEh1PBE, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).....	50
Figura 12 - Regressão linear utilizando o funcional BHandHLYP e CAM-B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).....	50
Figura 13 - Regressão linear utilizando o funcional PBE1PBE e mPW1PW91, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).....	50
Figura 14 - Regressão linear utilizando o funcional B3PW91 e B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).....	51

- Figura 15 - Regressão linear utilizando o funcional mPW1K e X3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p)..... 51
- Figura 16 - Regressão linear utilizando o funcional WB97XD e HSEh1PBE, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p)..... 51
- Figura 17 - Regressão linear utilizando o funcional BHandHLYP e CAM-B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p)..... 52

TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre os valores de σ e σ_{exp} , em ppm, dos núcleos de ^{13}C e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 1.....	41
Tabela 2 - Comparação entre os valores de σ e σ_{exp} , em ppm, dos núcleos de ^{13}C e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 2.....	42
Tabela 3 - Comparação entre os valores de σ e σ_{exp} , em ppm, dos núcleos de ^{13}C e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3.....	43
Tabela 4 - Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 1.....	44
Tabela 5 - Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 2.....	45
Tabela 6 - Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3.....	46
Tabela 7 - Coeficientes de correlação linear ($\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} \pm b$) para a base 1.....	52
Tabela 8 - Coeficientes de correlação linear ($\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} \pm b$) para a base 2.....	53
Tabela 9 - Coeficientes de correlação linear ($\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} \pm b$) para a base 3.....	53
Tabela 10 - Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 1.....	54
Tabela 11 - Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 2.....	55

Tabela 12 - Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3.....	56
Tabela 13 - Erros MAD e RMS em ppm para todos os níveis de teoria da molécula caulerpinol.....	57
Tabela 14 - Erros MAD e RMS em ppm para todos os níveis de teoria da molécula loliolida.....	58

RESUMO

A determinação estrutural de produtos naturais pode ser feita por meio de diferentes técnicas, porém a que mais se destaca é a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Por ser uma das ferramentas mais promissoras no campo da química computacional vários estudos testando sua aplicabilidade se tornaram evidentes nos últimos anos. Sendo assim, protocolos computacionais avançados foram desenvolvidos para o cálculo de RMN, principalmente de ^1H e ^{13}C , porém ainda vê-se na literatura casos de estruturas de produtos naturais erroneamente determinadas. Nesse sentido esse trabalho teve como objetivo gerar fatores de escalonamento que melhor se aplica na determinação estrutural de produtos naturais. Para isso, 22 pequenas moléculas, com deslocamentos químicos já obtidos experimentalmente, foram selecionadas e submetidas ao cálculo de RMN. Os deslocamentos químicos de ^{13}C foram calculados utilizando os funcionais PBE1PBE, mPW1PW91, B3PW91, B3LYP, mPW1K, X3LYP, WB97XD, HSEh1PBE, BHandHLYP e CAM-B3LYP, e os seguintes conjuntos de funções de base de qualidade duplo ζ : 3-21G, 6-31G(d) e 6-31+G(d,p). Para obtermos os fatores de escalonamento os valores de deslocamento químico calculado e experimentais foram submetidos a regressão linear. Afim de testar a aplicabilidade a problemas práticos esses fatores de escalonamento foram aplicados ao deslocamento químico de compostos naturais com interesse biológico e terapêutico: caulerpinol e loliolida. Pela análise estatística de MAD e RMS comprovamos a eficiência dos nossos protocolos sendo que o nível de teoria GIAO-HSEH1PBE/3-21G, 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.

Palavras-chave: RMN, funcionais híbridos, GIAO-HDFT, fator de escalonamento.

ABSTRACT

Structural determination of natural products could have been done by different techniques, but the most notable can be Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy. As one of the most promising tools concerning the field of computational chemistry, several studies testing its applicability have become evident in recent years. Regarding this, advanced computational protocols have been developed for the computation of NMR, mainly of ^1H and ^{13}C , but it can still be seen into the literature cases of wrongly determined natural product structures. According to this approach, this work aimed to generate scaling factors that best apply in the structural determination of natural products. Then, 22 small molecules, with chemical displacements already obtained experimentally, were selected and submitted to NMR calculation. The ^{13}C chemical offsets were calculated using the PBE1PBE, mPW1PW91, B3PW91, B3LYP, mPW1K, X3LYP, WB97XD, HSEh1PBE, BHandHLYP and CAM-B3LYP functionalities and the following dual ζ quality base function sets: 3-21G, 6-31G (d) and 6-31 + G (d, p). To obtain the scaling factors the calculated and experimental chemical displacement values were submitted to linear regression. In order to test the applicability to practical problems, these scaling factors were applied to the chemical shifts of natural compounds of biological and therapeutic interest: caulerpinol and loliolide. By statistical analysis of MAD and RMS we have proved the efficiency of our protocols and the GIAO-HSEH1PBE / 3-21G theory level, alongr with the use of the scaling factor, proves to be an effective and low cost tool as an alternative to approaches of computational requirement.

Keywords: NMR, hybrid functions, GIAO-HDFT, scaling factor.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Produtos naturais

Desde os primórdios da civilização as plantas são utilizadas pelo homem como paliativo no tratamento de doenças através da ingestão de ervas, preparado de chás e compressa de folhas (VIEGAS JR *et al.*, 2006). Sabia-se que várias espécies possuíam substâncias com efeitos benéficos, porém como não conheciam sua natureza foram chamadas de produtos naturais (VIZZOTO *et al.*, 2010).

Somente com o avanço da química no século XVIII que os pesquisadores conseguiram extrair, isolar e analisar as substâncias obtidas através das plantas (CSEKE *et al.*, 2006). Os produtos naturais produzidos pelos vegetais são moléculas complexas, encontradas em menor quantidade na natureza e originárias de vias metabólicas secundárias sendo então chamadas de metabólitos secundários (SPECIAN *et al.*, 2014).

Ao contrário do que se pensa, esses produtos secundários são essenciais para as plantas assim como os metabólitos primários (carboidratos, ácidos graxos, aminoácidos, proteínas e ácidos nucleicos), pois garantem a adaptação das mesmas em relação aos fatores bióticos e abióticos que estão expostas (REZENDE *et al.*, 2016). Atuam, por exemplo, como atrativos ou repelente de polinizadores, na defesa contra herbívoros, na proteção contra raios UV, como hormônios e na sinalização molecular (CHEN *et al.*, 2009).

Essas substâncias quando isoladas são chamadas de princípios ativos que são responsáveis pelos efeitos medicinais das plantas (REZENDE *et al.*, 2016). Uma diversidade de vegetais apresentam uso medicinal milenar que se propagou por gerações causando um grande impacto na cultura humana, sendo utilizados por séculos na elaboração de fármacos (SCHENKEL *et al.*, 2004). Os produtos naturais também são

utilizados para outras finalidades tais como para a produção de saborizantes, fragrâncias, inseticidas e corantes o que agrega a eles um alto valor do ponto de vista econômico (REZENDE *et al.*, 2016).

1.2 Determinação estrutural

A natureza oferece uma enorme, e ainda parcialmente explorada, variedade estrutural de pequenas moléculas, produtos naturais com potenciais aplicações nas áreas farmacêutica, alimentícia e tecnológica entre outras (CSEKE *et. al.*, 2006). É patente que 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 (ELIEL & WILEN, 1994). Assim, a busca por relações entre a sua estrutura e as suas propriedades é um passo fundamental, por exemplo, para o desenho racional de possíveis candidatos a novos fármacos.

A estrutura de uma molécula pode ser estabelecida pela investigação isolada de sua constituição, configuração e conformação, ou essas podem ser determinadas todas de uma vez (ELIEL & WILEN, 1994). Na caracterização de produtos naturais várias técnicas analíticas frequentemente são combinadas na sua elucidação estrutural, sobretudo na determinação de sua configuração relativa ou absoluta. Entre elas se destacam os métodos de espectroscopia de Ultra-violeta (UV), de Infra-vermelho (IV), de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), de Espectrometria de massas (EM), técnicas de cromatografia e de cristalografia de difração de raios X entre outras (STEFANI *et. al.*, 2007).

A cristalografia de Raios X é de longe a técnica mais poderosa para a determinação estrutural por meio da análise de seus cristais (AMBROSIO & FRANCHINI, 2017). Sua maior limitação se deve à necessidade de se trabalhar com

sistemas cristalinos, o que restringe a sua utilização a sistemas nesse estado físico. Assim, por exemplo, ela não é aplicável a dissoluções, a sistemas biológicos *in vivo*, a sistemas amorfos ou a gases. Na área de produtos naturais, infelizmente, nem sempre as amostras preenchem todos os requisitos necessários para uma boa análise por esta técnica.

Outra técnica muito poderosa é a de RMN, na qual é possível utilizar-se amostras tanto no estado líquido, que é aquele em que a maioria das análises de produtos naturais é feita, quanto nos estados sólido e gasoso (COSTA *et al.*, 2017). Embora normalmente seja aceito que os princípios para se determinar estruturas de moléculas orgânicas por meio de espectros consistem em combinar-se os métodos de RMN, IV, UV e de espectrometria de massas (STEFANI *et. al.*, 2007); a informação que se pode extrair de espectros de UV é limitado na sua capacidade de predição, e a espectroscopia de IV é útil principalmente para identificar a presença de grupos funcionais, muitos dos quais são também visíveis nos espectros de RMN de ^{13}C (BARBOSA, 2018). Assim, é comum utilizar-se as informações oriundas da espectrometria de massa e de espectroscopia de RMN combinadas.

Hoje, com os avanços da espectroscopia de RMN em 1D, 2D e 3D, ela é uma das técnicas mais poderosas utilizadas na determinação de estruturas de moléculas complexas tais como os produtos naturais.

1.3 Ressonância Magnética Nuclear

Os físicos Stern e Gerlach em 1922, em um trabalho pioneiro, observaram que um feixe de átomos quando submetido a um campo não homogêneo sofre um desvio conforme a orientação do momento magnético de seus elétrons. Em 1939, Rabi e colaboradores, imbuídos das ideias de Stern e Gerlach submeteram um feixe de moléculas de hidrogênio, primeiro, a um campo magnético não homogêneo e, depois, a um campo

homogêneo ao mesmo tempo em que aplicavam radiação de radiofrequência. Eles observaram que para certo valor de frequência bem definido, o feixe molecular absorvia energia e sofria desvio. Esta seria a primeira observação da RMN. Mas é somente em 1946 que surgiu a primeira publicação referente à observação do fenômeno de RMN, quando dois grupos de pesquisadores utilizando o núcleo de hidrogênio (RMN de ^1H), independentemente, buscando a medidas de momentos magnéticos, observaram sinais de absorção de radiofrequência da água (BLOCH *et al.*, 1946), e da parafina (PURCELL *et al.*, 1946). Por essa descoberta eles foram agraciados com o prêmio Nobel de Física do ano de 1952.

Embora a RMN seja uma técnica originariamente da física experimental, ela tem várias aplicações, não só na física, mas também na química, na biologia e na medicina. Na química e na biologia, a RMN tem sido um poderoso auxiliar para o estudo das estruturas de moléculas complexas, como polímeros, proteínas, etc.

Dois Prêmios Nobel de química foram concedidos a dois pesquisadores por desenvolvimentos na técnica de RMN: em 1991, a Richard Ernst, pelo desenvolvimento da técnica de pulso de RMN multidimensional, e em 2002, a Kurt Wüthrich, pelo desenvolvimento da metodologia de determinação estrutural de proteínas em solução. No ano de 2003, a descoberta da técnica de tomografia por RMN rendeu o Prêmio Nobel de medicina a dois pesquisadores, o químico Paul Lauterbur e o físico Peter Mansfield (BARBOSA, 2018).

Atualmente, é consenso que a técnica de RMN destaque-se como uma das mais poderosas ferramentas analíticas no estudo de aspectos estruturais e dinâmicos de moléculas orgânicas, em particular, é decisiva na determinação de estruturas tridimensionais de substâncias (COSTA *et al.*, 2017). É difícil de estimar 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 determinação do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (YONG, *et. al.*, 2013; SECO, *et. al.*, 2004). Não surpreendentemente, com o avanço da tecnologia e o desenvolvimento de novas técnicas de RMN, como por exemplo: COSY, NOESY, HETCOR, HMQC e HMBC, a sua utilização é cada vez maior (BARBOSA, 2018).

As informações mais importantes para a química orgânica estrutural são obtidas principalmente através de dois parâmetros da RMN, a constante de acoplamento spin-spin (J_{ij}) e o deslocamento químico (δ) (LINO & RAMALHO, 2018). É devido à alta sensibilidade desses parâmetros 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.

O δ é, talvez, o mais importante parâmetro na espectroscopia de RMN, sendo este associado à densidade eletrônica ao redor do núcleo. A sua magnitude depende da intensidade do campo magnético no espectrômetro uma vez que este deslocamento surge da interação dos núcleos com os elétrons da vizinhança. O deslocamento químico é medido em relação a um padrão:

$$\delta_{\text{núcleo}} \equiv (\sigma_{\text{ref}} - \sigma_{\text{núcleo}}) \times 10^6 \text{ ppm} \quad (1)$$

onde $\delta_{\text{núcleo}}$ é o deslocamento químico para o núcleo estudado, σ_{ref} e $\sigma_{\text{núcleo}}$ são as constantes de proteção para o núcleo de referência, usualmente o tetrametil-silano, TMS ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$), e para o estudado, respectivamente (LINO & RAMALHO, 2018). Dessa forma $\delta_{\text{núcleo}}$ é independente do valor da frequência do espectrômetro.

De grande importância para a elucidação estrutural via espectroscopia de RMN são as constantes de acoplamento observadas ou calculadas. Valores e sinais de uma constante de acoplamento spin-spin (J_{ij}) são diretamente correlacionados aos padrões de substituição e conectividade dos núcleos acoplados e sensíveis às diversas relações entre fatores estruturais e conformacionais de uma molécula.

As informações que um espectro de RMN fornece podem ser complementadas com o auxílio de cálculos teóricos dos parâmetros de RMN (HELGAKE, *et. al.*, 1999 e BIFULCO *et. al.*, 2007). Normalmente isto é feito quando para alguma dada estrutura os valores de δ e de J_{ij} são calculados e comparados com os dados de RMN experimentais existentes. Uma vez que esses dois conjuntos de dados são concordantes, assume-se que o composto em questão tem uma grande probabilidade de possuir a mesma estrutura molecular usada nos cálculos e dessa forma, este é positivamente identificado. A acurácia e a confiabilidade dos resultados dependem intrinsecamente do modelo teórico utilizado (HELGAKE, *et. al.*, 1999 e BIFULCO *et. al.*, 2007).

Embora a importância dos cálculos de parâmetros de RMN tenha sido reconhecida muito cedo, somente na década de 80 tornaram-se disponíveis programas de química quântica implementados com rotinas de cálculos de δ e de J_{ij} . Na presente dissertação será abordado somente o cálculo do δ .

1.4 Cálculos computacionais do deslocamento químico

A despeito do avanço das técnicas de espectroscopia de RMN, dos aparelhos e de novas sequências de pulso, não é tão incomum o assinalamento incompleto ou errôneo de estruturas de moléculas orgânicas (SMITH & GOODMAN, 2010). Sobretudo quando envolve a determinação da estereoquímica de sistemas conformacionalmente muito flexíveis, nos quais a análise das constantes de acoplamento e o NOE (*Efeito Overhauser*

Nuclear) nem sempre são disponíveis (SMITH & GOODMAN, 2010). Nesses casos, frequentemente, é necessária a síntese total de potenciais diastereoisômeros para encontrar qual desses corresponde à substância de interesse, tarefa essa que, em geral, demanda grande quantidade de tempo e de dinheiro. Outra alternativa é a da utilização de técnicas de cristalografia de raios X e/ou de dicroísmo circular, que infelizmente nem sempre estão disponíveis ou é assegurado que as amostras possuam todas as características necessárias para serem submetidas nessas análises.

Nesse contexto, dado o poder de interpretação dos modelos moleculares, foi natural que os químicos buscassem desenvolver ferramentas matemáticas que os auxiliassem no entendimento da estrutura molecular. Uma dessas é a modelagem molecular, que é baseada na física clássica e na mecânica quântica.

Nos últimos 20 anos, graças ao desenvolvimento de métodos quânticos e também dos hardwares, a modelagem molecular consolidou-se como uma nova ferramenta no suporte aos dados experimentais de RMN, sobretudo de deslocamento químico (δ) de ^1H e ^{13}C (HELGAKE *et. al.*, 1999; CIMINO *et. al.*, 2004; BIFULCO *et. al.*, 2007), que são os núcleos de maior interesse na química orgânica e de produtos naturais. Os valores de δ podem ser obtidos por meio de cálculos *ab initio* e DFT. Esses fornecem o valor isotrópico do tensor de blindagem magnética nuclear (σ), em ppm. Uma vez calculados os valores de σ para o núcleo de interesse, $\sigma_{\text{núcleo}}$, os valores calculados de δ (δ_{calc}) são obtidos pela diferença entre $\sigma_{\text{núcleo}}$ e σ para a molécula de referência, geralmente o TMS, σ_{TMS} :

$$\delta_{\text{calc}} = \sigma_{\text{TMS}} - \sigma_{\text{núcleo}} \quad (2)$$

Infelizmente, embora os cálculos de δ tenham evoluído, muitas aproximações ainda são utilizadas, para que o tratamento de sistemas com muitos elétrons por meio de cálculos *ab initio* e DFT não sejam proibitivos do ponto de vista do custo computacional.

De fato, na maioria dos estudos de cálculo de δ são negligenciadas as interações entre as moléculas de soluto com o solvente e entre elas mesmas; assim assume-se que as moléculas estão isoladas e em fase gasosa. Normalmente, quando alguma dessas interações é levada em conta, trata-se o solvente implicitamente; para tanto, em geral, o modelo do PCM, ou modelo do contínuo polarizável (polarizable continuum model) (MIERTUS *et. al.*, 1981), é o mais utilizado (KAUPP *et. al.*, 2004). Embora, em geral, os cálculos considerando os efeitos do solvente por meio do modelo do PCM forneçam melhores correlações com os dados experimentais do que os obtidos em fase gasosa, os ganhos na performance são modestos (BORKOWSKI *et. al.*, 2010), sobretudo se os solventes são apolares ou não há possibilidade da ocorrência de ligações de hidrogênio (KAUPP *et. al.*, 2004).

Apesar de tais aproximações, os resultados no cálculo dos valores de δ para ^{13}C e ^1H apresentam acurácia suficiente para que sejam potencialmente considerados como uma ferramenta analítica promissora no suporte aos dados experimentais. Não surpreendentemente, recentemente o interesse no uso de métodos *ab initio* e, sobretudo, DFT para o cálculo dos valores de δ daqueles núcleos, almejando o assinalamento de estruturas para casos difíceis, tem crescido (YONG, *et. al.*, 2013; PIERENS, 2014; ZABOLI & RAISSI, 2017). Nesse contexto, o objetivo que norteia essa área é que eles sejam capazes de auxiliar na determinação da estereoquímica relativa de compostos orgânicos e de produtos naturais (SOUZA, *et. al.*, 2015; YONG, *et. al.*, 2013).

Também na área de síntese orgânica, nos casos em que se obtêm misturas de isômeros, por exemplo, os cálculos de deslocamentos têm sido utilizados de forma a determinar a estrutura dos produtos de interesse (KAUPP *et al.*, 2004).

1.5 Fatores de escalonamento com base em regressões lineares

O deslocamento químico seja ele medido experimentalmente ou calculado teoricamente, é uma quantidade relativa. Na obtenção dos valores de δ_{cal} , ver equação (2), espera-se que haja alguma compensação no erro quando $\sigma_{n\acute{u}cleo}$ é subtraído de σ do composto de referência (BARBOSA, 2018). Infelizmente não há qualquer garantia de que os erros, inerentes ao próprio cálculo do valor de σ para molécula de referência, normalmente o TMS, não sejam “transferidos” para o deslocamento químico calculado (MULDER & FILATOV, 2010).

Para melhorar a acurácia dos δ_{cal} em nível DFT, Forsyth e Seabag propuseram um procedimento alternativo (FORSYTH & SEBAG, 1997). Esse consiste em escalonar as constantes de blindagem nuclear obtidas teoricamente usando os valores da inclinação, a , e da interseção, b , oriundos de uma regressão linear obtida entre os deslocamentos químicos experimentais versus os obtidos teoricamente. A predição das constantes de blindagem nuclear é então obtida como:

$$\delta_{cal} = a.\sigma_{cal} \pm b \quad (3)$$

onde os parâmetros a e b são dependentes dos métodos e do conjunto de funções de base; assim o nível de teoria tem papel fundamental na qualidade da regressão. Embora esse seja um procedimento puramente empírico, os valores para o erro médio absoluto (MAE) com esse procedimento foi reduzido a menos de 2 ppm.

Graças a esse trabalho pioneiro, abriu-se uma nova era nas abordagens para o cálculo de δ , uma vez que a existência dessa relação linear entre os deslocamentos químicos experimentais e os calculados poderia ser utilizada na validação das estruturas propostas. Realmente, anos depois a abordagem empírica de Forsyth e Seabag foi aplicada com sucesso por Barone *et. al.* na validação estrutural de uma numerosa quantidade de

produtos naturais com base em cálculos de deslocamento químico de ^{13}C por meio de método GIAO-HF (Hartree-Fock) (BARONE *et. al.*, 2002). Nesse trabalho, confrontaram-se os valores do coeficiente de determinação da regressão linear (r^2) para as conformações corretas de todos os compostos em estudo como os dados experimentais, perceberam que esses valores eram muito melhores ($r^2 \approx 0,998\text{--}0,999$) do que aqueles referentes às erradas.

Em um trabalho subsequente, essa abordagem foi estendida para estudar conformações de compostos orgânicos flexíveis. Neste caso os deslocamentos químicos foram ponderados conforme as suas respectivas distribuições de Boltzmann. Novamente uma grande correlação entre os deslocamentos químicos ponderados segundo a distribuição de Boltzmann e os deslocamentos experimentais para os estereoisômeros corretos foi observada. Essa mesma abordagem também foi utilizada com sucesso várias vezes para fornecer suporte à análise estrutural de moléculas orgânicas (BIFULCO *et. al.*, 2007). Hoje é de amplo conhecimento que os escalonamentos empíricos, aqueles que utilizam os deslocamentos químicos experimentais das moléculas em estudo para gerar os fatores de escalonamento baseados em regressões lineares, como aqueles baseados na equação (2), promovem a diminuição os valores dos erros MAE, MAD e RMS e fornecem valores de r^2 mais próximos da unidade (BIFULCO *et. al.*, 2007; MULDER & FILATOV, 2010). Essa melhora é observada mesmo quando são empregadas outras moléculas como referência, como por exemplo, na abordagem de Sarotti e Pellegrinet (SAROTTI & PELLEGRINET, 2009). Nesse estudo, onde se utilizou, como referências, o benzeno, para o deslocamento químico dos carbonos sp^2 , e o metanol, para os sp^3 , o desempenho após a aplicação das equações empíricas foi praticamente igual ao que é obtido com o TMS como molécula de referência.

Embora a boa identificação entre os deslocamentos químicos de ^{13}C calculados para uma determinada estrutura em potencial com aqueles obtidos experimentalmente seja uma excelente ferramenta no suporte à análise estrutural de moléculas orgânicas quando há esses dados, essa abordagem não pode ser empregada em sua ausência. Nesse contexto, a necessidade de se buscar por fatores de escalonamento baseados em regressões lineares que não dependam do assinalamento prévio de todos os deslocamentos químicos experimentais é evidente. Esses protocolos são chamados de protocolos universais (ALIEV *et. al.*, 2009). A aplicabilidade desses protocolos a sistemas de interesse da química de produtos naturais será maior se esses mantiverem o compromisso com a alta acurácia e com o baixo custo computacional.

Em um estudo dedicado a gerar um fator de correção universal para prever os deslocamentos químicos de ^{13}C com grande acurácia, Aliev e colaboradores (ALIEV *et. al.*, 2009) se utilizaram de uma abordagem diferente da de outros autores (CHEESEMAN *et. al.*, 1996) que tomaram os valores de σ experimentais e teóricos e traçaram uma regressão linear para gerar as equações. Neste trabalho eles utilizaram uma abordagem que eles chamaram de “deslocamento químico-deslocamento químico”, $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{cal}}$, para gerar os deslocamentos químicos escalonados (δ_{esc}). Esse consiste em se obter os δ_{cal} por meio da equação (1) e os δ_{esc} por meio da equação (4).

$$\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} + b \quad (4)$$

onde a é a inclinação e b a intersecção oriundos de uma regressão linear obtida entre os deslocamentos químicos experimentais versus os obtidos teoricamente, para um conjunto de moléculas previamente selecionadas.

Nesse estudo, eles utilizaram os deslocamentos químicos de ^{13}C de 27 núcleos determinados experimentalmente para 22 moléculas que, embora estruturalmente simples, possuíam características importantes para que fosse possível gerar os fatores de

escalonamento universal: abrangência de vários grupos funcionais; deslocamentos químicos cobrindo ampla faixa do espectro e uma única configuração dominante. A utilização desse conjunto, de fato, já tinha mostrado ser eficiente no trabalho publicado anteriormente por Wu e colaboradores (WU *et. al.*, 2007) em nível GIAO-B3LYP/6-311+G(2d,p)//HF/6-31G(d).

Aliev, Courtier-Marias e Zhou (ALIEV *et. al.*, 2009) obtiveram os valores de σ por meio de cálculos em nível GIAO-B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d) e em nível GIAO-OPBE/6-311+G(2d,p)//OPBE/6-31G(d). Eles mostraram que quando a sua abordagem, foi aplicada às 22 moléculas, ela obteve melhores resultados do que àquela onde são utilizados os valores de σ . Observaram também que após a utilização do fator de escalonamento os valores de MAD e RMS que eram respectivamente de 4,80 ppm e 6,18 ppm caíram para 1,57 ppm e 1,89 ppm, respectivamente.

A superioridade de seu protocolo frente ao utilizado por Wu e colaboradores (WU *et. al.*, 2007) também foi demonstrada, provavelmente devido à deficiência de qualidade das geometrias obtidos em nível HF/6-31G(d). A comparação entre os resultados obtidos utilizando-se funcional B3LYP e o OPBE mostra que quando se muda do primeiro para o segundo não há significativas melhorias no MAD nem no RMS, que passaram de 2,85 ppm e 4,46 ppm para 2,81 ppm e 4,09 ppm, respectivamente, após a utilização da regressão linear. Embora esse protocolo apresente excelentes resultados na reprodução dos deslocamentos químicos experimentais da molécula de taxol, que foi utilizada na sua validação, ele ainda é computacionalmente muito custoso. De fato, o conjunto de funções de base utilizado para se obter os valores do σ é muito grande, 6-311+G(2d,p), o que pode ser um entrave em termos do custo computacional, sobretudo quando as moléculas em estudo possuírem muitos elétrons e grande liberdade conformacional.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A teoria do funcional da densidade (*Density Fuctional Theory*, DFT) alicerça-se em um importante teorema provado por Hohenberg e Kohn (HOHENBERG & KOHN, 1964), o qual diz que a energia, E_0 , e todas as propriedades do estado fundamental de um sistema, ficam univocamente determinadas pela densidade eletrônica do estado fundamental ρ .

$$E_0 = E_0[\rho] \quad (5)$$

Para se compreender o grande passo que essa teoria significa, comparar-se-á a abordagem do funcional da densidade com a abordagem da função de onda. A função de onda de um sistema de n elétrons contém $3n$ coordenadas, ou seja, um número de coordenadas proporcional ao número de elétrons. Por outro lado, a densidade eletrônica é dada pelo quadrado da função de onda integrada sobre $n-1$ elétrons, e depende de somente 3 coordenadas, independentemente do tamanho do sistema.

Dessa forma, a teoria do funcional da densidade (DFT) surgiu como uma alternativa aos populares métodos *ab initio* e semi-empíricos, pois ela é aplicável a sistemas maiores e mais complexos, com menor custo computacional do que os métodos *ab initio*, apresentando boa reprodutibilidade de dados experimentais.

O problema a ser superado pela DFT é que o funcional que conecta a densidade com a energia do estado fundamental não é conhecido. Assim, o objetivo dos métodos DFT é o de desenhar funcionais que estabeleçam a relação entre a densidade eletrônica e a energia do sistema.

Kohn e Sham (KS) (KOHN & SHAM, 1965) forneceram uma grande contribuição para a teoria DFT quando propuseram uma formulação para um sistema de n elétrons,

com densidade eletrônica ρ , considerando um sistema de referência de n elétrons que não interagem entre si e que leva à mesma densidade eletrônica ρ . Em verdade, os elétrons interagem, mas a diferença entre a energia cinética exata e a energia cinética calculada, assumindo elétrons que não interagem, é muito pequena. Essa diferença pode ser embutida no termo de troca-correlação, o que leva à expressão para a energia DFT

$$E_{\text{DFT}}[\rho] = T_s[\rho] + E_{\text{Ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (6)$$

onde T_s é a energia cinética calculada usando determinantes de Slater, E_{Ne} é a atração entre elétrons e núcleos, J é a parte de Coulomb da repulsão entre elétrons e E_{xc} representa o funcional de troca-correlação, que inclui os termos de interação não clássicos (correlação e troca) e mais a parte residual de energia cinética. Os termos T_s , E_{Ne} e J podem ser calculados exatamente. Se o termo E_{xc} pudesse ser calculado exatamente, a teoria DFT seria capaz de fornecer a energia total, incluindo a correlação eletrônica.

Com o intuito de obter o funcional E_{xc} , este é geralmente separado em duas partes distintas: a de troca, E_x , e a de correlação, E_c . Na prática, é comum escrever essas energias em termos das energias por partículas, ε_x e ε_c .

A diferença entre os métodos DFT reside na escolha da forma do funcional da energia de troca-correlação. Existe pouca orientação teórica sobre como escolher tais funcionais, de modo que diferentes funcionais têm sido propostos. O melhor funcional deve ser estabelecido pela comparação com dados experimentais ou com cálculos mecânico-quânticos (MQ) de alto nível.

Dentre os vários funcionais aproximados que têm sido propostos citam-se o da aproximação da densidade local (LDA) e sua versão ampliada, a da aproximação da densidade de spin local (LDSA), que trata as densidades de elétrons com spin α separadamente das de spin β , além do método da aproximação do gradiente generalizado

(GGA). Este modelo se assemelha a LSDA, sendo que a energia de troca-correlação é então calculada por uma função local da densidade eletrônica e do seu gradiente, visando considerar a não homogeneidade da densidade eletrônica (SANTIAGO, 2014).

Vários funcionais se destacam entre os GGAs como o B88, proposto por Becke (BECKE, 1988) e PW86, feito por Perdew e Wang (PERDEW & WANG, 1986), ambos funcionais de troca. Entre os funcionais de correlação podemos citar o LYP, de Lee, Yang e Parr (LEE, YANG e PARR, 1988). Outro funcional conhecido por PBE, foi desenvolvido por Perdew, Burke e Ernzerhof em 1996, sendo também GGA usado tanto para troca como para correlação (PERDEW, BURKE e ERNZERHOF, 1996).

2.1.1 Funcionais híbridos

Combinando os funcionais dos métodos LSDA e GGA, ou seja, os funcionais de troca e os de correlação e adicionando uma fração de energia de troca HF criou-se os chamados funcionais híbridos (HEERDT & MORGON, 2011; BATISTA, 2014). Um funcional híbrido é então uma mistura de um funcional de troca obtido através dos orbitais de Kohn-Sham, por meio de uma expressão similar à do método HF (termo de troca exata), com funcionais de troca e correlação de outras fontes, como os GGAs, segundo uma proposta baseada na conexão adiabática (SANTIAGO, 2014).

O funcional B3 (BECKE, 1993) que utiliza a correção de Becke (B88) (BECKE, 1988) para a energia de troca LSDA junto com correções HF, LSDA e GGA:

$$E_{xc}^{B3} = (1 - a) E_x^{LSDA} + a E_x^{HF} + b \Delta E_x^{B88} + E_c^{LSDA} + c \Delta E_c^{GGA} \quad (7)$$

é um dos exemplos mais populares. Possui três parâmetros definidos acima por a, b, e c que têm valores que dependem do funcional escolhido para E_c^{GGA} .

Axel Becke, em 1993, propôs o funcional híbrido B3PW91 onde utilizou dados de moléculas pequenas do conjunto G2 (*Gaussian-2 theory*) (CURTISS, *et al.*, 1991),

como energias de atomização, potenciais de ionização, afinidades protônicas e energias atômicas totais, para realizar o ajuste do modelo. Nota-se que apenas energias foram utilizadas neste ajuste, ou seja, não foram empregados dados de geometria molecular ou frequências vibracionais. Sendo assim, a equação proposta foi:

$$E_{xc}^{B3PW91} = E_{xc}^{LSDA} + a_0(E_x^{exato} - E_x^{LSDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad (8)$$

O termo E_x^{exato} corresponde ao termo de troca exata de um sistema de elétrons que não interagem descrito por orbitais Kohn-Sham, ou seja, método HF. O termo ΔE_x^{B88} corresponde à correção do gradiente para troca de Becke (BECKE, 1993), enquanto o ΔE_c^{PW91} representa a correção de gradiente para correlação de Perdew e Wang (PERDEW & WANG, 1992). Estudos tem demonstrado a importância da troca exata para cálculos de propriedade. Com sua inclusão, o funcional proposto apresentou resultados mais acurados do que os de funcionais anteriormente empregados, que possuíam apenas correções de gradiente (BECKE, 1993).

No ano seguinte, Stephens e colaboradores (STEPHENS, *et al.*, 1994), modificaram o funcional híbrido B3PW91 substituindo o funcional de correlação PW91 pelo funcional LYP. Para validar a mudança no funcional, atualmente conhecido como B3LYP, foram utilizados dados de propriedades espectroscópicas do composto 4-metil-2-oxetanona. Tal funcional se mostrou satisfatório para a determinação de uma série de propriedades em sistemas distintos se tornando um dos mais utilizados (OLIVEIRA, 2015).

Se observarmos as equações é possível perceber que as contribuições de energia de troca são, geralmente, maiores do que as de correlação. Porém, a mistura ideal dos vários termos na construção de um funcional híbrido depende das propriedades a serem estudadas (SANTIAGO, 2014). Existem trabalhos na literatura que mostram novas

parametrizações destes funcionais híbridos, nos quais outras propriedades são avaliadas, como o deslocamento químico de RMN (MORGON & COUTINHO, 2007).

Nesse sentido, surgiram novas combinações como o PBE1PBE, descrito por Perdew, Burke e Ernzerhof em 1996, também conhecido como PBE0 pois não utiliza nenhum parâmetro empírico. Esse funcional é composto por 25% de correção de troca exata e 75% do método DFT. Outro funcional que utiliza a mesma proporção é chamado de mPW1PW91, criado por Perdew e Wang em 1991 e modificado por Barone e Adamo em 1995 (BARONE & ADAMO, 1995).

Em 2000, Lynch e colaboradores (LYNCH, *et. al.*, 2000), criaram o funcional mPW1K. O mesmo é uma modificação do funcional PW91 com um parâmetro otimizado que resulta na melhora cinética. Ao testa-lo observaram que esse novo funcional se mostrou mais preciso que outros métodos amplamente utilizados. Outro funcional desenvolvido alguns anos depois recebeu o nome de X3LYP. Criado por Xu e Godbard, em 2004, onde utilizaram 3 parâmetros de otimização resultando em um funcional híbrido estendido, ou seja, que apresenta melhor precisão em formação, potenciais de ionização, afinidades eletrônicas e energias atômicas totais (XU & GODBARD, 2004).

O mais recente funcional híbrido desenvolvido, além do X3LYP, apresenta correções de atenuação para longas distâncias. Essa estratégia é conhecida como *Coulomb Attenuated Method* – CAM, e visa ajustar o valor de troca exata em função da distância intereletrônica. Além de apresentar três parâmetros assim como o funcional B3LYP, também utiliza o mesmo tratamento para as correções de correlação resultando no funcional CAM-B3LYP (YANAI, *et. al.*, 2004). Apesar de ter uma demanda computacional mais elevada, os resultados obtidos com esse funcional em cálculos envolvendo momentos de dipolo e cargas atômicas foram superiores aos observados com o antecessor B3LYP (TAWADA, *et. al.*, 2004).

No presente estudo utilizou-se todos esses funcionais híbridos citados acima, além de WB97XD, HSEh1PBE e BHandHLYP, afim de buscar o melhor protocolo de cálculo, ou seja, aquele que apresente maior acurácia ao comparar os valores experimentais com os valores calculados para os deslocamentos químicos.

2.2 Aspectos teóricos do cálculo de deslocamento químico

Quando uma molécula está sob a influência de um campo magnético externo ($\vec{B}_{ext}$), esse campo é uma perturbação que provocará efeitos importantes no qual envolvem a interação de um spin nuclear ou eletrônico com a corrente eletrônica induzida por ele. Especificamente, a interação de um núcleo ‘magnético’, i.e., aquele qual apresenta spin $I \neq 0$, com o $\vec{B}_{ext}$ resulta no deslocamento químico, que é o observável mais importante nos experimentos de RMN (GÜNTHER, 1995). Os níveis de energia estudados em RMN são os auto estados de spin dos núcleos magnéticos quimicamente ligados quando na presença do $\vec{B}_{ext}$. Foi somente nas últimas três décadas que os cálculos de deslocamento químico em nível HF utilizando-se bases de rotina se tornaram disponíveis. Infelizmente, os resultados nesse nível de teoria não possuíam qualidade o suficiente para fornecer as informações que permitissem auxílio na interpretação dos dados experimentais, uma vez que não recuperam a energia de correlação. A solução mais evidente para esse problema consiste em utilizar-se funções de onda que incluam explicitamente esse efeito, como por exemplo, aquelas baseadas no método de *Coupled Cluster* (CC) (BARTLETT, 1989) ou na teoria das perturbações de Møller-Plesset (MØLLER & PLESSET, 1934), essa pelo menos de segunda ordem (MP2) (JENSEN, 1999). Infelizmente o alto custo computacional desses métodos limita a sua aplicação a sistemas pequenos. A próxima sugestão é utilizar a teoria DFT, onde os efeitos de correlação são considerados implicitamente por meio do funcional de troca-correlação, e

os cálculos têm aproximadamente o mesmo custo computacional que o método HF. De fato, devido à baixa razão custo computacional-accurácia na reprodução dos dados experimentais, na maior parte dos estudos referentes ao cálculo de deslocamento químico de produtos naturais a teoria DFT é a escolhida (CIMINO *et. al.*, 2004; BIFULCO *et. al.*, 2007; DI MICCO *et. al.*, 2010).

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,

$$\sigma_{st} \propto \frac{\partial^2 E}{\partial X_s \partial Y_t} \Big|_{\vec{X}=\vec{Y}=0} \quad (9)$$

Quando $\vec{X}$ 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 $\vec{Y}$ 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. Uma maneira usual de resolver tais equações é aplicando à teoria de perturbação estacionária. Na aproximação convencional de HF isso leva as equações de HF Perturbadas Acopladas (CPHF, Coupled Perturbed Hartree-Fock) (MARTINEZ *et. al.*, 2002), que descrevem a resposta linear dos orbitais moleculares que definem o determinante de Slater do correspondente estado fundamental HF à perturbação externa. Devido ao caráter não local do operador de troca na teoria HF, a resposta de um orbital molecular em particular depende da resposta linear de todos os outros orbitais ocupados. Por outro lado, se o mesmo raciocínio é aplicado à teoria DFT, que é baseada nos comumente utilizados funcionais de troca-correlação, sejam eles locais ou de gradiente generalizado, essa resposta linear desaparece exata e justamente pelo

caráter local dos correspondentes operadores de troca. Não há acoplamento entre as respostas lineares de diferentes orbitais moleculares, assim chega-se às equações da Teoria do Funcional de Densidade Desacoplada (UDFT, *Uncoupled Density Functional Theory*). Essa é uma falha devido ao fato de que os funcionais de densidade padrão dependem somente da densidade de carga e são desenhados para situações “normais”, i. e, na qual o campo magnético não está presente. É muito importante se ater ao fato de que para uma apropriada descrição de moléculas na presença de um $\vec{B}_{ext}$, os teoremas usuais de Hohenberg-Kohn não são válidos e a correspondente do funcional de troca-correlação não terá dependência somente da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, mas também da densidade de corrente $j(\vec{r})$ induzida pelo campo magnético.

$$E_{XC}[\rho(\vec{r})] \xrightarrow{B_{ext}} E_{XC}[\rho(\vec{r}), j(\vec{r})] \quad (10)$$

Embora algumas abordagens empregando tais funcionais de $j(\vec{r})$ já tenham sido propostas há algum tempo (VIGNALE, RASOLT, GELDART, 1988) bem como as suas primeiras implementações tenham sido relatadas, (LEE *et. al.*, 1995) essas técnicas ainda estão em fase de desenvolvimento e não alcançaram a maturidade necessária para ter relevância prática. Até os dias de hoje, implementações de cálculo de propriedades magnéticas são baseadas em funcionais de densidade regulares (MULDER & FILATOV, 2010), i.e., eles empregam a aproximação na qual a dependência de $j(\vec{r})$ pode ser negligenciada.

$$E_{XC}[\rho(\vec{r}), j(\vec{r})] \approx E_{XC}[\rho(\vec{r})] \quad (11)$$

Como mostrado por Lee e colaboradores (LEE *et. al.*, 1995), aparentemente as consequências desta aproximação no que tange à acurácia na reprodução dos

deslocamentos químicos experimentais são pouco modestas e têm menor significado frente às lacunas inerentes aos próprios funcionais que são utilizados.

Outro problema fundamental que margeia significativamente todas as tentativas de calcular propriedades magnéticas utilizando-se um número finito de conjuntos de funções de base de um elétron, seja no campo da teoria do funcional de densidade ou de outra forma, é o chamado problema de “gauge”. Exceto para os átomos, não existe uma única origem para o potencial vetorial externo $\vec{A}$, e isto gera uma ambiguidade na escolha da origem das medidas (“gauge”), que conseqüentemente apresenta uma implicação importante para o valor aproximado de todas as propriedades associadas com a aplicação de um campo magnético externo, por exemplo, a constante de blindagem nuclear (σ). Em particular, as propriedades magnéticas moleculares calculadas a partir da função de onda exata são dependentes da escolha da origem das medidas. Assim, a invariância nas medidas (“gauge invariance”) não é automaticamente assegurada para as propriedades calculadas a partir da aproximação da função de onda, por exemplo, o uso de conjuntos finitos de funções de base.

O observável central nesse contexto é o campo magnético $\vec{B}_{ext}$ que está ligado ao vetor potencial $\vec{A}$ por:

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad (12)$$

A adição do gradiente de uma função arbitrária para esse potencial vetorial $\vec{A}$ mantém inalterado o campo $\vec{B}_{ext}$. Porém duas diferentes escolhas da origem resultariam em dois valores possíveis para $\vec{A}$ em qualquer ponto no espaço, enquanto $\vec{B}_{ext}$ é, naturalmente, independentemente de qualquer escolha arbitrária da origem. Assim, vários vetores potenciais teriam origem no mesmo campo magnético, e, então, não haveria uma

única definição para a escolha de $\vec{A}$ que corresponderia a um $\vec{B}_{ext}$ em particular. É importante destacar que, em termos quânticos, o valor esperado para o deslocamento de RMN depende somente do observável, i. e., $\vec{B}_{ext}$; assim os resultados devem, é claro, ser independentes da escolha do potencial vetorial $\vec{A}$. Uma vez satisfeita essa condição diz-se que o campo magnético é "gauge invariante". Infelizmente, as estratégias computacionais para o cálculo das propriedades magnéticas estão limitadas a aproximações, conseqüentemente essa invariância não é completa. Conseqüentemente, isto resulta em que a predição computacional das propriedades magnéticas depende da escolha do sistema de coordenadas. Durante as duas últimas décadas foram desenvolvidas estratégias eficientes para contornar o problema de "gauge", como IGLO (individual gauge for localized orbital), LORG (localized orbital/local origin), GIAO (gauge-including atomic Orbital), IGAIM (individual gauges for atoms in molecules) e CSGT (continuous set of gauge transformations). Na próxima seção serão apresentados os fundamentos teóricos do método GIAO, que será utilizado em todos os cálculos de deslocamento químico no presente trabalho.

2.2.1 O método GIAO

Embora existam várias aproximações para resolver o problema da invariância do gauge, o método GIAO é o mais utilizado no cálculo de σ (BIFULCO et. al., 2007; DIMICCO et. al., 2010; MULDER & FILATOV, 2010). Nesse, a remoção da dependência na escolha da invariância do gauge é baseada no uso de orbitais atômicos incluindo o "gauge" (GIAOs, Gauge-Including Atomic Orbitals) proposta inicialmente por London em 1937 (LONDON, 1937). Os primeiros cálculos *ab initio* de σ empregando GIAOs foram realizados por Ditchfield em 1974 (DITCHFIELD, 1974) é somente em 1990 que

WOLINSKI e colaboradores (WOLINSKI *et al.*, 1990) o formularam de maneira a ser computacionalmente conveniente.

$$\chi_{\mu}^{GIAO}(\vec{B}_{ext}) = e^{-i\vec{B}_{ext} \times (\vec{R}_{\mu} - \vec{R}_0) \cdot \vec{r} / 2c} \chi_{\mu} \quad (13)$$

Na abordagem GIAO, bases contendo funções complexas que dependem do $\vec{B}_{ext}$, são empregadas na equação do método Hartree-Fock (equação 14). Na equação (13), χ_{μ} é um orbital atômico centrado na posição $\vec{R}_{\mu}$ e independente do campo magnético. A propriedade que faz com que as novas funções sejam especialmente convenientes nos cálculos de σ é que, sob a ação operador mecânico do momento, a origem “gauge” $\vec{R}_0$ é deslocada à $\vec{R}_{\mu}$, um ponto no qual o orbital χ_{μ} está centrado. Assim o uso de GIAOs no cálculo dos elementos do Hamiltoniano molecular causará o cancelamento da dependência da origem de “gauge” $\vec{R}_0$.

$$\phi_i = \sum_{s=1}^m C_{si} \chi_s \quad (14)$$

Nessa aproximação o coeficiente C_{si} na equação (14) tornam-se dependentes do $\vec{B}_{ext}$. Porque tanto as funções de base, χ_s , e como os coeficientes de expansão tornam-se complexos na presença de um campo magnético externo, assim as resultantes equações GIAO-HF tornam-se mais complicadas do que em outros métodos utilizados para a remoção da dependência na escolha da invariância do “gauge”, como IGLO e LORG, por exemplo. No método GIAO-HF há um grupo adicional de integrais de recobrimento e de dois elétrons que precisa ser resolvida, e isso aumenta a sua demanda computacional. Em contrapartida, ele apresenta convergência mais rápida nos cálculos dos parâmetros de σ com respeito à expansão do conjunto de funções de base (HELGAKER & JASZUNSKI,

1999; BALDRIDGE & SIEGEL,1999). Na prática isso significa que é possível obter resultados com o uso de modestos conjuntos de funções de base.

Malkin e colaboradores fizeram a primeira implementação do cálculo de propriedades magnéticas com DFT em orbitais localizados IGLO usando um funcional de troca e correlação dependente da densidade da corrente eletrônica (Malkin, Malkina, Salahub, 1994; MALKIN *et. al.*, 1994). Friedrich, Siefert e Grossmann foram os primeiros a combinar os métodos GIAO e DFT, entretanto seus estudos foram limitados ao funcional de troca $X\alpha$ usando uma função de base mínima (FRIEDRICH, SEIFERT, GROSSMANN,1990). Schreckenbach e Ziegler usando funcional local e não-local com uma função de base do tipo Slater mostraram resultados promissores e chamaram a atenção para a necessidade de outros funcionais (SCHRECKENBACH & ZIEGLER, 1995).

As abordagens utilizando GIAO-HDFT (Hybrid Density Functional Theory) e GIAO-HF-DFT (Hartree Fock with Hybrid Density Functional Theory) têm obtido sucesso na determinação de deslocamentos químicos, a mais importante propriedade magnética para a determinação estrutural (WOLINSKI *et. al.*, 1990; CHEESEMAN *et. al.*; MULDER & FILATOV, 2010; BIFULCO *et. al.*, 2007). Aquelas que utilizam o método GIAO-HDFT têm melhor desempenho do que as que utilizam o GIAO-HF-DFT, uma vez que nos cálculos em nível HF não se recupera a energia de correlação que é importante para a acurácia dos cálculos de σ (MULDER & FILATOV, 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Gerar fatores de escalonamento, baseando-se em regressões lineares, para o cálculo de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C , que tenha baixo custo computacional e grande acurácia para auxiliar na determinação estrutural de produtos naturais.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Investigar a capacidade de diferentes funcionais híbridos combinados com diferentes funções de base alcançar excelente relação custo computacional versus acurácia no que tange a reprodução e a previsão de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C .
- 2) Comparar o desempenho dos funcionais híbridos baseado em regressões lineares;
- 3) Avaliar a robustez do novo protocolo e sua aplicabilidade através do cálculo dos deslocamentos químicos para compostos naturais com interesse biológico e terapêutico;
- 4) Testar a aplicabilidade do novo fator de escalonamento em dois terpenóides com estrutura já determinada.

4 METODOLOGIA

4.1 Protocolo para o cálculo de deslocamento químico de ^{13}C

Para a elaboração do protocolo utilizamos o mesmo conjunto de moléculas que Aliev e colaboradores (ALIEV *et. al.*, 2009) empregaram em seu trabalho (Figura 1). As mesmas primeiramente foram otimizadas à nível de teoria PBE1PBE/3-21G e posteriormente submetidas à técnica de RMN cujos os cálculos das constantes de blindagem isotrópicas foram realizados utilizando os funcionais híbridos PBE1PBE, mPW1PW91, B3PW91, B3LYP, mPW1K, X3LYP, ω B97X-D, HSEh1PBE, BHandHLYP e CAM-B3LYP, e os seguintes conjuntos de funções de base de qualidade duplo ζ : 3-21G, 6-31G(d) e 6-31+G(d,p).

Moléculas		
CH ₄	CHF ₃	CH ₃ CN
C ₂ H ₂	CF ₄	CH ₃ NH ₂
C ₂ H ₄	CO ₂	CH ₃ CHO
C ₂ H ₆	CO	OCS
H ₂ CCCH ₂	H ₂ CO	CS ₂
CH ₃ CH ₂ CH ₃	CH ₃ OH	H ₂ CN ₂
C ₆ H ₆	CH ₃ COCH ₃	
CH ₃ F	HCN	

Figura 1. Conjunto de moléculas orgânicas utilizadas na elaboração do protocolo.

As 22 pequenas moléculas utilizadas, que tiveram deslocamentos químicos obtidos experimentalmente (JAMESON & JAMESON, 1987; MALKIN *et. al.*, 1994; GAUSS & STANTON, 1996), forneceram 27 diferentes deslocamentos químicos calculados de ^{13}C , determinados em fase gasosa. Todos os cálculos HDFT foram realizados utilizando-se o pacote de programas Gaussian 09 (Gaussian 09). Os cálculos de deslocamentos químicos foram computados nos níveis descritos acima, utilizando-se

o método GIAO, tendo sido obtidos em relação ao deslocamento químico do TMS calculado nos mesmos níveis de teoria.

De maneira a testar a robustez dos protocolos e comparar os seus desempenhos frente aos outros, determinamos os deslocamentos químicos dos terpenóides -caulerpinol e (-)-loliolida (Figura 2). Essas moléculas foram submetidas à técnica de RMN utilizando os mesmos funcionais e os mesmos conjuntos de funções de base.

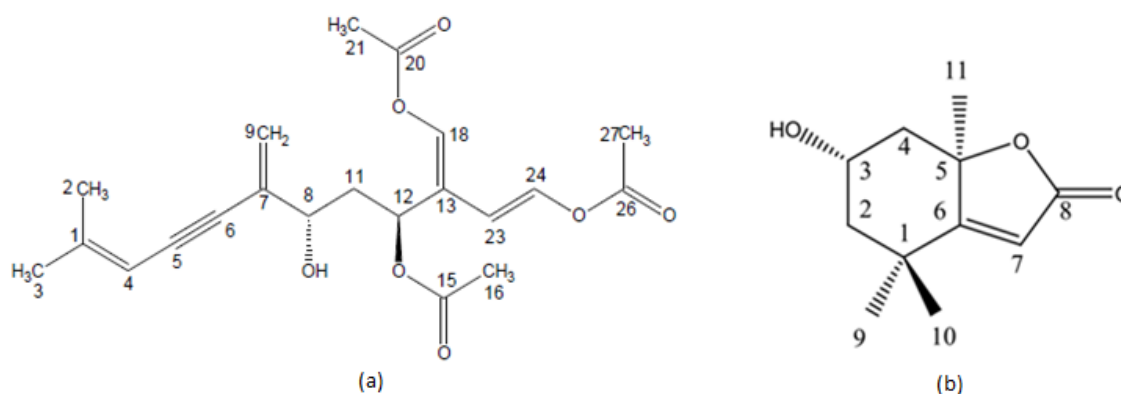


Figura 2. Representação estrutural da molécula de -caulerpinol (a) e (-)-loliolida (b).

4.2 Validação estatística

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) (equação 15) e valor quadrático médio (RMS) (equação 16).

$$MAD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_i - \bar{x}| \quad (15)$$

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}} \quad (16)$$

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Desenvolvimento do protocolo de cálculo de deslocamento químico de ^{13}C

Inicialmente à técnica de RMN nos fornece o valor isotrópico do tensor de blindagem magnética nuclear (ZABOLI & RAISSI, 2017). As Tabelas 1, 2 e 3 mostram uma comparação entre a isotropia calculada do ^{13}C (σ , ppm) com os valores experimentais correspondentes (JAMESON & JAMESON, 1987; MALKIN *et. al.*, 1994; GAUSS & STANTON, 1996). As σ calculadas mostraram forte tendência à desblindagem em todos os níveis de teoria utilizado. Como era de se esperar (COSTA *et. al.*, 2010; COSTA & AMORIM, 2011; COSTA *et. al.*, 2014), resultados de σ levaram a MAD e RMS elevados, variando de 5,50 ppm à 36,09 ppm.

Tabela 1: Comparação entre os valores de σ e σ_{exp} , em ppm, dos núcleos de ^{13}C e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G.

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	195,1	207,1	206,6	205,8	203,3	208,6	203,6	207,8	206,8	206,5	206,3
C ₂ H ₂	117,2	140,7	140,6	140,4	139,8	140,7	139,7	140,4	140,3	140,1	139,6
C ₂ H ₄	64,5	93,9	93,7	93,4	91,6	94,1	91,5	93,6	93,3	92,1	92,0
C ₂ H ₆	180,9	197,6	197,1	196,0	192,7	200,1	193,0	198,6	197,1	197,4	196,8
H ₂ CCCH ₂	-28,9	17,8	17,2	17,1	13,9	16,2	13,7	16,8	16,9	12,1	14,6
H ₂ CCCH ₂	115,2	137,3	136,9	136,5	134,5	138,0	134,6	137,3	136,9	136,2	136,1
CH ₃ CH ₂ CH ₃	169,3	189,6	189,1	187,8	183,9	192,7	184,2	190,6	188,9	189,8	188,7
CH ₃ CH ₂ CH ₃	170,9	190,0	189,6	188,6	185,2	192,9	185,5	190,9	189,5	189,9	189,1
C ₆ H ₆	57,2	92,9	92,4	92,1	89,5	92,7	89,4	91,6	92,2	89,7	89,7
CH ₃ F	116,8	143,7	143,2	141,9	139,8	146,8	140,2	144,4	143,1	145,8	143,4
CHF ₃	68,4	86,0	85,5	83,9	81,8	90,5	82,3	86,2	85,2	90,4	85,3
CF ₄	64,5	78,7	78,1	76,4	74,2	83,3	74,7	78,6	77,9	83,2	77,6
CO ₂	58,5	90,0	89,4	90,1	88,9	86,0	88,5	88,7	89,5	83,2	87,6
CO	1	19,2	19,0	20,5	19,7	13,0	19,0	19,5	18,7	9,9	18,1
H ₂ CO	-1	26,1	26,0	26,0	26,0	25,3	25,8	25,3	25,5	25,4	25,2
CH ₃ OH	136,6	158,3	157,9	157,9	153,6	161,5	153,9	159,5	157,7	159,5	157,6
CH ₃ COCH ₃	-13,1	21,0	20,3	20,2	17,8	19,2	17,7	19,2	20,2	16,2	18,2
CH ₃ COCH ₃	158	178,2	177,8	176,9	174,6	180,2	174,8	178,5	177,8	178,5	177,4
HCN	82,1	104,7	104,5	104,9	104,8	102,6	104,6	104,0	104,3	101,8	103,8
CH ₃ CN	187,7	202,4	202	201,0	199,0	204,2	199,2	203,0	202,1	202,6	202,2
CH ₃ CN	73,8	99,4	99,1	99,3	191,4	97,6	98,0	98,8	98,8	96,3	98,2
CH ₃ NH ₂	158,3	177,0	176,6	175,5	172,2	180,0	172,5	178,3	176,5	177,6	176,4
TMS	188,1	207,4	207,01	206,02	202,98	209,6	203,2	208,2	206,8	207,1	206,2
CH ₃ CHO	157,2	177,2	176,8	175,9	173,4	179,5	173,6	177,9	176,7	177,7	176,4
CH ₃ CHO	-6,7	25,4	24,9	24,8	23,6	23,8	23,5	24,0	24,6	22,2	23,4
OCS	30	56,7	55,9	57,3	54,8	49,6	54,1	53,0	56,2	43,9	50,5
CS ₂	-8	16,3	15,0	17,5	12,2	4,1	11,0	4,9	16,0	-7,4	0,4
H ₂ CN ₂	164,5	173,8	173,2	173,0	170,2	173,4	170,3	173,6	173,4	170,1	171,9
MAD	-	23,37	22,91	26,95	20,36	23,22	20,36	22,78	22,81	20,77	21,34
RMS	-	24,68	24,23	36,09	22,05	24,41	21,99	24,02	24,13	22,35	22,71

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 2: Comparação entre os valores de σ e σ_{exp} , em ppm, dos núcleos de ^{13}C e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d).

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	195,1	196,7	196,0	195,2	192,9	197,8	193,3	196,8	196,2	195,8	196,0
C ₂ H ₂	117,2	129,5	129,5	129,2	128,9	129,9	128,8	129,6	129,3	129,9	128,6
C ₂ H ₄	64,5	75,7	75,5	75,1	74,1	76,2	74,1	76,0	75,3	75,5	74,6
C ₂ H ₆	180,9	184,7	184,1	183,0	179,9	187,0	180,3	185,6	184,1	184,5	184,2
H ₂ CCCH ₂	-28,9	-8,9	-9,4	-9,5	-11,7	-10,2	-11,9	-8,7	-9,6	-12,9	-11,1
H ₂ CCCH ₂	115,2	122,5	122,0	121,5	120,2	123,2	120,4	122,7	122,1	122,3	121,9
CH ₃ CH ₂ CH ₃	169,3	175,2	174,7	173,4	169,7	178	170,1	176,5	174,5	175,5	174,7
CH ₃ CH ₂ CH ₃	170,9	176,3	175,5	174,7	171,4	178,8	171,7	177,0	175,6	176,2	175,5
C ₆ H ₆	57,2	71,9	71,5	71,1	69,1	72,1	69,1	71,5	71,3	70,1	69,4
CH ₃ F	116,8	123,9	123,4	122,2	120,3	126,6	120,7	124,3	123,4	125,8	123,6
CHF ₃	68,4	70,1	69,8	68,0	66,1	75,1	66,6	71,0	69,5	75,3	69,2
CF ₄	64,5	66,5	66,2	64,2	61,9	72,0	62,4	67,3	65,8	72,1	64,8
CO ₂	58,5	73,4	73,0	73,3	72,1	71,3	71,9	72,9	72,9	69,5	71,3
CO	1	2,86	2,7	3,8	3,9	-1,8	3,5	4,3	2,4	-3,1	2,7
H ₂ CO	-1	2,0	2,1	1,8	2,4	2,3	2,3	2,3	1,6	3,6	1,6
CH ₃ OH	136,6	142,1	141,6	140,4	137,8	144,9	138,1	143,0	141,5	143,3	141,7
CH ₃ COCH ₃	-13,1	-5,4	-5,9	-6,2	-7,7	-6,2	-7,7	-6,1	-6,0	-7,6	-7,5
CH ₃ COCH ₃	158	164,5	164,1	163,1	160,9	166,7	161,2	164,7	164,0	165,1	163,7
HCN	82,1	93,7	93,6	93,8	94,2	92,1	94,1	93,5	93,3	92,1	93,4
CH ₃ CN	187,7	191,9	191,2	190,4	188,5	193,5	188,9	192,2	191,5	192,2	191,9
CH ₃ CN	73,8	86,6	86,4	86,5	86,2	85,4	86,2	86,6	86,2	85,0	86,1
CH ₃ NH ₂	158,3	163,2	162,7	161,6	158,7	165,9	159,0	164,3	162,7	163,9	163,1
TMS	188,1	193,3	192,9	191,9	188,8	193,1	189,0	189,0	192,7	193,2	192,0
CH ₃ CHO	157,2	163,1	162,8	161,8	159,3	165,6	159,6	163,7	162,6	164,0	162,4
CH ₃ CHO	-6,7	0,0	-0,2	-0,5	-0,9	-0,5	-1,0	-0,2	-0,4	-0,6	-1,2
OCS	30	39,3	38,7	39,8	37,6	33,9	37,1	36,4	39,0	29,6	34,0
CS ₂	-8	-10,5	-11,7	-9,2	-14,0	-21,9	-15,2	-21,2	-10,5	-32,0	-26,1
H ₂ CN ₂	164,5	164,2	163,4	163,0	160,5	164,1	160,7	164,0	163,6	161,3	162,6
MAD	-	7,07	6,77	6,23	5,50	8,40	5,51	7,68	6,62	7,77	6,71
RMS	-	8,53	8,25	8,01	7,24	9,32	7,21	8,93	8,14	9,13	8,25

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 3: Comparação entre os valores de σ e σ_{exp} , em ppm, dos núcleos de ^{13}C e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p).

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	195,1	201,2	200,4	199,6	198,0	201,6	198,5	200,9	200,7	200,0	200,9
C ₂ H ₂	117,2	129,7	129,7	129,4	129,1	130,1	129,1	129,7	129,4	130,1	128,7
C ₂ H ₄	64,5	76,4	76,3	75,9	75,0	76,9	75,0	76,7	76,0	76,4	75,4
C ₂ H ₆	180,9	187,6	187,0	186,0	183,3	189,5	183,6	188,2	187,0	187,1	187,3
H ₂ CCCH ₂	-28,9	-11,4	-11,9	-11,9	-14,4	-12,6	-14,7	-10,5	-12,1	-15,5	-13,6
H ₂ CCCH ₂	115,2	126,3	125,9	125,3	124,2	126,9	124,4	126,2	125,9	126,0	125,6
CH ₃ CH ₂ CH ₃	169,3	176,6	176,1	174,9	171,3	179,5	171,6	177,7	175,9	176,6	176,0
CH ₃ CH ₂ CH ₃	170,9	178,2	177,8	176,8	173,7	180,5	174,0	178,8	177,6	178,0	177,5
C ₆ H ₆	57,2	71,6	71,3	70,9	68,9	71,9	68,8	71,4	71,1	70,0	69,2
CH ₃ F	116,8	124,5	124,0	122,9	120,5	127,3	120,8	124,8	123,9	126,1	123,4
CHF ₃	68,4	70,4	70,0	68,3	65,9	75,5	66,3	71,3	69,7	75,3	68,9
CF ₄	64,5	64,7	64,3	62,4	59,7	70,4	60,2	65,5	64,0	70,1	62,7
CO ₂	58,5	71,6	71,2	71,5	69,8	70,0	69,6	71,2	71,1	67,8	69,0
CO	1	5,4	5,1	6,1	6,6	0,3	6,2	6,6	5,0	-0,7	5,4
H ₂ CO	-1	-0,01	0,1	-0,1	0,1	0,7	-0,1	0,3	-0,4	1,8	-1,0
CH ₃ OH	136,6	143,4	142,8	141,7	138,9	146,2	139,2	144,1	142,8	144,4	142,6
CH ₃ COCH ₃	-13,1	-7,4	-7,9	-8,3	-10,4	-7,9	-10,5	-8,3	-8,1	-9,9	-10,4
CH ₃ COCH ₃	158	165,8	165,4	164,4	162,4	167,8	162,7	165,8	165,3	166,3	165,0
HCN	82,1	94,3	94,2	94,4	94,7	92,8	94,6	94,1	94,0	92,9	93,9
CH ₃ CN	187,7	194,3	193,6	192,7	191,2	195,7	191,6	194,5	193,9	194,6	194,6
CH ₃ CN	73,8	86,0	85,8	85,9	85,2	85,1	85,1	85,9	85,6	84,3	85,1
CH ₃ NH ₂	158,3	165,3	164,8	163,6	160,8	167,9	161,1	166,1	164,7	165,8	165,0
TMS	188,1	195,6	195,2	194,2	191,6	197,6	189,1	196,0	194,9	195,4	194,7
CH ₃ CHO	157,2	163,5	163,2	162,2	159,8	165,9	160,0	164,0	162,9	164,3	162,8
CH ₃ CHO	-6,7	-1,9	-2,1	-2,4	-3,3	-2,1	-3,4	-2,2	-2,4	-2,7	-3,9
OCS	30	38,6	37,9	38,9	36,3	33,5	35,8	35,6	38,1	28,9	32,9
CS ₂	-8	-10,3	-11,4	-9,0	-13,7	-21,6	-14,9	-20,7	-10,3	-31,5	-25,6
H ₂ CN ₂	164,5	171,1	170,3	169,8	168,0	170,6	168,3	170,6	170,6	168,5	170,0
MAD	-	7,78	7,45	6,98	5,84	8,92	5,91	8,29	7,32	8,06	7,26
RMS	-	8,81	8,49	8,17	7,08	9,68	7,08	9,21	8,37	9,24	8,41

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Na prática os deslocamentos químicos, experimentais (δ_{exp}) e calculados (δ_{cal}), não são os valores absolutos das constantes de blindagem. Em lugar disso são reportados em relação a um padrão, ver equação (1), normalmente o TMS, o mais utilizado como referência padrão para determinação de deslocamentos químicos tanto de ^1H como de ^{13}C . As Tabela 4, 5 e 6 mostram os deslocamentos químicos experimentais em comparação aos teóricos, sendo que o dado do TMS experimental considerado foi 188,1 ppm. De fato, essa conversão, como é bem conhecida, é beneficiada por um cancelamento sistemático de erros (WU *et. al.*, 2007). Assim, após a sua aplicação, ambos os valores de MAD e de RMS tornaram-se menores, variando de 3,34 ppm à 10,10 ppm.

Tabela 4: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G.

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	-7	0,3	0,4	0,2	-0,4	1,0	-0,4	0,4	0,0	0,7	-0,1
C ₂ H ₂	70,9	66,7	66,4	65,6	63,2	68,9	63,5	67,8	66,5	67,0	66,6
C ₂ H ₄	123,6	113,5	113,3	112,6	111,4	115,6	111,7	114,6	113,5	115,0	114,2
C ₂ H ₆	7,2	9,8	9,9	10,0	10,3	9,5	10,2	9,5	9,8	9,7	9,4
H ₂ CCCH ₂	217	189,5	189,8	188,9	189,0	193,5	189,5	191,3	189,9	195,0	191,6
H ₂ CCCH ₂	72,9	70,0	70,1	69,6	68,5	71,6	68,6	70,9	70,0	70,9	70,1
CH ₃ CH ₂ CH ₃	18,8	17,8	17,9	18,2	19,1	17,0	19,0	17,5	17,9	17,3	17,5
CH ₃ CH ₂ CH ₃	17,2	17,3	17,4	17,4	17,7	16,8	17,7	17,2	17,4	17,2	17,1
C ₆ H ₆	130,9	114,5	114,6	114,0	113,5	117,0	113,8	116,6	114,7	117,4	116,5
CH ₃ F	71,3	63,7	63,8	64,1	63,2	62,8	63,0	63,7	63,7	61,3	62,8
CHF ₃	119,7	121,4	121,5	122,2	121,2	119,1	120,9	122,0	121,6	116,7	120,9
CF ₄	123,6	128,7	128,9	129,6	128,7	126,3	128,5	129,6	129,0	123,9	128,6
CO ₂	129,6	117,4	117,6	115,9	114,1	123,6	114,7	119,4	117,3	123,9	118,7
CO	187,1	188,2	188,0	185,5	183,3	196,6	184,2	188,7	188,2	197,2	188,1
H ₂ CO	189,1	181,3	181,0	180,0	177,0	184,4	177,4	182,9	181,4	181,7	181,0
CH ₃ OH	51,5	49,1	49,1	48,2	49,4	48,1	49,3	48,6	49,1	47,6	48,6
CH ₃ COCH ₃	201,2	186,3	186,7	185,9	185,2	190,4	185,5	189,0	186,6	190,9	188,1
CH ₃ COCH ₃	30,1	29,1	29,2	29,1	28,4	29,4	28,4	29,7	29,1	28,6	28,9
HCN	106	102,7	102,5	101,1	98,2	107,1	98,6	104,2	102,6	105,3	102,4
CH ₃ CN	0,4	4,9	5,1	4,9	4,1	5,4	4,0	5,1	4,8	4,5	4,0
CH ₃ CN	114,3	108,0	107,9	106,7	11,6	112,0	104,9	109,4	108,0	110,8	108,1
CH ₃ NH ₂	29,8	30,4	30,4	30,5	30,8	29,6	30,7	29,9	30,3	29,5	29,8
CH ₃ CHO	30,9	30,2	30,2	30,2	29,6	30,1	29,6	30,3	30,2	29,4	29,8
CH ₃ CHO	194,8	182,0	182,1	181,2	179,3	185,8	179,7	184,2	182,2	184,9	182,8
OCS	158,1	150,7	151,1	148,7	148,2	160,1	149,1	155,2	150,7	163,2	155,7
CS ₂	196,1	191,1	192,0	188,5	190,7	205,5	192,2	203,2	190,8	214,5	205,8
H ₂ CN ₂	23,6	33,6	33,8	33,0	32,8	36,3	33,0	34,6	33,4	37,0	34,4
MAD	-	6,55	6,51	7,18	7,77	5,59	7,49	5,87	6,52	6,34	6,24
RMS	-	8,95	8,88	9,50	10,10	7,74	9,83	8,09	8,86	8,45	8,43

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 5: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d).

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	-7	-3,3	-3,0	-3,3	-4,1	-4,7	-4,2	-7,7	-3,4	-2,6	-3,9
C ₂ H ₂	70,9	63,9	63,5	62,7	59,9	63,2	60,2	59,5	63,5	63,3	63,5
C ₂ H ₄	123,6	117,7	117,5	116,8	114,8	116,9	115,0	113,1	117,5	117,8	117,5
C ₂ H ₆	7,2	8,7	8,9	8,9	8,9	6,1	8,8	3,5	8,7	8,7	7,9
H ₂ CCCH ₂	217	202,3	202,4	201,4	200,6	203,4	201,0	197,7	202,3	206,1	203,2
H ₂ CCCH ₂	72,9	70,9	70,9	70,4	68,6	69,9	68,7	66,4	70,7	71,0	70,2
CH ₃ CH ₂ CH ₃	18,8	18,2	18,3	18,5	19,1	14,7	19,0	12,6	18,2	17,7	17,4
CH ₃ CH ₂ CH ₃	17,2	17,1	17,5	17,2	17,4	14,3	17,3	12,1	17,1	17,0	16,6
C ₆ H ₆	130,9	121,5	121,5	120,8	119,7	121,1	120,0	117,6	121,5	123,1	122,7
CH ₃ F	71,3	69,5	69,6	69,8	68,5	66,5	68,3	64,8	69,4	67,4	68,5
CHF ₃	119,7	123,3	123,2	123,9	122,7	118,1	122,5	118,1	123,3	117,9	122,9
CF ₄	123,6	126,8	126,8	127,7	127,0	121,1	126,7	121,8	126,9	121,1	127,2
CO ₂	129,6	120,0	120,0	118,7	116,8	121,8	117,2	116,2	119,8	123,7	120,8
CO	187,1	190,5	190,3	188,1	184,9	195,0	185,6	184,8	190,3	196,3	189,4
H ₂ CO	189,1	191,4	190,9	190,1	186,4	190,9	186,8	186,8	191,2	189,6	190,5
CH ₃ OH	51,5	51,3	51,4	51,6	51,1	48,2	51,0	46,1	51,3	49,9	50,4
CH ₃ COCH ₃	201,2	198,8	198,9	198,2	196,5	199,4	196,8	195,2	198,8	200,8	199,6
CH ₃ COCH ₃	30,1	28,9	28,9	28,8	27,9	26,5	27,9	24,4	28,7	28,1	28,3
HCN	106	99,7	99,4	98,1	94,6	101,1	95,0	95,6	99,4	101,1	98,7
CH ₃ CN	0,4	1,5	1,8	1,6	0,3	-0,4	0,2	-3,2	1,3	1,0	0,2
CH ₃ CN	114,3	106,8	106,6	105,4	102,6	107,7	102,9	102,4	106,6	108,2	105,9
CH ₃ NH ₂	29,8	30,2	30,3	30,4	30,2	27,2	30,1	24,8	30,1	29,4	29,0
CH ₃ CHO	30,9	30,3	30,2	30,2	29,5	27,5	29,5	25,3	30,2	29,3	29,6
CH ₃ CHO	194,8	193,3	193,2	192,4	189,7	193,6	190,1	189,3	193,2	193,8	193,3
OCS	158,1	154,1	154,3	152,2	151,2	159,2	152,0	152,7	153,8	163,6	158,1
CS ₂	196,1	203,9	204,6	201,1	202,8	215,0	204,3	210,2	203,3	225,2	218,2
H ₂ CN ₂	23,6	29,2	29,6	28,9	28,3	29,1	28,4	25,1	29,1	31,9	29,5
MAD	-	3,99	4,07	4,24	5,17	3,92	5,03	3,95	4,02	4,70	4,39
RMS	-	5,32	5,42	5,75	6,86	6,09	6,70	5,97	5,35	7,36	6,52

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 6: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p).

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	-7	-5,6	-5,2	-5,4	-6,4	-4,0	-9,4	-4,9	-5,7	-4,6	-6,2
C ₂ H ₂	70,9	65,8	65,4	64,8	62,5	67,5	60,0	66,3	65,5	65,4	66,0
C ₂ H ₄	123,6	119,2	118,9	118,3	116,6	120,7	114,0	119,3	119,0	119,0	119,3
C ₂ H ₆	7,2	8,0	8,2	8,2	8,3	8,2	5,4	7,8	8,0	8,3	7,4
H ₂ CCCH ₂	217	207,0	207,1	206,1	206,0	210,2	203,7	206,5	207,1	210,9	208,3
H ₂ CCCH ₂	72,9	69,2	69,3	68,9	67,5	70,7	64,7	69,8	69,1	69,4	69,1
CH ₃ CH ₂ CH ₃	18,8	19,0	19,1	19,3	20,3	18,1	17,5	18,3	19,1	18,8	18,7
CH ₃ CH ₂ CH ₃	17,2	17,3	17,4	17,4	17,9	17,1	15,1	17,2	17,4	17,4	17,2
C ₆ H ₆	130,9	124,0	123,9	123,3	122,8	125,7	120,3	124,6	123,9	125,4	125,5
CH ₃ F	71,3	71,1	71,2	71,4	71,1	70,3	68,3	71,2	71,1	69,4	71,3
CHF ₃	119,7	125,2	125,1	125,9	125,8	122,1	122,8	124,7	125,3	120,1	125,8
CF ₄	123,6	130,9	130,8	131,8	131,9	127,2	128,9	130,5	131,0	125,4	132,0
CO ₂	129,6	123,9	123,9	122,7	121,8	127,6	119,5	124,8	123,9	127,7	125,7
CO	187,1	190,2	190,1	188,1	185,0	197,3	182,8	189,5	190,0	196,1	189,3
H ₂ CO	189,1	195,6	195,0	194,4	191,6	196,9	189,2	195,8	195,4	193,6	195,7
CH ₃ OH	51,5	52,2	52,3	52,5	52,7	51,4	49,9	51,9	52,2	51,0	52,1
CH ₃ COCH ₃	201,2	203,0	203,1	202,5	202,0	205,5	199,6	204,3	203,0	205,4	205,1
CH ₃ COCH ₃	30,1	29,8	29,8	29,8	29,2	29,8	26,4	30,2	29,7	29,1	29,7
HCN	106	101,3	101,0	99,8	96,9	104,8	94,5	101,9	101,0	102,6	100,8
CH ₃ CN	0,4	1,2	1,5	1,5	0,5	1,9	-2,5	1,5	1,1	0,8	0,1
CH ₃ CN	114,3	109,6	109,3	108,3	106,4	112,5	104,0	110,1	109,4	111,1	109,6
CH ₃ NH ₂	29,8	30,3	30,4	30,6	30,8	29,7	28,0	29,9	30,3	29,7	29,7
CH ₃ CHO	30,9	32,1	32,0	32,0	31,8	31,7	29,0	32,0	32,0	31,2	31,9
CH ₃ CHO	194,8	197,5	197,3	196,6	194,9	199,7	192,5	198,2	197,3	198,1	198,6
OCS	158,1	157,0	157,3	155,3	155,3	164,1	153,3	160,4	156,9	166,6	161,8
CS ₂	196,1	205,9	206,6	203,2	205,3	219,2	204,0	216,8	205,2	227,0	220,3
H ₂ CN ₂	23,6	24,5	24,9	24,5	23,6	27,0	20,8	25,4	24,4	26,9	24,7
MAD	-	3,34	3,43	3,54	3,90	3,71	5,17	3,72	3,35	3,99	3,88
RMS	-	4,45	4,53	4,67	5,32	5,87	6,46	5,59	4,44	7,05	6,13

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Podemos observar que a função de base 6-31+G(d,p) apresenta os menores valores de MAD e RMS (GUZZO, *et al.*, 2017). Isso é justificável pelo fato da mesma possuir mais funções gaussianas em comparação à função de base 3-21G, pela adição de funções de polarização (d,p) e pela adição de funções difusas (+) em comparação à função de base 6-31G(d) (AZZOLINI, 2016). Portanto, os orbitais atômicos são melhores preditos levando a valores calculados mais próximos dos valores experimentais.

Há inúmeros relatos na literatura mostrando que devido à boa relação linear existente entre os deslocamentos químicos calculados em nível GIAO-HDFT e os obtidos experimentalmente há melhora na reprodução dos dados experimentais quando esses

dados são submetidos a uma regressão linear, como já foi discutido anteriormente (FORSYTH & SEBAG, 1997; BARONE *et. al.*, 2002; BIFULCO *et. al.*, 2007). Assim, os deslocamentos químicos escalonados serão obtidos utilizando o método dos mínimos quadrados, onde a inclinação da curva (a) e o seu ponto de intercepção (b) foram obtidos utilizando os valores de δ_{cal} de maneira a obter os valores dos deslocamentos químicos escalonados (δ_{esc}), conforme a equação (17).

$$\delta_{esc} = a.\delta_{cal} \pm b \quad (17)$$

Tendo sido calculados os deslocamentos químicos de ^{13}C de todas as moléculas, em todos os níveis de teoria, foram realizadas várias regressões lineares utilizando os deslocamentos químicos obtidos teoricamente e experimentalmente para cada funcional em cada função de base resultando em trinta gráficos (Figura 3 a 17).

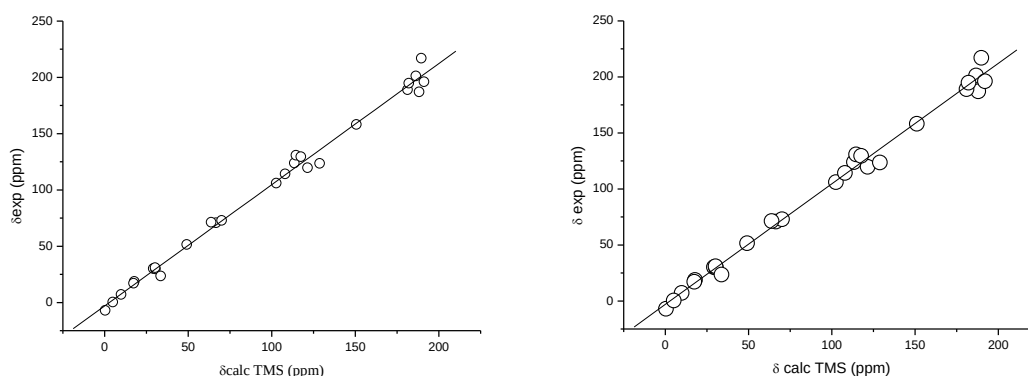


Figura 3. Regressão linear utilizando o funcional PBE1PBE e mPW1PW91, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.

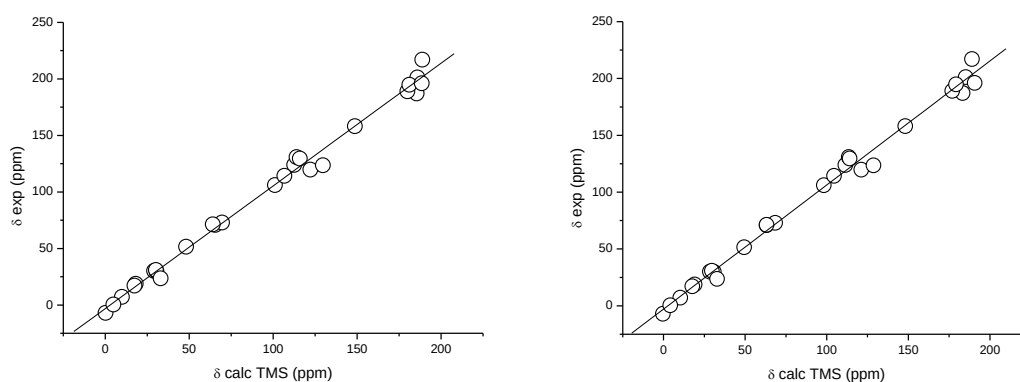


Figura 4. Regressão linear utilizando o funcional B3PW91 e B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.

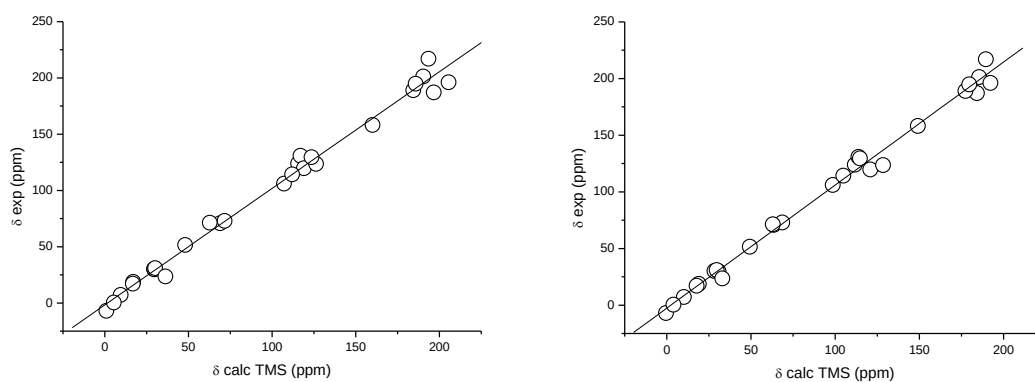


Figura 5. Regressão linear utilizando o funcional mPW1K e X3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.

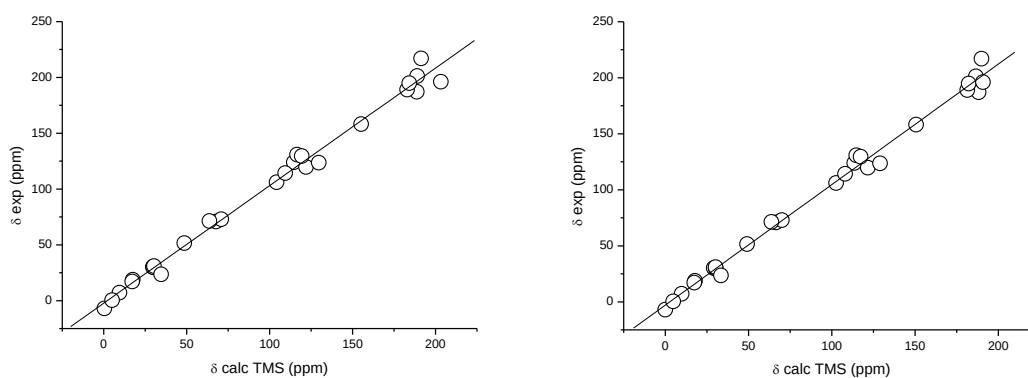


Figura 6. Regressão linear utilizando o funcional ω B97X-D e HSEh1PBE, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.

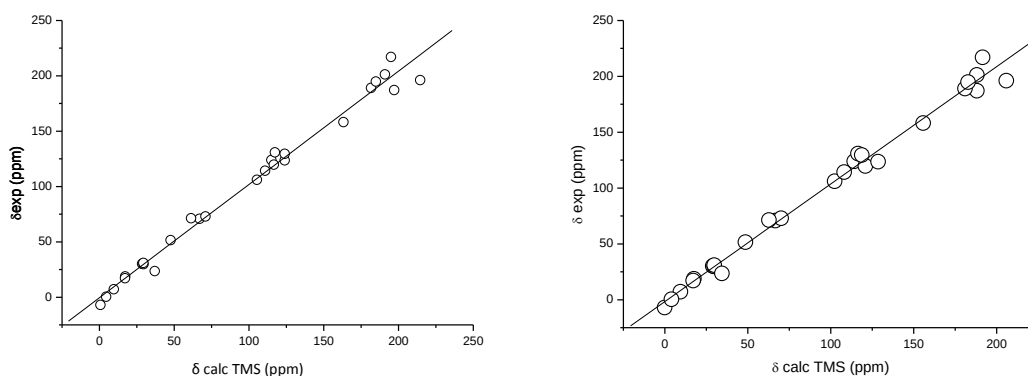


Figura 7. Regressão linear utilizando o funcional BHandHLYP e CAM-B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 3-21G.

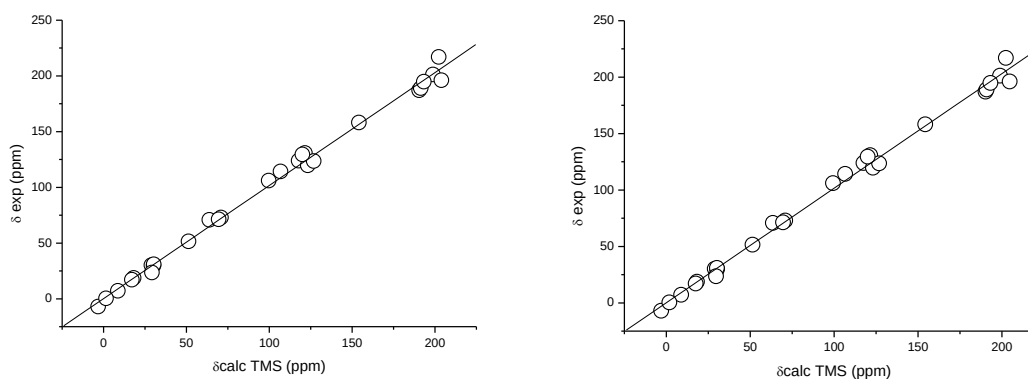


Figura 8. Regressão linear utilizando o funcional PBE1PBE e mPW1PW91, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).

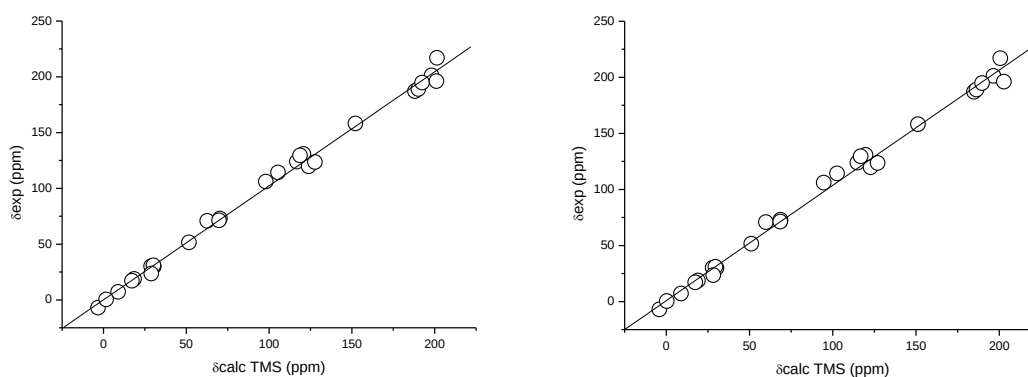


Figura 9. Regressão linear utilizando o funcional B3PW91 e B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).

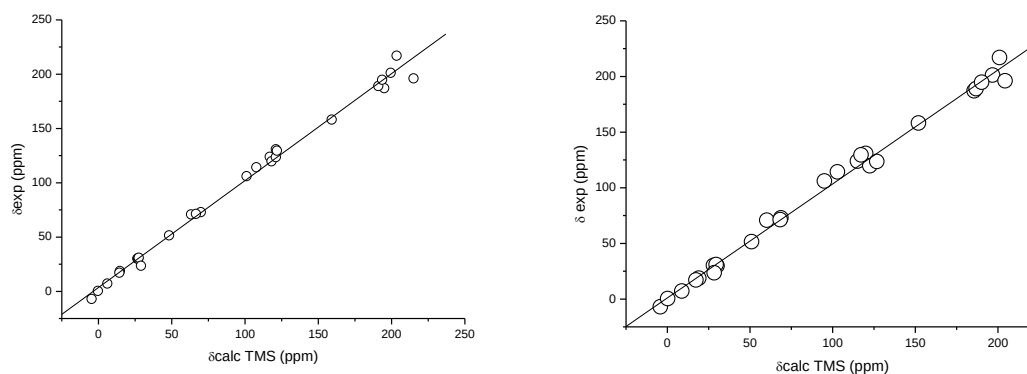


Figura 10. Regressão linear utilizando o funcional mPW1K e X3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).

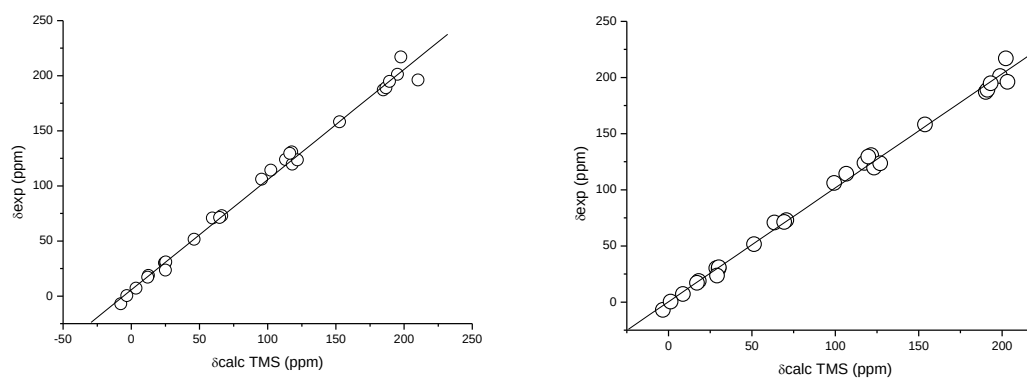


Figura 11. Regressão linear utilizando o funcional ω B97X-D e HSEh1PBE, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).

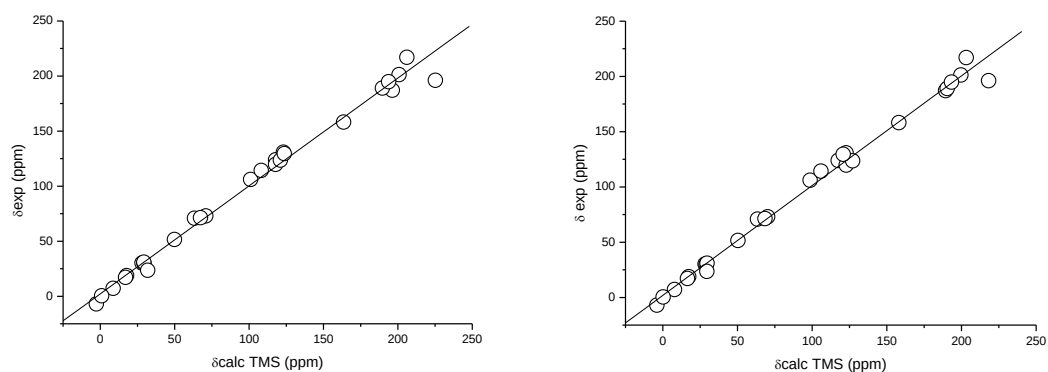


Figura 12. Regressão linear utilizando o funcional BHandHLYP e CAM-B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31G(d).

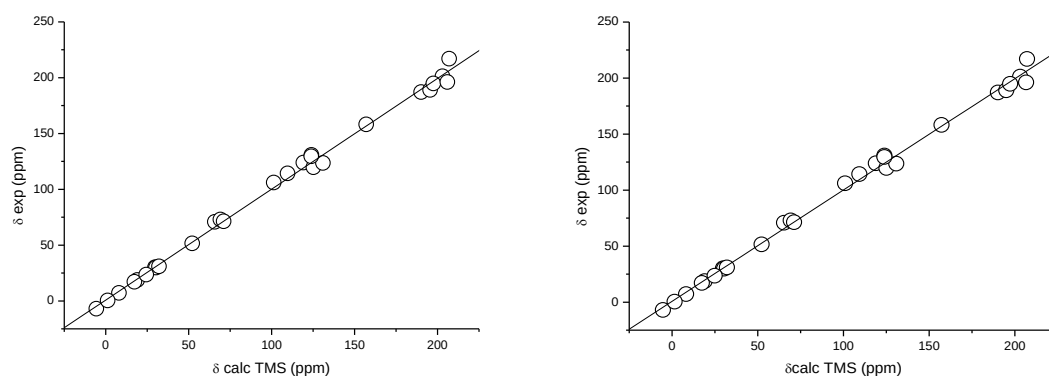


Figura 13. Regressão linear utilizando o funcional PBE1PBE e mPW1PW91, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).

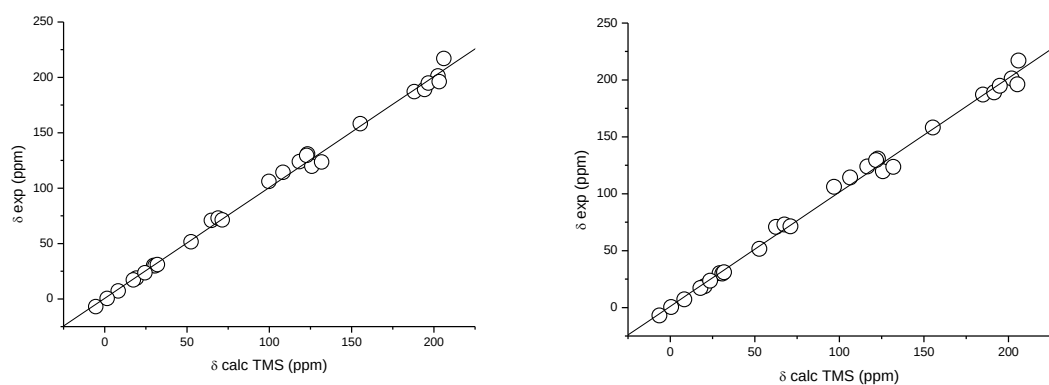


Figura 14. Regressão linear utilizando o funcional B3PW91 e B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).

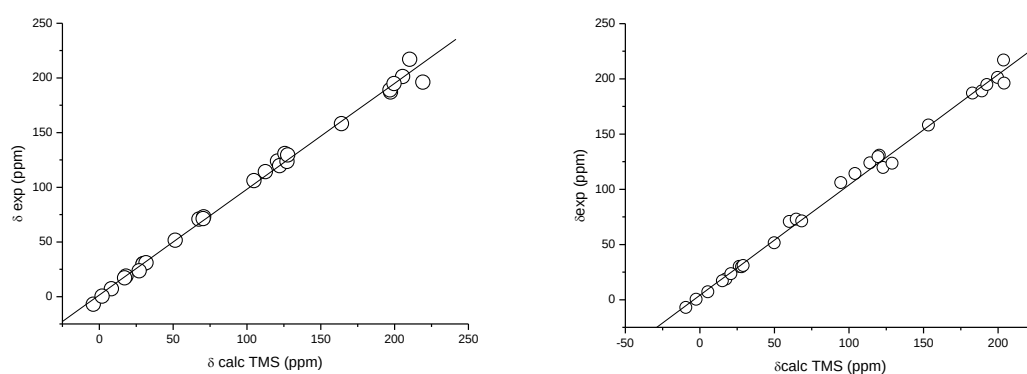


Figura 15. Regressão linear utilizando o funcional mPW1K e X3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).

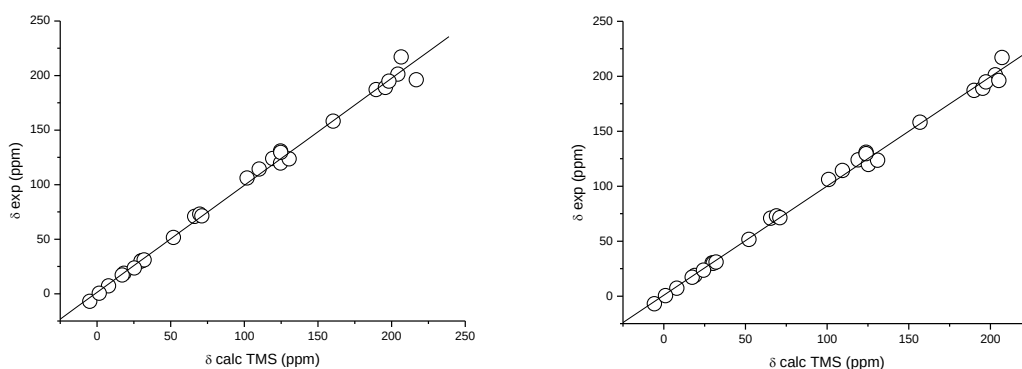


Figura 16. Regressão linear utilizando o funcional ω B97X-D e HSEh1PBE, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).

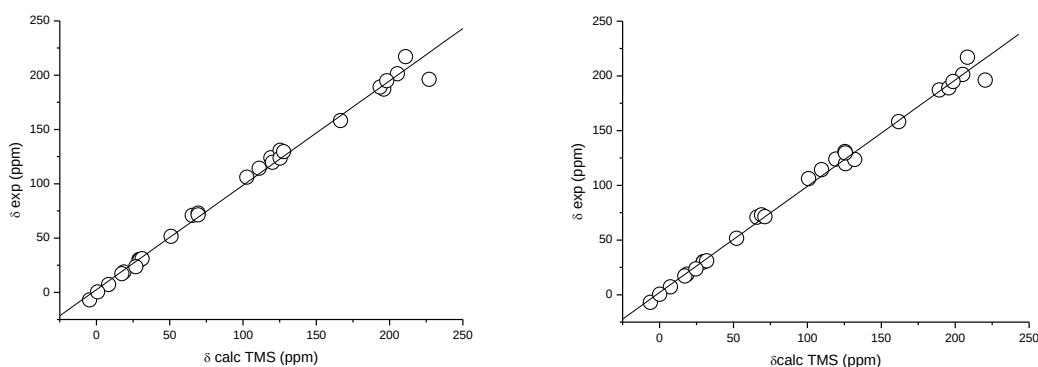


Figura 17. Regressão linear utilizando o funcional BHandHLYP e CAM-B3LYP, respectivamente, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p).

As regressões lineares deram origem às equações descritas nas Tabelas 7, 8 e 9, que serão utilizadas como fator de escalonamento (equação 3), para transformar os deslocamentos químicos calculados das moléculas em escalonados.

Além dos parâmetros estatísticos MAD e RMS, os coeficientes angular (a), linear (b) e de correlação (r^2), que são obtidos a partir da regressão linear e cujos valores estão mostrados também nas Tabelas 7, 8 e 9, podem ser utilizados para avaliar a eficácia do nível de teoria aplicado.

Tabela 7: Coeficientes de correlação linear ($\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} \pm b$) para a base 3-21G

FUNCIONAIS	COEFICIENTES ANGULAR E LINEAR	r^2
PBE1PBE	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,08 - 3,00$	0,996
mPW1PW91	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,08 - 3,03$	0,996
B3PW91	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,09 - 3,15$	0,996
B3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,09 - 2,79$	0,996
mPW1K	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,04 - 1,72$	0,995
X3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,09 - 2,63$	0,996
ω B97X-D)	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,05 - 2,28$	0,995
HSEh1PBE	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,08 - 2,92$	0,996
BHandHLYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,02 - 0,49$	0,993
CAM-B3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,05 - 1,60$	0,995

Tabela 8: Coeficientes de correlação linear ($\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} \pm b$) para a base 6-31G(d,p)

FUNCIONAIS	COEFICIENTES ANGULAR E LINEAR	r^2
PBE1PBE	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,01 + 0,20$	0,997
mPW1PW91	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,02 + 0,09$	0,997
B3PW91	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,02 + 0,007$	0,997
B3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,03 + 0,78$	0,997
mPW1K	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,98 + 0,48$	0,996
X3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,02 + 0,95$	0,997
ω B97X-D)	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,00 + 0,48$	0,996
HSEh1PBE	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,01 + 0,30$	0,997
BHandHLYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,98 + 2,25$	0,995
CAM-B3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,99 + 1,87$	0,996

Tabela 9: Coeficientes de correlação linear ($\delta_{\text{esc}} = a.\delta_{\text{cal}} \pm b$) para a base 6-31+G(d,p)

FUNCIONAIS	COEFICIENTES ANGULAR E LINEAR	r^2
PBE1PBE	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,99 + 0,81$	0,998
mPW1PW91	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,99 + 0,72$	0,998
B3PW91	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,00 + 0,54$	0,998
B3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,00 + 1,05$	0,997
mPW1K	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,97 + 1,49$	0,997
X3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}1,00 + 3,99$	0,997
ω B97X-D)	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,98 + 1,27$	0,997
HSEh1PBE	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,99 + 0,84$	0,998
BHandHLYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,96 + 2,53$	0,996
CAM-B3LYP	$\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc.}}0,97 + 2,02$	0,997

De acordo com Neto e colaboradores (2017), uma boa correlação entre deslocamentos químicos calculados e experimentais deve gerar um coeficiente de correlação com valor maior do que 0,995 e um coeficiente angular com variação máxima

de $\pm 0,05$ do valor ideal, 1. Dessa forma, a maioria dos valores de r^2 obtidos, que variaram de 0,995 à 0,998, indicam uma ótima correlação entre os deslocamentos químicos experimentais e calculados que foram resultantes da aplicação dos níveis de teoria usados neste trabalho.

Alguns valores dos coeficientes angular para a base 3-21G apresentaram uma variação do valor ideal, chegando até a 1,09, o que indica que o método empregado possui erros sistemáticos, que podem ser cancelados a partir da aplicação dos fatores de escalonamento nos deslocamentos químicos calculados. Os deslocamentos químicos escalonados (δ_{esc} , em ppm) e os valores experimentais correspondentes são mostrados nas Tabelas 10, 11 e 12.

Tabela 10: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G.

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	-7	-2,7	-2,6	-3,0	-3,2	-0,7	-3,1	-1,9	-2,9	0,2	-1,7
C ₂ H ₂	70,9	68,8	68,4	68,0	66,1	69,7	66,4	69,1	68,6	68,1	68,5
C ₂ H ₄	123,6	119,2	118,9	119,1	118,8	118,0	118,7	118,4	119,2	117,3	118,5
C ₂ H ₆	7,2	7,5	7,6	7,7	8,4	8,1	8,4	7,8	7,6	9,4	8,3
H ₂ CCCH ₂	217	201,1	201,2	201,9	203,4	198,7	203,2	199,2	201,4	199,2	200,0
H ₂ CCCH ₂	72,9	72,4	72,4	72,4	71,9	72,5	71,9	72,4	72,4	72,1	72,2
CH ₃ CH ₂ CH ₃	18,8	16,2	16,2	16,6	18,0	15,9	18,0	16,2	16,4	17,2	16,8
CH ₃ CH ₂ CH ₃	17,2	15,7	15,7	15,8	16,6	15,7	16,6	15,9	15,8	17,1	16,4
C ₆ H ₆	130,9	120,3	120,3	120,5	121,0	119,5	121,0	120,5	120,4	119,7	120,9
CH ₃ F	71,3	65,6	65,6	66,5	66,2	63,4	65,8	64,9	65,6	62,3	64,4
CHF ₃	119,7	127,7	127,7	129,5	129,4	121,7	128,7	126,2	127,9	119,0	125,6
CF ₄	123,6	135,5	135,6	137,5	137,6	129,1	136,9	134,2	135,8	126,4	133,7
CO ₂	129,6	123,4	123,5	122,7	121,7	126,3	121,9	123,5	123,3	126,4	123,2
CO	187,1	199,7	199,3	198,2	197,1	202,0	197,4	196,4	199,5	201,5	196,3
H ₂ CO	189,1	192,2	191,7	192,3	190,2	189,3	190,0	190,3	192,2	185,6	188,8
CH ₃ OH	51,5	49,8	49,8	49,1	51,1	48,1	50,9	48,9	49,9	48,2	49,5
CH ₃ COCH ₃	201,2	197,6	197,9	198,6	199,2	195,5	198,8	196,8	197,9	194,9	196,2
CH ₃ COCH ₃	30,1	28,4	28,4	28,4	28,2	28,8	28,2	29,0	28,4	28,8	28,8
HCN	106	107,5	107,3	106,6	104,3	109,2	104,5	107,4	107,4	107,3	106,2
CH ₃ CN	0,4	2,3	2,5	2,2	1,6	3,9	1,7	3,1	2,2	4,2	2,6
CH ₃ CN	114,3	113,3	113,1	112,7	111,2	114,3	111,3	112,9	113,2	113,0	112,1
CH ₃ NH ₂	29,8	29,7	29,7	30,0	30,8	29,0	30,7	29,2	29,7	29,8	29,7
CH ₃ CHO	30,9	29,5	29,5	29,6	29,5	29,5	29,5	29,7	29,5	29,6	29,7
CH ₃ CHO	194,8	193,0	192,9	193,5	192,8	190,8	192,6	191,7	193,1	188,8	190,7
OCS	158,1	159,2	159,6	158,2	158,8	164,1	159,3	161,2	159,2	166,6	162,2
CS ₂	196,1	202,7	203,6	201,5	205,3	211,2	206,2	211,8	202,4	219,1	214,9
H ₂ CN ₂	23,6	33,1	33,4	32,7	32,9	35,8	33,2	34,1	33,1	37,4	34,5
MAD	-	4,52	4,56	4,43	4,55	5,17	4,58	4,95	4,47	5,70	5,01
RMS	-	6,18	6,20	6,15	6,18	7,16	6,19	6,75	6,13	8,10	6,98

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 11: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d).

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH ₄	-7	-3,1	-2,9	-3,3	-3,4	-1,0	-3,3	-2,0	-3,2	-0,3	-2,0
C ₂ H ₂	70,9	65,0	64,5	64,1	62,4	65,8	62,7	65,2	64,8	64,3	64,9
C ₂ H ₄	123,6	119,6	119,4	119,5	118,8	118,7	118,8	118,8	119,6	117,6	118,6
C ₂ H ₆	7,2	9,0	9,1	9,1	9,9	9,6	10,0	9,2	9,1	10,8	9,7
H ₂ CCCH ₂	217	205,4	205,6	206,0	207,1	203,8	206,9	203,4	205,7	204,2	203,7
H ₂ CCCH ₂	72,9	72,1	72,1	72,0	71,4	72,4	71,4	72,1	72,1	71,8	71,6
CH ₃ CH ₂ CH ₃	18,8	18,6	18,6	19,0	20,5	18,0	20,4	18,3	18,8	19,6	19,2
CH ₃ CH ₂ CH ₃	17,2	17,6	17,8	17,6	18,7	17,6	18,7	17,7	17,7	18,9	18,4
C ₆ H ₆	130,9	123,5	123,4	123,6	123,9	122,8	123,9	123,3	123,6	122,9	123,7
CH ₃ F	71,3	70,7	70,7	71,4	71,2	69,0	71,0	70,5	70,7	68,3	69,9
CHF ₃	119,7	125,3	125,2	126,8	127,0	119,8	126,5	123,8	125,4	117,8	124,0
CF ₄	123,6	128,9	128,8	130,6	131,4	122,8	130,8	127,5	129,1	120,9	128,3
CO ₂	129,6	121,9	121,9	121,4	120,9	123,5	121,0	121,9	121,9	123,5	121,9
CO	187,1	193,5	193,3	192,4	191,0	195,6	191,1	190,5	193,5	194,6	190,0
H ₂ CO	189,1	194,4	193,9	194,5	192,5	191,5	192,3	192,5	194,3	188,1	191,1
CH ₃ OH	51,5	52,3	52,3	52,7	53,3	51,0	53,2	51,8	52,3	51,1	51,9
CH ₃ COCH ₃	201,2	201,9	202,0	202,7	202,9	199,9	202,6	200,9	202,0	199,0	200,1
CH ₃ COCH ₃	30,1	29,5	29,4	29,5	29,5	29,6	29,5	30,1	29,5	29,8	30,0
HCN	106	101,4	101,0	100,3	98,1	103,1	98,3	101,3	101,2	101,3	99,9
CH ₃ CN	0,4	1,7	1,9	1,6	1,1	3,2	1,2	2,5	1,6	3,2	2,0
CH ₃ CN	114,3	108,5	108,3	107,8	106,3	109,6	106,4	108,1	108,5	108,3	107,1
CH ₃ NH ₂	29,8	30,8	30,8	31,1	31,8	30,3	31,8	30,5	30,9	31,0	30,7
CH ₃ CHO	30,9	30,9	30,8	30,9	31,1	30,6	31,2	31,0	30,9	30,9	31,3
CH ₃ CHO	194,8	196,3	196,2	196,8	196,0	194,2	195,7	195,0	196,4	192,2	193,9
OCS	158,1	156,5	156,7	155,6	156,3	160,3	156,7	158,4	156,4	162,6	158,9
CS ₂	196,1	207,1	207,8	205,7	209,4	215,3	210,3	215,9	206,6	222,9	218,6
H ₂ CN ₂	23,6	29,9	30,2	29,6	29,9	32,2	30,1	30,8	29,9	33,5	31,2
MAD	-	3,79	3,87	3,99	4,37	3,92	4,33	3,93	3,80	4,86	4,24
RMS	-	4,99	5,09	5,10	5,61	5,91	5,60	5,95	4,96	7,21	6,38

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 12: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p).

Molécula	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
CH_4	-7	-4,8	-4,5	-4,8	-5,4	-2,4	-5,4	-3,5	-4,8	-1,9	-4,0
C_2H_2	70,9	66,2	65,8	65,4	63,8	66,8	64,0	66,3	66,0	65,4	66,1
C_2H_4	123,6	119,1	118,9	119,0	118,0	118,3	118,0	118,4	119,1	117,0	117,9
C_2H_6	7,2	8,7	8,8	8,8	9,4	9,4	9,4	8,9	8,7	10,5	9,2
H_2CCCH_2	217	206,3	206,5	206,8	207,8	205,0	207,6	203,9	206,6	205,4	204,4
H_2CCCH_2	72,9	69,6	69,6	69,5	68,7	70,0	68,7	69,8	69,5	69,3	69,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	18,8	19,7	19,7	19,9	21,5	19,0	21,5	19,2	19,8	20,6	20,2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	17,2	18,0	18,0	18,0	19,0	18,0	19,1	18,1	18,1	19,3	18,7
C_6H_6	130,9	123,9	123,8	124,0	124,2	123,2	124,2	123,6	124,0	123,2	124,0
CH_3F	71,3	71,4	71,5	72,0	72,4	69,6	72,2	71,1	71,5	69,3	71,3
CHF_3	119,7	125,1	125,1	126,6	127,2	119,7	126,7	123,6	125,3	118,1	124,2
CF_4	123,6	130,8	130,7	132,5	133,4	124,7	132,8	129,3	131,0	123,1	130,3
CO_2	129,6	123,9	123,9	123,4	123,3	125,1	123,5	123,8	123,9	125,3	124,2
CO	187,1	189,7	189,6	188,8	186,7	192,5	186,8	187,2	189,7	191,1	185,9
H_2CO	189,1	195,0	194,6	195,1	193,3	192,2	193,1	193,3	195,0	188,8	192,2
CH_3OH	51,5	52,7	52,7	53,1	54,0	51,2	53,8	52,2	52,7	51,6	52,6
CH_3COCH_3	201,2	202,4	202,5	203,2	203,8	200,5	203,5	201,8	202,6	200,1	201,3
CH_3COCH_3	30,1	30,4	30,3	30,4	30,4	30,4	30,4	30,9	30,3	30,5	30,8
HCN	106	101,4	101,1	100,5	98,3	102,9	98,4	101,2	101,2	101,2	100,0
CH_3CN	0,4	2,0	2,3	2,1	1,5	3,3	1,5	2,8	1,9	3,3	2,1
CH_3CN	114,3	109,6	109,4	109,0	107,8	110,5	107,9	109,3	109,6	109,4	108,5
CH_3NH_2	29,8	30,9	30,9	31,1	32,0	30,3	31,9	30,6	30,9	31,1	30,8
CH_3CHO	30,9	32,7	32,5	32,6	32,9	32,2	33,0	32,7	32,7	32,5	33,1
CH_3CHO	194,8	196,9	196,8	197,3	196,7	194,9	196,4	195,8	197,0	193,1	195,0
OCS	158,1	156,7	157,0	156,0	156,9	160,4	157,2	158,6	156,7	162,7	159,2
CS_2	196,1	205,2	206,0	204,0	207,1	213,7	207,9	214,0	204,8	220,8	216,0
H_2CN_2	23,6	25,1	25,5	25,0	24,7	27,6	24,8	26,2	25,1	28,4	26,0
MAD	-	3,46	3,54	3,72	4,10	3,44	4,03	3,66	3,48	4,21	3,89
RMS	-	4,42	4,51	4,63	5,14	5,15	5,10	5,41	4,41	6,36	5,72

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Observando os resultados contidos nas Tabelas 10, 11 e 12 percebe-se que após a aplicação dos fatores de escalonamento obtivemos valores de MAD e RMS menores. Os mesmos variaram de 3,44 a 5,70 ppm e 4,41 a 8,10 pmm, respectivamente, mostrando que houve um cancelamento sistemático de erros quando se compara aos valores dos deslocamentos calculados.

5.2 Aplicação dos protocolos a um problema real

Afim de verificar a aplicabilidade e o desempenho dos fatores de escalonamento desenvolvidos a um problema prático e realizar um estudo comparativo entre os fatores de escalonamento, escolheu-se o cálculo do deslocamento químico do caulerpinol e da loliolida.

Foram determinados os deslocamentos químicos calculados para as moléculas de teste utilizando as trinta combinações HDFT/funções de base (Apêndice – Tabela 1 a 12). Posteriormente aplicou-se os fatores de escalonamento obtidos na primeira etapa da elaboração do protocolo. Os valores de MAD e de RMS antes e depois da aplicação das equações de escalonamento, são listados nas Tabelas 13 e 14. Assim, mediante a obtenção desses valores, investigamos qual o conjunto HDFT/função de base forneceu a melhor relação custo computacional versus acurácia.

Tabela 13. Erros MAD e RMS em ppm para todos os níveis de teoria da molécula caulerpinol.

FUNCIONAL	3-21G		6-31G(d)		6-31+G(d,p)	
	MAD _{calc} (MAD _{scal})	RMS _{calc} (RMS _{scal})	MAD _{calc} (MAD _{scal})	RMS _{calc} (RMS _{scal})	MAD _{calc} (MAD _{scal})	RMS _{calc} (RMS _{scal})
PBE1PBE	5,73 (2,25)	7,06 (2,82)	2,70 (2,35)	3,42 (2,92)	2,51 (2,60)	3,43 (3,44)
MPW1PW91	5,80 (2,29)	7,17 (2,89)	2,70 (2,39)	3,45 (2,96)	2,50 (2,50)	3,49 (3,44)
B3PW91	6,00 (2,24)	7,37 (2,79)	2,70 (2,45)	3,53 (3,01)	2,60 (2,70)	3,53 (3,61)
B3LYP	6,30 (2,22)	7,75 (2,85)	3,20 (2,68)	4,23 (3,45)	2,80 (3,00)	3,89 (4,05)
MPW1K	4,50 (2,54)	5,49 (3,40)	3,50 (2,53)	4,31 (3,28)	2,70 (2,62)	3,53 (3,27)
X3LYP	6,30 (2,23)	7,80 (2,80)	3,30 (2,54)	4,33 (3,22)	3,50 (3,08)	4,66 (4,06)
WB97XD	4,80 (2,42)	5,76 (3,08)	2,30 (2,22)	3,10 (2,98)	2,50 (2,63)	3,48 (3,40)
HSEH1PBE	5,60 (2,25)	6,86 (2,77)	2,70 (2,36)	3,45 (2,96)	2,50 (2,64)	3,49 (3,50)
BHANDHLYP	4,17 (2,89)	5,11 (3,80)	2,60 (2,56)	3,41 (3,26)	3,00 (2,89)	4,04 (3,63)
CAM-B3LYP	5,00 (2,32)	6,07 (2,98)	2,60 (2,35)	3,37 (3,05)	2,80 (2,73)	3,84 (3,57)

Tabela 14. Erros MAD e RMS em ppm para todos os níveis de teoria da molécula loliolida.

FUNCIONAL	3-21G		6-31G(d)		6-31+G(d,p)	
	MAD _{calc} (MAD _{scal})	RMS _{calc} (RMS _{scal})	MAD _{calc} (MAD _{scal})	RMS _{calc} (RMS _{scal})	MAD _{calc} (MAD _{scal})	RMS _{calc} (RMS _{scal})
PBE1PBE	6,19 (3,82)	8,92 (5,12)	3,54 (2,96)	4,43 (3,45)	2,66 (2,87)	3,24 (3,45)
MPW1PW91	6,12 (3,81)	8,75 (5,04)	3,50 (2,90)	4,30 (3,36)	2,68 (2,86)	3,27 (3,44)
B3PW91	6,31 (3,58)	8,99 (4,68)	3,66 (2,77)	4,50 (3,27)	2,82 (2,73)	3,54 (3,58)
B3LYP	6,38 (3,32)	9,06 (4,20)	3,85 (2,67)	4,78 (3,35)	2,78 (2,96)	3,74 (4,07)
MPW1K	5,73 (4,80)	7,86 (6,36)	5,73 (5,69)	6,65 (6,44)	2,18 (3,33)	2,76 (3,74)
X3LYP	6,28 (3,37)	8,92 (4,26)	3,76 (2,71)	4,65 (3,32)	3,58 (2,94)	4,18 (4,00)
WB97XD	5,63 (3,89)	7,80 (5,25)	3,20 (3,16)	3,72 (3,55)	2,41 (3,06)	2,90 (3,41)
HSEH1PBE	6,09 (3,70)	8,67 (4,88)	3,48 (2,87)	4,26 (3,30)	2,63 (2,81)	3,26 (3,46)
BHANDHLYP	5,62 (4,51)	7,62 (6,13)	4,05 (4,34)	4,48 (4,80)	2,46 (3,73)	3,11 (4,03)
CAM-B3LYP	6,46 (4,69)	8,38 (5,64)	3,18 (3,13)	3,84 (3,48)	2,04 (2,95)	2,73 (3,39)

Analisando as tabelas acima comprovamos que após a aplicação dos fatores de escalonamentos todos os níveis de teoria foram capazes de reproduzir com baixos valores de MAD e RMS os deslocamentos químicos obtidos experimentalmente. Para a molécula caulerpinol a função de base 3-21G obteve o melhor desempenho tendo o MAD uma média de 2,37 e o RMS de 3,02. O funcional que melhor reproduziu os valores experimentais foi o HSE1PBE. A molécula loliolida apresentou como melhor função de base a 6-31+G(d,p) com valores médios de MAD de 3,02 e de RMS de 3,66. O funcional com menores valores de MAD e RMS foi o B3PW91.

No que tange ao custo computacional, uma das questões que surge é: como medir essa grandeza em termos das diferenças de necessidade de *hardware*? Uma alternativa razoável é estimar o tempo de cálculo por meio do número de funções de bases utilizadas na etapa dos cálculos GIAO-DFT. Sabemos que a base 3-21G utiliza poucas funções gaussianas exigindo muito menos esforço computacional em comparação com as outras

(AZZOLINI, 2016). Assim, é evidente que os cálculos realizados no nível de teoria GIAO-HSEH1PBE/3-21G apresentam melhor relação custo computacional versus acurácia, ou seja, menor tempo computacional e menor erro MAD e RMS demonstrando habilidade em reproduzir os dados experimentais. Além disso, é suficientemente robusto para ser utilizado na atribuição da estrutura através dos deslocamentos químicos de RMN do ^{13}C computacionais.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisarmos os 27 deslocamentos químicos produzidos pelas 22 moléculas e após aplicar a eles a regressão linear obtivemos fatores de escalonamento que visivelmente reduziram os erros MAD e RMS. Esses fatores de escalonamento aplicados aos terpenóides também produziram resultados promissores.

Os deslocamentos químicos calculados em nível de teoria GIAO-HSEH1PBE/3-21G usando um simples relação ($\delta_{\text{scal}} = \delta_{\text{calc}} \cdot 1,08 - 2,92$), foram capazes de produzir erros MAD e RMS tão pequenos quanto os obtidos com maiores conjuntos de base. Portanto, a melhor relação custo computacional versus acurácia do fator de escalonamento na aplicabilidade para um problema prático, bem como sua robustez foi confirmada.

REFERÊNCIAS

AMBROSIO, A. L. B.; FRANCHINI, K. G. Cristalografia macromolecular: a biologia sobre a ótica dos raios X. **Ciência e Cultura**, v. 69, n. 3, p. 29-36, 2017.

ALIEV, A. E.; COURTIER-MARIAS, D.; ZHOU, S. Scaling factors for carbon NMR chemical shifts obtained from DFT B3LYP calculations. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 893, n. 1-3, p. 1-5, 2009.

AZZOLINI, N. Estudo dos efeitos dos conjuntos de base sobre a descrição da estrutura eletrônica molecular e do espalhamento elétron-molécula: H₂, N₂ e O₂. 2016. 96 f. **Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Química) – Universidade Federal Tecnológica do Paraná**, Pato Branco, 2016.

BARBOSA, L. R. Estudo teórico-experimental por RMN para elucidação estrutural de derivados do cardanol, homolicorinas e cicloheptenonas. 2018. 251 f. **Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Espírito Santo**, Vitória, 2018.

BARONE, V.; ADAMO, C. Recent advances in density functional methods. **Journal Chemistry and Physical**, v. 102, p. 364, 1995.

BATISTA, V. H. S. C. Comparação entre funcionais de densidade no estudo de propriedades eletrônicas de derivados de artemisinina. 2014. 88 p. **Dissertação (Mestrado profissional em Inovação Tecnológica) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro**, Uberaba, 2014.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098-3100, 1988.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993.

BIFULCO, G.; DAMBRUOSO, P.; GOMEZ-PALOMA, L.; RICCIO, R. Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 9, p. 3744–3779, 2007.

BLOCH, F.; HANSEN, W. W.; PACKARD, M. Nuclear Induction. **Physical Review**, v. 69, n. 3-4, p. 127-127, 1946.

BORKOWSKI, E. J.; SUVIRE, F. D.; ENRIZ, R. D. Advances in correlation between experimental and DFT/GIAO computed ^{13}C NMR chemical shifts: A theoretical study on pentacyclic terpenoids (ferrenes). **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 953, n. 1-3, p. 83-90, 2010.

CIMINO, P.; GOMEZ-PALOMA, L.; DUCA, D.; RICCIO, R.; BIFULCO, G. Comparison of different theory models and basis sets in the calculation of ^{13}C NMR chemical shifts of natural products. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 42, n. S1, p. S23-S33, 2004.

CHEESEMAN, J. R.; TRUCKS, G. W.; KEITH, T. A.; FRISCH, M. J. A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. **The Journal of Chemical Physics**, v. 104, n. 14, p. 5497-5509, 1996.

CHEN, F.; LIU, C. J.; TSCHAPLINSKI T. J.; ZHAO, N. Genomics of Secondary Metabolism in Populus: Interactions with Biotic and Abiotic Environments. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 28, n. 5, p. 375-392, 2009.

COSTA, R. A.; NASCIMENTO, F. C. A.; SILVA, S. G., SILVA, A. S. S.; BRASIL, D. S. B. Theoretical study of spectroscopic data of a dihydrochalcone from the natural product metrodorea. **Journal of Engineering and Technology for Industrial Applications**, v. 3, n. 9, p. 18-22, 2017.

CSEKE, L. J.; KIRAKOSYAN, A.; KAUFMAN, P., B.; WARBER, S., L.; DUKE, J. A.; BRIELMANN, H., L. **Natural products from plants**, 2nd edition 6000 Broken Sound Parkway NW, FL 33487-27422006: Taylor & Francis Group. 2006, pages 640.

CURTISS, L. A.; RAGHAVACHARI, K.; TRUCKS, G. W.; POPLE, J. A. Gaussian-2 theory for molecular-energies of 1st-row and 2nd-row compounds. **Journal of Chemical Physics**, v. 94, n. 11, p. 7221-7230, 1991.

ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. **Stereochemistry of Organic Compounds**, 1st edition; New York, N.Y.: Wiley-Interscience, 1994, p. 1267.

FORSYTH, D. A.; SEBAG, A. B. Computed ^{13}C NMR Chemical Shifts via Empirically Scaled GIAO Shieldings and Molecular Mechanics Geometries. Conformation and Configuration from ^{13}C Shifts. **Journal of the American Chemical Society**, v 119, n. 40, p. 9483-9494, 1997.

HEERDT, G.; MORGON, N. H. Validação computacional de métodos compostos no estudo de propriedades moleculares. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 868-873, 2011.

HELGAKE, T.; JASZUNSKI, M.; RUUD, K. Ab Initio Methods for the Calculation of NMR Shielding and Indirect Spin-Spin Coupling Constants. **Chemical Reviews**, vol. 99, no. 1, pp. 293-352, 1999.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v.136, n. 3B, p. B864-871, 1964.

KAUPP, M., BÜHL, M.; MALKIN, V. G. **Calculation of NMR And EPR Parameters - Theory And Applications**, 1st edition, New York, N.Y., USA: Wiley-VCH, 2004, 621 pages.

LEE, C. T.; YANG, W. T.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron-density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

LINO, J. B. R.; RAMALHO, T. C. Informação quântica e parâmetros de ressonância magnética nuclear. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 4, 2018.

LYNCH, B. J.; FAST, P. L.; HARRIS, M.; TRUHLAR, D. G. Adiabatic connection for kinetics. **The Journal of Physical and Chemistry**, v. 104, n. 21, p. 4811-4815, 2000.

MIERTUS, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of ab initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects. **Chemical Physics**, v. 55: n. 10-12, p.117-129, 1981.

MØLLER, C., PLESSET, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. **Physical. Review**, v.46, n. 7, p. 618-622, 1934.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Livraria Editora da Física, 2007. p. 72-112.

MULDER, F. A. A.; FILATOV, M. NMR chemical shift data and ab initio shielding calculations: emerging tools for protein structure determination. **Chemical Society Reviews**. v. 39, n. 2, p. 578-590, 2010.

OLIVEIRA, L. B. A. Propriedades estruturais e espectroscópicas de modelos de vitamina E e de constituintes da eumelanina em água e em mistura solventes. 2015. 153 p. **Tese (Doutorado em Física) – Universidade Federal de Goiás**, Goiânia, 2015.

PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy - generalized gradient approximation. **Physical Review B**, v. 33, n. 12, p. 8800-8802, 1986.

PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation-energy. **Physical Review B**, v. 45, n. 23, p. 13244-13249, 1992.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865-3868, 1996.

PIERENS, G. K. ^1H and ^{13}C NMR Scaling Factors for the Calculation of Chemical Shifts in Commonly Used Solvents Using Density Functional Theory. **Journal of Computational Chemistry**, 2014.

PURCELL, E. M.; TORREY, H. C.; POUND, R.V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid [J]. **Physical Review**, v. 69, n. 1-2, p. 37-38, 1946.

REZENDE, F. M.; ROSADO, D.; MOREIRA, F. A.; CARVALHO, W. R. S. Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas. In: HIDALGO, E. M. P. et al. (Orgs). **VI Botânica no Inverno**. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Departamento de Botânica, 2016. cap. 10, p. 93-104.

SANTIAGO, R. T. Novas parametrizações de funcionais híbridos para uso de cálculos relativísticos. 2014. 66 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo**, São Carlos, 2014.

SAROTTI, A. M.; PELLEGRINET, S. C. A Multi-standard Approach for GIAO ^{13}C NMR Calculations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n.19, p. 7254-7260, 2009.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. **Produtos de Origem Vegetal e o Desenvolvimento de Medicamentos. Farmacognosia da planta ao medicamento.** Porto Alegre/Florianópolis. Editora da UFRGS/ Editora da UFSC. 2004. p 371.

SECO, J. M.; QUIÑOÁ, E.; RIGUERA, R. The Assignment of Absolute Configuration by NMR. **Chemical Reviews**, v.104, n. 1, p. 17–118, 2004.

SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. Assigning Stereochemistry to Single Diastereoisomers by GIAO NMR Calculation: The DP4 Probability. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 37, p. 12946-12959, 2010.

SOUZA, F. S.; SILVA, S. de O.; FARIA, L. J. G.; ALVES, C. N.; MULLER, A. H.; GUILHON, G. M. S. P.; BRASIL, D. do S. B. Dados Espectroscópicos de Diterpenos Labdânicos: uma análise teórica via RMN e DFT. **Química Nova**, v. 38, n. 5, p. 645-650, 2015.

SPECIAN, V.; ORLANDELLI, R. C.; FELBER, A. C.; AZEVEDO, J. L.; PAMPHILE, J. A. Metabólitos Secundários de Interesse Farmacêutico Produzidos por Fungos Endofíticos. **Cient Ciênc Biol Saúde**, v. 16, n. 4, p. 345-351, 2014.

STEPHENS, P. J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. Ab-initio calculation of vibrational absorption and circular-dichroism spectra using density-functional force-fields. **Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623-11627, 1994.

STEFANI, R.; NASCIMENTO, P. G. B. D.; COSTA, F. B. Elucidação estrutural de substâncias orgânicas com auxílio de computador: evoluções recentes. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1347-1356, 2007.

TAWADA, Y.; TSUNEDA, T.; YANAGISAWA, S.; YANAI, T.; HIRAO, K. A long-range-corrected time-dependent density function theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 120, n. 18, p. 8425-8429, 2004.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

VIZZOTO, M.; KROLOW, A. C.; WEBER, G. E. B. **Metabólitos Secundários Encontrados em Plantas e sua Importância**. 1. ed. Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 2010. 16 p.

WU, A.; ZHANG, Y.; XU, X.; YAN, Y. Systematic studies on the computation of nuclear magnetic resonance shielding constants and chemical shifts: The density functional models. **Journal of Computational Chemistry**, v. 28, n. 15, p. 2431–2442, 2007.

XU, X.; GODDARD, W. A. The X3LYP extended density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, spin states, and thermochemical properties. **Proceedings of the National Academy of Sciences – PNAS**, v. 101, n. 09, p. 2673-2677, 2004.

YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1, p. 51-57, 2004.

YONG, Y.; AHN, S.; HWANG, D.; YOON, H.; JO, G.; KIM, Y. H.; KIM, S. H.; KOH, D.; LIM, Y. ^1H e ^{13}C NMR spectral assignments of 2'-hydroxychalcones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 51, p. 364-370, 2013.

ZABOLI, M.; RAISSI, H. A combined molecular dynamics simulation and quantum mechanics study on mercaptopurine interaction with the cucurbit urils: Analysis of electronic structure. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 2017.

APÊNDICE

Tabela 1: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G, referente a molécula -caulerpinol.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	149,1	141,4	141,3	141,2	141,0	143,5	140,9	143,6	141,9	144,5	143,2
C2	24,6	26,5	26,1	26,5	26,1	25,8	25,8	26,1	26,5	25,6	25,6
C3	20,0	22,3	22,0	22,4	21,7	21,9	21,3	22,3	22,3	21,4	21,4
C4	109,9	98,6	98,2	98,1	97,3	100,0	97,1	100,1	98,7	100,1	99,5
C5	90,7	90,5	90,0	90,3	88,6	90,3	88,4	89,6	90,8	88,8	88,6
C6	89,9	86,0	85,6	85,9	84,3	85,8	84,0	85,1	86,3	84,4	84,0
C7	135,5	124,3	124,0	124,0	123,9	125,7	123,8	127,2	124,6	126,6	126,6
C8	67,1	68,9	68,6	69,5	69,5	67,1	69,1	69,5	69,2	66,8	68,5
C9	119,1	108,9	108,5	108,0	106,7	111,2	106,7	110,4	108,9	110,9	109,9
C11	40,7	38,5	38,2	38,9	39,3	37,3	38,9	39,0	38,8	37,8	38,6
C12	70,9	66,3	66,1	66,9	66,8	65,1	66,3	67,2	66,6	64,9	66,0
C13	119,9	110,0	110,0	110,2	110,3	111,3	110,1	112,0	110,6	112,4	111,5
C15	167,2	158,5	158,6	157,9	157,5	162,8	157,6	160,6	158,8	164,3	160,5
C16	21,1	20,9	20,7	20,9	20,3	21,2	19,9	21,5	20,8	21,1	20,7
C18	134,5	125,2	125,0	124,8	124,3	126,8	124,2	126,3	125,5	127,1	126,0
C20	166,7	155,2	155,3	154,5	154,0	159,6	154,1	157,6	155,5	160,9	157,3
C21	20,5	21,6	21,3	21,5	21,0	21,8	20,7	22,1	21,5	21,7	21,4
C23	105,9	101,7	101,5	101,4	101,0	103,5	100,9	103,5	102,0	104,2	103,1
C24	137,3	132,1	131,9	131,9	131,2	133,7	131,1	133,4	132,4	133,9	133,0
C26	170,0	158,2	158,3	157,4	157,1	162,8	157,2	160,6	158,5	164,4	160,4
C27	19,9	21,3	21,1	21,3	20,6	21,6	20,3	21,8	21,2	21,4	21,0
MAD	-	5,73	5,80	6,00	6,30	4,50	6,30	4,80	5,60	4,17	5,00
RMS	-	7,06	7,17	7,37	7,75	5,49	7,80	5,76	6,86	5,11	6,07

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 2: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d), referente a molécula -caulerpinol.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	149,1	151,5	151,9	151,4	150,6	151,0	150,5	152,7	151,6	153,2	152,6
C2	24,6	25,5	25,9	26,0	25,4	22,5	25,0	25,3	25,5	24,4	24,3
C3	20,0	21,1	21,6	21,7	20,8	18,4	20,3	21,2	21,1	20,0	19,8
C4	109,9	102,1	102,4	102,0	100,3	100,9	100,1	102,9	102,0	102,0	102,1
C5	90,7	91,3	91,5	91,6	89,5	88,3	89,1	89,7	91,4	88,2	88,7
C6	89,9	85,1	85,3	85,4	83,3	81,9	82,9	83,1	85,2	81,8	82,2
C7	135,5	131,0	131,3	130,9	130,3	129,7	130,2	133,0	131,0	132,0	132,8
C8	67,1	71,6	72,0	72,5	72,1	67,5	71,6	71,9	71,7	69,1	70,6
C9	119,1	113,4	113,7	112,9	110,8	113,2	110,7	114,5	113,2	114,1	113,7
C11	40,7	39,6	40,0	40,3	40,9	35,8	40,5	40,2	39,7	38,7	39,8
C12	70,9	69,4	69,8	70,2	70,0	65,7	69,5	69,9	69,4	67,5	68,8
C13	119,9	114,4	114,9	114,8	114,5	112,7	114,2	115,3	114,5	115,4	115,2
C15	167,2	165,8	166,4	165,5	164,6	166,7	164,6	167,2	165,8	169,3	167,2
C16	21,1	19,2	19,8	19,7	18,9	17,2	18,5	20,2	19,1	19,2	18,9
C18	134,5	133,3	113,7	133,2	132,2	132,1	132,1	133,8	133,3	133,9	133,7
C20	166,7	162,6	40,0	162,3	161,2	163,6	161,2	164,3	162,5	166,0	164,1
C21	20,5	19,5	69,8	19,9	19,2	17,4	18,8	20,4	19,4	19,5	19,2
C23	105,9	106,1	114,9	106,2	105,2	105,1	105,0	107,0	106,1	107,1	106,8
C24	137,3	138,5	166,4	138,5	137,4	137,3	137,2	139,1	138,5	139,1	138,9
C26	170,0	165,5	19,8	165,2	164,2	166,7	164,2	167,3	165,5	169,3	167,2
C27	19,9	19,4	133,7	19,9	19,1	17,5	18,7	20,3	19,3	19,4	19,1
MAD	-	2,70	2,70	2,70	3,20	3,50	3,30	2,30	2,70	2,60	2,60
RMS	-	3,42	3,45	3,53	4,23	4,31	4,33	3,10	3,45	3,41	3,37

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 3: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS calculados em vários níveis, e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p), referente a molécula -caulerpinol.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	149,1	155,7	156,1	155,0	155,1	157,4	152,6	156,6	155,7	158,2	157,6
C2	24,6	26,5	27,1	26,7	26,6	25,9	23,1	25,9	26,6	26,0	25,8
C3	20,0	22,1	22,7	22,3	22,0	21,7	19,1	21,8	22,1	21,6	21,3
C4	109,9	101,9	102,2	101,4	100,2	102,8	97,5	102,5	101,7	102,1	102,4
C5	90,7	94,0	94,3	93,9	92,6	93,0	89,9	92,0	94,2	91,4	91,9
C6	89,9	87,4	87,6	87,3	85,9	86,3	83,1	85,5	87,5	84,7	85,0
C7	135,5	134,8	135,1	134,3	134,5	135,6	132,0	136,3	134,8	136,4	137,1
C8	67,1	74,1	74,6	74,7	75,2	72,1	72,3	74,2	74,3	72,2	74,0
C9	119,1	113,6	114,0	112,9	111,1	115,7	108,5	114,2	113,4	114,6	114,2
C11	40,7	40,3	40,8	40,7	41,7	39,0	38,9	40,8	40,5	40,1	41,0
C12	70,9	71,4	72,0	71,9	72,2	70,0	69,3	71,5	71,5	70,1	71,3
C13	119,9	118,0	118,6	118,0	118,6	118,4	116,0	118,6	118,2	119,5	119,7
C15	167,2	170,1	170,8	169,5	169,9	172,9	167,4	171,2	170,2	174,4	172,8
C16	21,1	20,2	20,8	20,3	20,2	20,4	17,4	20,9	20,1	20,8	20,6
C18	134,5	134,5	135,1	134,3	134,0	135,5	131,4	134,6	134,6	135,6	135,7
C20	166,7	166,0	40,8	165,3	165,5	169,0	163,0	167,3	166,0	170,2	168,8
C21	20,5	20,2	72,0	20,3	20,3	20,4	17,5	20,9	20,2	20,8	20,7
C23	105,9	108,8	118,6	108,5	108,3	109,9	105,7	109,3	108,9	110,3	110,2
C24	137,3	140,6	170,8	140,2	140,1	141,4	137,5	140,8	140,6	141,8	141,9
C26	170,0	169,0	20,8	168,3	168,4	172,2	166,1	170,3	169,1	173,5	171,8
C27	19,9	20,0	135,1	20,1	20,1	20,3	17,3	20,6	19,9	20,7	20,4
MAD	-	2,51	2,50	2,60	2,80	2,70	3,50	2,50	2,50	3,00	2,80
RMS	-	3,43	3,49	3,53	3,89	3,53	4,66	3,48	3,49	4,04	3,84

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 4: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G, referente a molécula de -caulerpinol.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	149,1	149,7	149,5	150,7	150,9	147,5	151,0	148,5	150,3	146,9	148,7
C2	24,6	25,6	25,1	25,7	25,7	25,1	25,4	25,1	25,7	25,7	25,3
C3	20,0	21,1	20,7	21,2	20,9	21,0	20,6	21,2	21,2	21,4	20,8
C4	109,9	103,5	103,1	103,8	103,2	102,3	103,2	102,8	103,7	101,6	102,9
C5	90,7	94,7	94,2	95,3	93,8	92,2	93,7	91,8	95,1	90,1	91,4
C6	89,9	89,9	89,4	90,5	89,1	87,5	88,9	87,0	90,3	85,6	86,6
C7	135,5	131,2	130,9	132,1	132,3	129,1	132,3	131,3	131,7	128,7	131,3
C8	67,1	71,4	71,1	72,6	73,0	68,0	72,7	70,7	71,8	67,7	70,3
C9	119,1	114,6	114,1	114,6	113,5	113,9	113,6	113,7	114,7	112,6	113,8
C11	40,7	38,6	38,3	39,2	40,0	37,1	39,8	38,7	39,0	38,1	39,0
C12	70,9	68,6	68,4	69,7	70,0	66,0	69,6	68,3	69,0	65,7	67,7
C13	119,9	115,8	115,7	116,9	117,4	114,1	117,3	115,3	116,5	114,2	115,5
C15	167,2	168,2	168,2	168,9	168,9	167,6	169,2	166,4	168,6	167,1	166,9
C16	21,1	19,6	19,3	19,6	19,3	20,3	19,1	20,3	19,6	21,0	20,1
C18	134,5	132,2	131,9	132,9	132,7	130,1	132,7	130,4	132,6	129,1	130,7
C20	166,7	164,7	164,7	165,3	165,1	164,2	165,3	163,2	165,0	163,6	163,5
C21	20,5	20,3	20,0	20,3	20,1	21,0	19,9	21,0	20,3	21,6	20,9
C23	105,9	106,9	106,6	107,4	107,3	105,9	107,3	106,4	107,2	105,8	106,6
C24	137,3	139,7	139,4	140,6	140,3	137,3	140,3	137,8	140,1	136,1	138,1
C26	170,0	167,9	167,9	168,5	168,4	167,6	168,7	166,3	168,2	167,2	166,9
C27	19,9	20,0	19,7	20,1	19,7	20,8	19,5	20,6	20,0	21,4	20,5
MAD	-	2,25	2,29	2,24	2,22	2,54	2,23	2,42	2,25	2,89	2,32
RMS	-	2,82	2,89	2,79	2,85	3,40	2,80	3,08	2,77	3,80	2,98

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 5: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d), referente a molécula de -caulerpinol.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	149,1	153,2	155,1	154,5	155,9	151,5	154,4	153,2	153,4	152,4	152,9
C2	24,6	26,0	26,5	26,5	26,9	25,6	26,4	25,7	26,1	26,2	25,9
C3	20,0	21,5	22,1	22,1	22,2	21,6	21,7	21,7	21,6	21,8	21,5
C4	109,9	103,3	104,6	104,0	104,1	102,4	103,0	103,4	103,3	102,2	102,9
C5	90,7	92,5	93,4	93,4	92,9	90,0	91,8	90,2	92,7	88,6	89,7
C6	89,9	86,2	87,0	87,1	86,5	83,7	85,5	83,6	86,4	82,4	83,2
C7	135,5	132,5	134,0	133,6	135,0	130,7	133,7	133,5	132,6	131,6	133,3
C8	67,1	72,5	73,6	74,0	75,1	69,7	74,0	72,4	72,7	70,0	71,8
C9	119,1	114,7	116,0	115,1	114,9	114,4	113,9	115,0	114,7	114,1	114,4
C11	40,7	40,2	40,9	41,2	42,9	38,6	42,3	40,7	40,4	40,2	41,2
C12	70,9	70,3	71,3	71,7	72,9	67,9	71,8	70,4	70,4	68,4	69,9
C13	119,9	115,7	117,2	117,1	118,7	114,0	117,5	115,8	116,0	115,3	116,0
C15	167,2	167,6	169,8	168,8	170,3	166,9	168,8	167,6	167,7	168,2	167,4
C16	21,1	19,6	20,3	20,1	20,2	20,4	19,8	20,6	19,6	21,1	20,6
C18	134,5	134,8	116,0	135,9	137,0	133,0	135,6	134,3	134,9	133,5	134,2
C20	166,7	164,4	40,9	165,5	166,8	163,8	165,4	164,8	164,5	164,9	164,4
C21	20,5	19,9	71,3	20,3	20,6	20,6	20,1	20,8	19,9	21,3	20,9
C23	105,9	107,4	117,2	108,3	109,2	106,5	108,1	107,5	107,5	107,2	107,6
C24	137,3	140,1	169,8	141,2	142,3	138,1	140,9	139,6	140,2	138,6	139,4
C26	170,0	167,4	20,3	168,5	169,9	166,9	168,5	167,7	167,5	168,2	167,4
C27	19,9	19,8	136,4	20,3	20,5	20,7	20,0	20,7	19,8	21,3	20,8
MAD	-	2,35	2,39	2,45	2,68	2,53	2,54	2,22	2,36	2,56	2,35
RMS	-	2,94	2,96	3,01	3,45	3,28	3,22	2,98	2,96	3,26	3,05

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 6: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p), referente a molécula de -caulerpinol.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	149,1	154,9	155,3	155,6	156,1	154,1	156,6	154,7	155,0	154,4	154,9
C2	24,6	27,1	27,5	27,2	27,7	26,6	27,1	26,7	27,1	27,5	27,0
C3	20,0	22,7	23,1	22,8	23,0	22,5	23,1	22,7	22,7	23,3	22,7
C4	109,9	101,7	101,9	102,0	101,3	101,2	101,5	101,7	101,5	100,5	101,4
C5	90,7	93,9	94,1	94,5	93,7	91,7	93,9	91,4	94,1	90,3	91,2
C6	89,9	87,3	87,4	87,8	87,0	85,2	87,1	85,1	87,4	83,8	84,5
C7	135,5	134,3	134,5	134,8	135,5	133,0	136,0	134,9	134,3	133,4	135,0
C8	67,1	74,2	74,6	75,2	76,3	71,4	76,3	74,0	74,4	71,9	73,8
C9	119,1	113,2	113,6	113,5	112,2	113,7	112,5	113,2	113,1	112,6	112,8
C11	40,7	40,8	41,1	41,2	42,8	39,3	42,9	41,3	40,9	41,0	41,8
C12	70,9	71,5	72,0	72,4	73,3	69,4	73,3	71,4	71,6	69,8	71,2
C13	119,9	117,6	118,1	118,6	119,7	116,3	120,0	117,5	117,9	117,3	118,1
C15	167,2	169,2	169,8	170,1	170,9	169,2	171,4	169,0	169,3	169,9	169,6
C16	21,1	20,8	21,3	20,8	21,3	21,3	21,4	21,7	20,8	22,5	22,0
C18	134,5	134,0	134,4	134,9	135,1	132,9	135,4	133,2	134,1	132,7	133,6
C20	166,7	165,1	41,1	165,9	166,5	165,4	167,0	165,3	165,2	165,9	165,7
C21	20,5	20,8	72,0	20,8	21,4	21,2	21,5	21,7	20,8	22,5	22,1
C23	105,9	108,5	118,1	109,0	109,3	108,0	109,7	108,4	108,6	108,4	108,9
C24	137,3	140,0	169,8	140,8	141,1	138,7	141,5	139,2	140,1	138,6	139,6
C26	170,0	168,1	21,3	168,8	169,5	168,5	170,1	168,2	168,2	169,1	168,7
C27	19,9	20,6	134,4	20,7	21,1	21,2	21,2	21,4	20,6	22,4	21,8
MAD	-	2,60	2,50	2,70	3,00	2,62	3,08	2,63	2,64	2,89	2,73
RMS	-	3,44	3,44	3,61	4,05	3,27	4,06	3,40	3,50	3,63	3,57

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 7: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G, referente a molécula (-)-loliolida.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	35,1	35,5	35,8	36,4	36,6	34,1	36,4	36,1	36,0	33,7	34,7
C2	47,8	41,5	41,5	41,8	42,3	40,3	42,3	41,6	41,8	40,4	41,3
C3	64,7	65,3	65,5	66,1	66,6	63,6	66,4	65,4	65,7	63,4	65,0
C4	49,7	42,2	42,2	42,5	43,0	41,0	43,0	42,2	42,4	41,2	42,1
C5	87	79,9	80,2	80,7	80,8	78,7	80,6	80,8	80,3	78,1	79,6
C6	181,6	161,4	161,7	161,2	161,2	164,2	161,5	164,0	162,0	165,1	163,2
C7	113	104,6	104,7	104,3	103,7	106,2	103,9	105,9	104,8	105,9	105,7
C8	172	156,3	156,8	155,7	155,3	160,8	155,7	158,8	156,6	161,7	158,5
C9	25	25,9	25,9	26,0	26,0	25,5	26,0	26,2	26,0	25,3	30,2
C10	29,9	30,2	30,2	30,2	30,4	29,8	30,4	30,5	30,3	29,8	25,6
C11	25,5	26,0	26,0	26,0	26,0	25,8	26,0	26,3	26,0	25,6	25,8
MAD	-	6,19	6,12	6,31	6,38	5,73	6,28	5,63	6,09	5,62	6,46
RMS	-	7,09	8,75	8,99	9,06	7,86	8,92	7,80	8,67	7,62	8,38

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 8: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d), referente a molécula (-)-loliolida.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	35,1	35,7	35,8	36,4	36,5	40,5	36,3	35,5	35,9	33,3	34,3
C2	47,8	43,7	43,8	44,2	44,9	49,1	44,9	44,1	44,1	42,4	43,7
C3	64,7	68,7	69,0	69,5	69,6	73,7	69,5	68,7	69,1	66,7	68,0
C4	49,7	44,5	44,6	45,0	45,7	49,9	45,7	44,9	44,9	43,5	44,7
C5	87	83,1	83,4	84,0	83,9	87,9	83,7	83,6	83,5	80,8	82,6
C6	181,6	174,2	174,5	174,0	173,5	178,1	173,8	176,0	174,6	176,5	175,8
C7	113	110,0	110,2	109,8	108,5	112,8	108,6	110,9	110,2	110,0	110,5
C8	172	163,3	163,7	162,9	161,9	166,4	162,3	165,2	163,5	166,8	165,1
C9	25	26,1	26,3	26,5	26,5	30,6	26,5	26,8	26,4	30,1	25,9
C10	29,9	30,5	30,6	30,8	31,0	35,2	31,0	31,3	30,8	30,1	30,6
C11	25,5	25,9	26,2	26,2	26,2	30,4	26,2	26,7	26,2	30,1	26,0
MAD	-	3,54	3,50	3,66	3,85	3,80	3,76	3,20	3,48	4,05	3,18
RMS	-	4,43	4,30	4,50	4,78	4,66	4,65	3,72	4,26	4,48	3,84

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 9: Deslocamentos químicos dos núcleos de ^{13}C (δ , em ppm), em relação ao TMS, calculados em vários níveis e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p), referente a molécula (-)-loliolida.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	35,1	38,0	38,1	38,9	39,6	35,9	36,6	37,4	38,3	35,8	37,3
C2	47,8	46,2	46,1	46,4	47,5	44,3	44,8	45,9	46,4	44,7	46,2
C3	64,7	72,2	72,3	72,9	73,8	70,1	70,9	71,6	72,4	70,1	72,1
C4	49,7	46,6	46,5	46,8	47,8	45,0	45,1	46,3	46,8	45,5	46,8
C5	87	85,5	85,6	86,4	87,0	83,5	84,1	85,4	85,8	83,1	85,7
C6	181,6	179,5	179,4	179,0	179,7	180,9	177,3	180,8	179,7	181,8	182,0
C7	113	111,1	111,0	110,8	109,9	111,8	107,2	111,3	111,0	110,7	111,7
C8	172	167,3	167,4	166,7	167,0	170,0	164,6	168,6	167,4	170,9	170,2
C9	25	27,0	26,9	27,1	27,4	26,2	24,6	27,1	27,1	30,3	26,8
C10	29,9	30,9	30,8	30,9	31,2	30,2	28,4	31,0	30,9	30,3	30,8
C11	25,5	26,4	26,4	26,5	26,7	26,1	23,9	26,8	26,5	26,1	26,5
MAD	-	2,66	2,68	2,82	2,78	2,18	3,58	2,41	2,63	2,46	2,04
RMS	-	3,24	3,27	3,54	3,74	2,76	4,18	2,90	3,26	3,11	2,73

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 10: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 3-21G, referente a molécula (-)-loliolida.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	35,1	35,2	35,5	36,3	37,1	33,6	36,9	35,7	35,8	34,0	34,9
C2	47,8	41,6	41,6	42,2	43,4	40,0	43,3	41,6	42,0	40,9	41,8
C3	64,7	67,3	67,4	68,6	69,8	64,1	69,5	66,6	67,8	64,4	66,7
C4	49,7	42,4	42,4	42,9	44,1	40,8	44,1	42,2	42,7	41,7	42,7
C5	87	83,0	83,3	84,5	85,3	79,8	84,9	82,9	83,5	79,5	82,1
C6	181,6	170,8	171,0	171,9	173,0	168,3	172,7	170,4	171,3	168,5	170,1
C7	113	109,7	109,6	110,1	110,3	108,2	110,3	109,3	109,8	108,0	109,6
C8	172	165,3	165,6	165,9	166,6	164,8	166,5	165,0	165,5	165,1	165,2
C9	25	24,9	24,9	25,1	25,6	24,7	25,6	25,3	25,1	25,4	30,1
C10	29,9	29,5	29,4	29,7	30,3	29,2	30,4	29,8	29,7	30,0	25,4
C11	25,5	25,0	25,0	25,1	25,6	25,0	25,6	25,4	25,1	25,7	25,6
MAD	-	3,82	3,81	3,58	3,32	4,80	3,37	3,89	3,70	4,51	4,69
RMS	-	5,12	5,04	4,68	4,20	6,36	4,26	5,25	4,88	6,13	5,64

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 11: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31G(d), referente a molécula (-)-loliolida.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	35,1	36,4	36,4	37,2	38,3	43,2	38,1	36,0	36,7	34,9	36,0
C2	47,8	44,5	44,5	45,2	47,0	51,6	46,9	44,6	45,1	43,8	45,3
C3	64,7	69,9	70,1	71,1	72,4	75,7	72,1	69,2	70,4	67,6	69,4
C4	49,7	45,3	45,4	46,0	47,8	52,4	47,7	45,4	45,9	44,9	46,2
C5	87	84,5	84,8	86,0	87,0	89,6	86,7	84,1	85,1	81,5	83,9
C6	181,6	177,0	177,2	178,0	179,3	178,0	179,1	176,5	177,5	175,2	176,5
C7	113	111,8	111,9	112,3	112,4	114,1	112,3	111,4	112,1	110,1	111,6
C8	172	165,9	166,3	166,6	167,3	166,6	167,2	165,7	166,3	165,7	165,9
C9	25	26,7	26,8	27,1	28,0	33,6	28,1	27,3	27,1	31,7	27,6
C10	29,9	31,1	31,2	31,5	32,7	38,0	32,7	31,8	31,6	31,7	32,3
C11	25,5	26,5	26,6	26,8	27,7	33,3	27,8	27,2	26,9	31,7	27,7
MAD	-	2,96	2,90	2,77	2,67	5,72	2,71	3,16	2,87	4,34	3,13
RMS	-	3,45	3,36	3,27	3,35	6,46	3,32	3,55	3,30	4,80	3,48

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).

Tabela 12: Deslocamentos químicos escalonados para os núcleos de ^{13}C (δ_{esc} , em ppm) calculados em vários níveis com os dados experimentais e os seus respectivos valores de MAD e de RMS (em ppm), para base 6-31+G(d,p), referente a molécula (-)-loliolida.

Núcleo	Exp.	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
C1	35,1	38,6	38,6	39,4	40,8	36,2	40,6	37,9	38,9	36,9	38,2
C2	47,8	46,7	46,5	47,0	48,7	44,4	48,7	46,3	47,0	45,5	46,9
C3	64,7	72,6	72,6	73,5	75,1	69,3	74,9	71,5	72,8	69,9	72,1
C4	49,7	47,1	46,9	47,3	49,0	45,1	49,1	46,7	47,4	46,3	47,5
C5	87	85,7	85,8	87,0	88,4	82,3	88,0	85,0	86,1	82,5	85,2
C6	181,6	179,0	179,0	179,8	181,4	176,6	181,2	178,7	179,4	177,4	178,8
C7	113	111,1	111,0	111,5	111,3	109,8	111,2	110,5	111,2	109,0	110,6
C8	172	166,9	167,1	167,4	168,6	166,1	168,5	166,7	167,2	166,9	167,4
C9	25	27,6	27,5	27,6	28,5	26,9	28,5	27,9	27,7	31,6	28,1
C10	29,9	31,5	31,3	31,5	32,3	30,8	32,4	31,7	31,6	31,6	31,9
C11	25,5	27,1	27,0	27,1	27,8	26,8	27,8	27,5	27,1	27,6	27,7
MAD	-	2,87	2,86	2,73	2,96	3,33	2,94	3,06	2,81	3,73	2,95
RMS	-	3,45	3,44	3,58	4,07	3,74	4,00	3,41	3,46	4,03	3,39

PBE1PBE (F1), mPW1PW91 (F2), B3PW91 (F3), B3LYP (F4), mPW1K (F5), X3LYP (F6), ω B97X-D (F7), HSEH1PBE (F8), BHandHLYP (F9), CAM-B3LYP (F10).