



Theoretical study of spectroscopic data of a dihydrochalcone from the natural product metrodorea

Renato Araújo da Costa^{1,2}, Fabiana Cristina de Araújo Nascimento¹, Sebastião Gomes Silva¹, Andréia do Socorro Sousa Silva¹ e Davi do Socorro Barros Brasil¹

¹Universidade Federal do Pará. Rua Augusto Corrêa, 01 - Guamá. CEP 66075-110 – Belém Pará – Brasil.

²Instituto Federal do Pará. Rodovia PA 275, s/n - União. CEP 68515-000 – Parauapebas- Pará – Brasil.

Email: renatoac@ufpa.br, renato.costa@ifpa.edu.br

Received: January 27th, 2017

Accepted: February 17th, 2017

Published: March 30th, 2017

Copyright ©2016 by authors and Institute of Technology Galileo of Amazon (ITEGAM). This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



ABSTRACT

The DFT quantum method has become a useful computational tool to aid in the interpretation of experimental data from natural NMR products. Recently, a dihydrochalcone: 1- (5,7-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-6-yl) -3- (2,2-dimethylchroman-6-yl) propan-1-one (1) was isolated from species *Metrodorea stipularis*. The computational method DFT/B3LYP/cc-pVDZ was used to optimize the structures the chemical structure of dihydrochalcone and to calculate chemical shifts (δH and δC). δH and δC were calculated and compared with the experimental data. Comparison of the NMR data by simple linear regression (SLR) showed satisfactory statistical results with a correlation coefficient (R2) and predictive ability (Q2) of over 97% thus demonstrating the efficiency of the method used.

Keywords: Dihydrochalcona; NMR; DFT.

Estudo Teórico de dados Espectroscópicos de uma Dihidrochalcona a partir do Produto Natural *Metrodorea Stipularis*

RESUMO

O método quântico de DFT tem se tornado uma ferramenta computacional útil para ajudar na interpretação de dados experimentais de produtos naturais via RMN. Recentemente, foi isolados uma dihidrochalcona: 1-(5,7-dihidroxi-2,2-dimetilcroman-6-il) -3- (2,2-dimetilcroman-6-il) propan-1-ona (1) a partir a especie *Metrodorea stipularis*. O método computacional DFT/B3LYP/cc-pvDZ foi aplicado para otimizar a estrutura química da dihidrochalcona e para os cálculos de deslocamentos químicos (δH e δC). Os δH e δC foram calculados e comparados com os experimentais. A comparação dos dados de RMN pela regressão linear simples mostrou resultados estatísticos satisfatórios com coeficiente de correlação (R2) e capacidade de previsão (Q2) superior a 98% demonstrando, com isso, a eficiência do método empregado.

Palavras Chaves: Dihidrochalcona; RMN; DFT.

I. INTRODUÇÃO

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma das técnicas experimentais mais poderosas para a obtenção de estruturas tridimensionais de moléculas complexas, principalmente para a análise das configurações relativas e absolutas de compostos orgânicos [1] Devido à versatilidade das

técnicas de RMN, bem como a quantidade de informação que pode ser extraída da análise de espectros de RMN, essa informação é extremamente importante na química dos produtos naturais onde esta ferramenta é mais aplicável [2].

Adicionado às técnicas de RMN, cálculos da mecânica quântica tem se tornado uma ferramentas computacionais útil para

ajudar na interpretação dos dados experimentais espectroscópicos de produtos naturais via RMN [1][2][3].

Vários artigos foram publicados [1-6] aplicando a modelagem molecular em seus trabalhos como uma alternativa promissora em auxílio às técnicas experimentais tradicionais de RMN alcançando resultados precisos em um tempo de obtenção de dados significativamente pequeno. Pode-se afirmar então que, atualmente, a simulação computacional é um ramo da ciência tão importante quanto as técnicas experimentais [3].

Neste sentido, o presente estudo, utiliza métodos teóricos quânticos, a nível de DFT, para determinação de dados estruturais (geométricos) e de deslocamentos químicos (δH e δC) de uma dihidrochalcona: 1-(5,7-dihidroxi-2,2-dimetilcroman-6-il) -3-(2,2-dimetilcroman-6-il) propan-1-ona (figura 1), isolada a partir da espécie *Metrodorea stipularis* [7]. Os valores teóricos dos δH e δC obtidos foram comparados aos experimentais via regressão linear simples, a fim de verificar o grau de correlação, significância e previsibilidade dos modelos obtidos e com isso mostrar a eficiência da metodologia empregada no estudo.

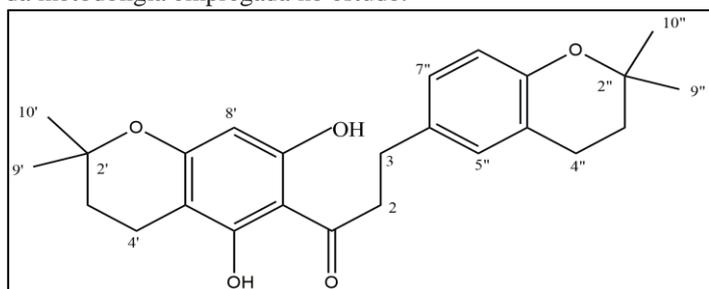


Figura 1 Estrutura da dihidrochalcona.

Fonte: Autores (2016).

II. MATERIAIS E MÉTODOS

a. Método computacional

Inicialmente a dihidrochalcona (figura 1) foi desenhada e pré-otimizada pelo método de Mecânica Molecular PM3[8] utilizando o programa *HyperChem Professional 7.5* [9]. Posteriormente para a otimização da estrutura da geometria, cálculo de frequência (para determinação do ponto estacionário) e obtenção de dados de deslocamentos químicos de ^{13}C e 1H foi realizado cálculo quântico a nível DFT com o funcional híbrido B3LYP com aplicação do conjunto de funções bases cc-pVDZ utilizando o programa *GAUSSIAN 09* [10] sob influência do solvente acetona modelado através do método PCM [11,12]. O tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, foi calculado, também, sob influência do solvente acetona pelo método DFT/B3LYP/cc-pVDZ. Os valores obtidos para as constantes de blindagem teóricas, referentes aos núcleos de ^{13}C e 1H , foram de 192,5621 e 31,2969 ppm, respectivamente.

b. Análise estatística

O software *MINITAB 14* [13] foi utilizado para a análise estatística dos dados teóricos de RMN comparados aos experimentais via regressão linear. Os parâmetros estatísticos mais importantes como, coeficiente de correlação ou grau de ajuste (R^2), desvio padrão (S), graus de significância (F) e previsibilidade (Q^2 e s_{PRESS}) foram os escolhidos para esta análise. Os parâmetros estatísticos para o aprimoramento dos cálculos, tais como, coeficientes a e b da regressão linear $\delta_{calc} = a + b\delta_{exp}$; erro

absoluto médio (EAM) definido como $EAM = \sum n |\delta_{calc} - \delta_{exp}|/n$, e erro absoluto médio corrigido (EAMC), definido por $EAMC = \sum n |\delta_{corr} - \delta_{exp}|/n$, onde $\delta_{corr} = (\delta_{calc} - a)/b$ [14] foram obtidos. Estes parâmetros, calculados para dados experimentais e teóricos nessa estrutura, permite o estudo de deslocamentos químicos (ppm), bem como de resíduos: $RS = |\delta_{exp} - \delta_{calc}|$ dos átomos de hidrogênio e de carbono.

As equações obtidas, pelo procedimento de regressão linear, foram testadas para seus poderes de ajuste, significância e previsibilidade usando um procedimento de validação cruzada. Validação cruzada é um método prático e confiável para testes de significância. A chamada aproximação "leave-one-out" consiste em desenvolver uma série de modelos omitindo com uma amostra de cada vez. Após desenvolvimento de cada modelo, os dados omitidos são preditos e a diferença entre valores verdadeiros e valores preditos (\hat{y}) são calculados. A soma dos quadrados destas diferenças é determinada e finalmente o desempenho do modelo (sua habilidade preditiva) pode ser dada por PRESS (soma do quadrado dos erros de predição) equação 1 e s_{PRESS} (desvio padrão da validação cruzada) [14] equação 2.

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (1)$$

$$s_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n-k}} \quad (2)$$

onde, y é o valor experimental, \hat{y} é o valor predito, n é o número de amostras usadas para obter o modelo e k é o número de parâmetros de RMN.

A habilidade preditiva dos modelos foi também quantificada em termos de Q^2 , o qual é definido como [13]:

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (3)$$

onde $\bar{y} = y_{medic}$

Um modelo com elevado grau de previsibilidade apresentar Q^2 próximo de 1 e s_{PRESS} próximo de zero [14].

III. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os deslocamentos químicos experimentais e teóricos para RMN ^{13}C e 1H da dihidrochalcona estão dispostos nas Tabelas 1 e 2, bem como o resíduo (RS) em ppm para cada um dos átomos de carbono e átomos de hidrogênio presentes nas estruturas. A Tabela 1 mostra a proximidade existente entre os valores calculados dos deslocamentos químicos a nível de B3LYP/cc-pVDZ para a estrutura em estudo (Figura 1) e os valores experimentais, apresentando baixos valores residuais (diferença entre deslocamentos químicos experimentais e teóricos), o que confirma a eficiência do modelo computacional utilizado, mostrando que o método pode ser aplicado a substâncias similares, reforçando a ideia de que os métodos computacionais podem ser empregados em auxílio à interpretação de dados experimentais, fazendo com que tais métodos ganhem cada vez mais espaço no campo científico.

Tabela 1. Dados de RMN (δ H e δ C) experimentais (Exp.), teóricos (DFT) e preditos (pelos modelos lineares) em ppm para a estrutura em estudo.

Posição	^{13}C				^1H			
	Exp.	Teórico	Resíduo	Predito	Exp	Teórico	Resíduo	Predito
C1	204,7	199,27	5,43	204,78				
C2	45,5	54,24	7,74	9,92	3,30	3,52	0,22	3,78
C3	29,7	36,27	6,57	31,92	2,83		0,20	2,86
C2'	75,6	79,25	3,65	77,50				
C3'	31,2	34,81	3,61	30,38	1,76	2,63	0,09	2,06
C4'	16,2	18,97	2,77	13,58	2,53	1,85	0,24	2,51
C4'a	104,8	99,84	4,96	99,34				
C5'	157,0	156,49	0,51	159,42				
C6'	100,0	108,56	8,56	108,59				
C7'	162,2	155,29	6,91	158,14				
C8'	94,5	92,75	1,75	91,82	5,92	2,29	0,48	5,75
C8'a	165,5	156,94	8,56	159,89				
C9'	25,5	31,47	5,97	26,84	1,22	5,44	0,26	1,68
C10'	25,5	24,17	1,33	19,10	1,22	1,48	0,13	1,27
C2''	73,2	77,87	4,67	76,04				
C3''	32,4	35,52	3,12	31,14	2,69	1,09	1,09	1,80
C4''	22,1	25,80	3,70	20,82	2,69	1,60	0,41	2,50
C4''a	120,0	121,85	1,85	122,68				
C5''	126,8	126,59	0,21	127,71	6,91	2,28	0,62	6,63
C6''	132,2	136,46	1,26	134,99				
C7''	128,1	129,18	1,08	130,45	6,93	6,29	0,06	7,22
C8''	116,8	116,02	0,78	116,50	6,56	6,87	0,12	6,78
C8''a	151,9	152,07	0,17	154,73				
C9''	25,5	24,51	0,99	19,45	1,33	0,85	0,48	1,03
C10''	25,5	31,89	6,39	27,28	1,33	1,16	0,17	1,35

Fonte: Autores (2016).

Na Figura 2 A e B, são mostrados os gráficos de correlação obtido após o tratamento por regressão linear dos dados teóricos e experimentais de RMN de ^{13}C e ^1H da dihidrochalcona. Os parâmetros de maior relevância utilizados para análise estatística são mostrados na Tabela 2.

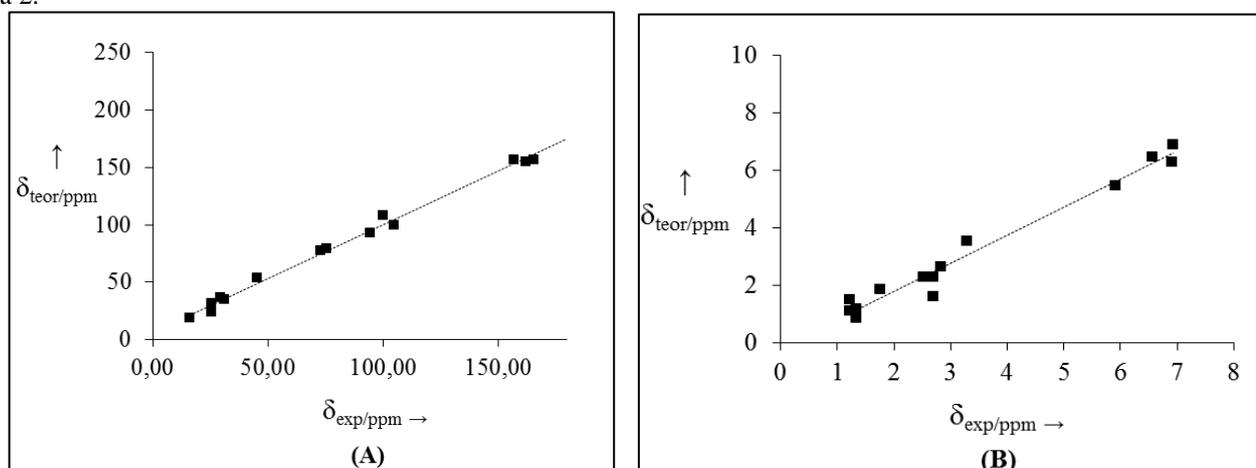


Figura 2: Gráficos de correlação entre os δ ^{13}C (A) e ^1H (B) experimentais e calculados no pelo método teórico (B3LYP/cc-PVDZ) para a dihidrochalcona.

Fonte: Os Autores (2016).

V. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a UFPA e ao IFPA pela estrutura e apoio a pesquisa.

VI. REFERÊNCIAS

A análise dos dados estatísticos revela que o modelo de ^{13}C e ^1H calculado para a molécula em estudo apresenta uma boa correlação linear ($R^2 = 99,6\%$ para ^{13}C e $R^2 = 97,2\%$ para ^1H) e estão bem ajustados, além de apresentarem resultados satisfatórios e um alto grau de previsibilidade ($s = 3,51$; $s_{\text{PRESS}} = 0,79$; $F = 5714,82$; $Q^2 = 99,53\%$ para δ_{C} e $s = 0,36$; $s_{\text{PRESS}} = 0,12$; $F = 454,31$; $Q^2 = 96,65\%$ para δ_{H}) como disposto na Tabela 2. Esta análise indica que há uma concordância linear entre os dados de deslocamento teóricos de ^{13}C e ^1H obtidos em relação aos valores experimentais para a substância estudada, pois são quantitativamente semelhantes aos deslocamentos citados na literatura, mostrando que o método teórico aplicado pode auxiliar de forma eficaz nas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear.

Os valores de R^2 , F e s mostram que os respectivos modelos possuem bons graus de ajuste e significância, bem como boa previsibilidade, verificado pelo valor de PRESS e Q^2 . O tratamento estatístico baseado em regressão linear simples e procedimentos de validação cruzada reforça a proximidade existente entre os dados teóricos e calculados para a substância estudada alcançando graus de correlação e previsibilidade (Q^2) de 99,53 para o ^{13}C e 96,65 para o ^1H , além de bons graus de significância (F) (Tabela 3), gerando modelos lineares com boa representatividade estatística reforçando a eficácia do método teórico utilizado e mostrando que essa metodologia pode ser aplicado ao estudo de produtos naturais similares a dihidrochalcona estudada nesse trabalho. Tabela 2. Parâmetros de ajuste linear das propriedades de RMN calculadas para a dihidrochalcona em estudo.

A Tabela 2: Gráficos de correlação entre os $\delta^{13}\text{C}$ (A) e ^1H (B) experimentais e calculados no pelo método teórico (B3LYP/cc-pVDZ) para a dihidrochalcona.

Parâmetros	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
a	0,94	0,97
b	6,16	-0,15
EAM ^[a]	4,16	0,27
EAMC ^[a]	3,02	0,22
s	3,51	0,36
R²	99,6%	97,2%
Q²	99,53%	96,65%
F	5714,82	454,31
PRESS ^[b]	331,925	2,075
s_{PRESS} ^[b]	0,79	0,12

Fonte: Os Autores (2016).

IV. CONCLUSÃO

Os deslocamentos químicos obtidos para os núcleos de ^1H e ^{13}C utilizando o método DFT B3LYP/cc-pVDZ são condizentes aos experimentais apresentando baixos resíduos, corroborando a utilização deste método em dihidrochalcona similares.

A análise de espectros de RMN nem sempre é uma tarefa fácil, contudo, técnicas de simulação computacionais têm ganhado espaço significativo no meio científico, oferecendo boas contribuições à Química Orgânica. No caso do composto estudado, todos os carbonos e prótons foram satisfatoriamente simulados, gerando modelos lineares (experimental x teórico) com graus de correlação estatística superiores a 97 %.

[1] Paranhos, F. L., Costa, De Albuquerque, A. C. F., Borges, R. M., Junior, F. M. S., Amorim M. B. **High Cost-Effectiveness Ratio: GIAO-MPW1PW91/ 6-31G(d)//MPW1PW91/6-31G(d) Scaling Factor for 13C Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts Calculation**. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience. 2014. Vol. 11, p. 1–7. ISSN: 1546-1955. DOI: 10.1166/jctn.2014.3341.

[2] Silva, S. O.; Peixoto, R. N. S.; Silva, J. R. A.; Alves, C. N.; Guilhon, G. M. S. P.; Santos, L. S.; Brasil, D. S. B. **Identification of (–) (E)-N-[2(S)-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]ferulamide, a Natural Product Isolated from Croton Pullei: Theoretical and Experimental Analysis**. International Journal of Molecular Sciences. 2011, vol. 12, p. 9389-9403. ISSN 1422-0067. DOI:10.3390/ijms12129389

[3] De Souza, F.S.; Silva, S.O.; Faria, L.J.L. Alves, C.N.; Muller, A.H., Guilhon, G.M.S.P.; Brasil, D.S.B. **Dados Espectroscópicos de Diterpenos Labdânicos: Uma Análise Teórica via RMN e DFT**. Química Nova. 2015, vol. 38, nº 5, p. 645-650. ISSN 0104-8899. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150057>

[4] Amador, D. H. T.; Silva, S. de O.; Deus, R. J. A.; Castro, K. C. F.; Docelli, M. D.; Martins, F. T.; Ellena, J.; Polikarpov, I.; Da Silva, M. N.; Arruda, M. S. P.; Macedo, L. G.; Alves, C. N.; Brasil, D. do S. B.; **Crystal Structure of Limonoid 6-O-Acetylsvietephragmin E and Theoretical Study of Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Phragmalin Limonoids** Advanced Science Letters. 2012, vol. 18, p. 150-157. ISSN: 1936-6612. DOI: <https://doi.org/10.1166/asl.2012.4398>

[5] Brasil, D. S. B.; Muller, A. H.; Guilhon, G. M. S. P.; Alves, C. N.; Peris, G.; Llusard, R.; Molinerd, V.; **Isolation, X-ray Crystal Structure and Theoretical Calculations of the New Compound 8-epicordatin and Identification of Others Terpenes and Steroids from the Bark and Leaves of Croton palanostigma Klotzsch**. Journal of The Brazilian Chemical Society. 2010, vol.21, nº 4, p. 731-739. ISSN 0103-5053. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532010000400021>

[6] Paranhos, F. L., Costa, De Albuquerque, A. C. F., Borges, R. M., Junior, F. M. S., Leitão, G.G., Amorim M. B. **Bathysa australis Vanillic Acid (4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid) Isolation by Countercurrent Chromatographic and Characterization by NMR 1H and 13C Experimental and Theoretical GIAO-B3PW91/cc-pVDZ//B3PW91/cc-pVDZ Chemical Shifts**. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience. 2014. Vol. 11, p. 1–6. ISSN: 1546-1955. DOI: 10.1166/jctn.2014.3559

[7] Stewart, J.J.P. **Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method**. Journal of Computational Chemistry. 1989, vol. 10, nº 2, p. 209–220. ISSN: 0192-8651 DOI: 10.1002/jcc.540100208

[8] **HyperChem™ Release 7.5 for Windows Molecular Modeling System.** Hypercube: Gainesville, FL, 2002.

[9] Gaussian 09, **Revision A.1**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[10] Mierts, 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. 1981, vol. 55, n. 1, p. 117-129. ISSN: 0301-0104. DOI: 10.1016/0301-0104(81)85090-2

[11] MIERTUŠ, S.; TOMASI, J. **Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes.** Chemical Physics. 1982, vol. 65, n° 2, p. 239-245. ISSN: 0301-0104. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0301-0104\(82\)85072-6](http://dx.doi.org/10.1016/0301-0104(82)85072-6)

[12] Minitab **Release 14 for Window.** Minitab Inc., State College, PA, 2003.

[13] Gaudio A. C, Zandonade E. **Proposição, validação e análise dos modelos que correlacionam estrutura química e atividade biológica.** Química Nova. 2001; vol. 24, p. 658-71. ISSN 0100-4042. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422001000500013>