

INVESTIGAÇÃO QUÍMICA: A ESPECTROSCOPIA E A COMPUTAÇÃO COMO ALIADAS NA IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

Data de submissão: 07/09/2023

Data de aceite: 02/10/2023

Vitor Cunha Baía

Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa
Viçosa – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1140822469366350>

André Filipe Leite Cardoso Araujo

Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa
Viçosa – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5823316354957654>

Elson Santiago Alvarenga

Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa
Viçosa – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7312563315673167>

RESUMO: Este capítulo descreve o papel da química computacional na identificação estrutural de compostos orgânicos. Analogia entre as investigações criminais e científicas é realizada para explicar as ferramentas computacionais utilizadas pelos químicos para obterem sucesso em suas pesquisas. Será mostrado a espectroscopia, os cálculos teóricos, os principais métodos computacionais, análises estatísticas, além de uma breve viagem ao mundo da química quântica, base para a investigação

através da modelagem molecular. Pesquisas mais recentes de elucidação estrutural envolvendo análise dos dados espectroscópicos com o auxílio de cálculos teóricos realizados na Universidade Federal de Viçosa serão apresentados.

PALAVRAS-CHAVE: Identificação estrutural, espectroscopia, química computacional, cálculos teóricos, métodos estatísticos.

CHEMICAL INVESTIGATION: SPECTROSCOPY AND COMPUTING AS ALLIES IN THE STRUCTURAL IDENTIFICATION OF ORGANIC COMPOUNDS

ABSTRACT: This chapter describes the role of computational chemistry in the structural identification of organic compounds. An analogy between criminal and scientific investigations is made to explain the computational tools used by chemists to succeed in their research. Spectroscopy, theoretical calculations, the main computational methods, statistical analysis will be shown, in addition to a brief journey into the world of quantum chemistry, the basis for investigation through molecular modeling. More recent research on structural

elucidation involving analysis of spectroscopic data with the aid of theoretical calculations performed at the Universidade Federal de Viçosa will be presented.

KEYWORDS: Structural identification, spectroscopy, computational chemistry, theoretical calculations, statistical methods.

INVESTIGACIÓN QUÍMICA: LA ESPECTROSCOPIA Y LA COMPUTACIÓN COMO ALIADAS EN LA IDENTIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

RESUMEN: Este capítulo describe el papel de la química computacional en la identificación estructural de compuestos orgánicos. Se establecen analogías entre la investigación criminal y la científica para explicar las herramientas computacionales que utilizan los químicos para tener éxito en sus investigaciones. Se mostrarán la espectroscopia, los cálculos teóricos, los principales métodos computacionales, los análisis estadísticos y un breve viaje al mundo de la química cuántica, base de las investigaciones de modelización molecular. Se presentarán investigaciones más recientes de elucidación estructural que implican el análisis de datos espectroscópicos con la ayuda de cálculos teóricos realizados en la Universidad Federal de Viçosa.

PALABRAS CLAVE: Identificación estructural, espectroscopia, química computacional, cálculos teóricos, métodos estadísticos.

1 | INTRODUÇÃO

Existem inúmeras histórias presentes em livros, filmes e séries que nos cativam do começo ao fim, repletas de tramas intrigantes, reviravoltas, mistérios e suspenses que têm um impacto significativo em nossas vidas. Sempre que nos deparamos com um enigma a ser desvendado, parece que isso aciona nosso instinto “detetive” e desperta nossa curiosidade. Se você já teve a oportunidade de ler histórias investigativas com personagens como Hercule Poirot (dos livros de Ágatha Christie), Sherlock Holmes (criado por Sir Arthur Conan Doyle), Arsène Lupin (Maurice Leblanc) ou já assistiu a filmes e séries como *Os Suspeitos*, *Roubando Vidas*, *Os Homens que não Amavam as Mulheres*, *Seven: Os Sete Crimes Capitais*, *C.S.I.: Investigação Criminal*, entre outros, compreende exatamente do que estamos falando. A sensação de recompensa em desvendar o verdadeiro assassino, seguir as pistas e solucionar o crime é imensamente gratificante. Mas, espere um momento! Por que estamos mencionando livros, filmes e séries, se o tema deste capítulo é a química? Qual a conexão entre esses dois assuntos aparentemente distintos? Fique tranquilo, vamos explicar.

A química é uma ciência investigativa, assim como as histórias que acabamos de mencionar. E os cientistas são como os detetives, que estão em busca de respostas para diversas questões envolvendo átomos, moléculas e substâncias. Por exemplo, a investigação da fórmula molecular e estrutural de uma substância extraída da natureza, bem como a elucidação da estrutura de um produto sintetizado em laboratório, são

experiências cotidianas para os químicos. Tais investigações demandam um grande esforço, assemelhando-se ao trabalho de um detetive. É necessário seguir pistas, organizar informações, perseguir o alvo e, por fim, solucionar o problema. Esse é apenas um dos papéis da química entre as ciências naturais. Neste capítulo, abordaremos as ferramentas tecnológicas utilizadas pelos químicos orgânicos para a identificação ou elucidação estrutural de novas substâncias.

A Química Computacional emerge como uma poderosa aliada na elucidação estrutural de moléculas orgânicas, desempenhando um papel crucial no avanço da ciência e revolucionando nossa compreensão e projeto de moléculas. Os significativos avanços tecnológicos do século XX e início do século XXI proporcionaram uma abundância de dados de alta qualidade em diversas áreas científicas. O que antes era escasso, agora é profuso, impondo desafios na análise e processamento dessa avalanche de informações (Sayão e Sales, 2015; Hey e Trefethen, 2003).

A década de 1950 foi palco de uma verdadeira revolução instrumental (Sporer, 1961) que impactou não somente a química, mas todas as esferas científicas de maneira incontestável. O advento de novas tecnologias permitiu a obtenção confiável e em alta velocidade de dados experimentais, transformando radicalmente a forma como conduzimos nossas investigações científicas.

Embora os computadores tenham sido utilizados em química desde o avanço dos métodos espectroscópicos na década de 1950, foi apenas na década de 1980 que a Química Computacional ganhou notoriedade com a publicação pioneira de estudos nessa área (Rodrigues e Caridade, 2022). Ao combinar a “Química Teórica” com a mecânica quântica, a Química Computacional se revelou como uma peça-chave na investigação conformacional de compostos. Um marco crucial nesse percurso foi alcançado na década de 1980 com o desenvolvimento de uma sofisticada máquina automatizada, que funcionava como uma lente de aumento, permitindo análises precisas e eficientes do código genético contido nas biomoléculas (Araújo *et al.*, 2008). Atualmente, a comunidade científica recorre cada vez mais à utilização de computadores para enfrentar desafios que ultrapassam os limites da paciência e habilidades humanas (Sporer, 1961).

À medida que exploramos a elucidação estrutural de moléculas orgânicas, é imperativo compreender a grande importância da Química Computacional e dos cálculos teóricos como ferramentas complementares nesse processo. Nesta primeira seção, mergulharemos nos princípios e nas notáveis contribuições da espectroscopia para a identificação de substâncias. Adicionalmente, discutiremos sobre as aplicações de alguns métodos de análise e interpretação de dados estruturais.

2 | INICIANDO A INVESTIGAÇÃO: A ESPECTROSCOPIA COMO FERRAMENTA

A química é uma ciência belíssima! É considerada a ciência central e está conectada

a outras áreas das ciências naturais, como biologia, física, geologia e astronomia. Também faz parte das ciências exatas, juntamente com a física e a matemática, e tem um valor imenso para a humanidade. Dentro desse vasto campo da química, encontramos a química dos produtos naturais, que está intimamente ligada à química dos compostos de carbono, chamada química orgânica (Almeida Junior, 2021; Granato *et al.*, 2005).

Os pesquisadores dessa área se dedicam a isolar, quantificar e identificar a estrutura de substâncias naturais produzidas por plantas, animais e microrganismos. A identificação ou elucidação estrutural é uma etapa importante para os químicos orgânicos e é realizada com o auxílio de métodos espectroscópicos. A espectroscopia é baseada na interação das ondas eletromagnéticas com a matéria. A Figura 1 apresenta o espectro eletromagnético e os tipos de radiação existentes.

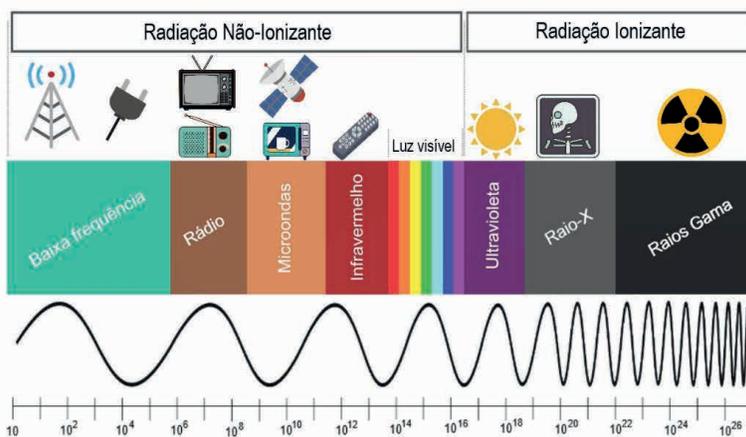


Figura 1 – Espectro Eletromagnético

Fonte: os autores.

Ao expor a matéria a um determinado tipo de radiação, ocorrem interações que resultam em mudanças na frequência e amplitude dessa radiação. Essas mudanças podem ser medidas e representadas graficamente como espectros de absorção. Como a absorção da radiação é específica para cada substância, cada espectro fornece informações que permitem ao pesquisador identificar alguns detalhes da substância analisada (Dieguez *et al.*, 2018). Os espectros fornecem pistas para desvendar o mistério envolvendo a estrutura molecular.

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é um dos métodos espectroscópicos mais utilizados na identificação de substâncias, pois fornece informações específicas sobre a fórmula estrutural. Por meio da RMN é possível identificar as conexões existentes nas ligações carbono-carbono e carbono-hidrogênio presentes na molécula e assim propor

sua estrutura. Esse método é considerado uma forma de espectroscopia de absorção, baseado na absorção da radiação eletromagnética na faixa das ondas de rádio. As ondas de rádio não são ionizantes (veja no espectro eletromagnético da Figura 1), possuem baixa frequência e energia. Isso significa que durante uma análise de ressonância magnética nuclear, a potencial degradação da matéria não está associada a radiação proveniente desta técnica (Casabianca, 2020; Nascimento, 2016).

O fenômeno da RMN foi inicialmente descrito e publicado em 1946 por dois grupos de pesquisadores independentes. Um grupo da Universidade de Harvard, formado pelos físicos Purcell, Torrey e Pound; e outro da Universidade de Stanford, formado pelos físicos Bloch, Hansen e Packard. Em menos de dez anos após a sua descoberta, o primeiro espectrômetro de RMN para núcleos de hidrogênio já estava em uso para estudos relacionados a identificação estrutural de compostos orgânicos (Slichter, 1990; Abragam, 1983).

Na RMN, quando uma amostra contendo núcleos de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) é exposta a um campo magnético, ela tem a capacidade de absorver radiação na região das ondas de rádio. Esse processo ocorre devido a um fenômeno chamado precessão, em que o núcleo gira em torno do seu próprio eixo (à semelhança de um pião cambaleando) com uma frequência proporcional ao campo magnético aplicado. Quando a amostra é exposta a ondas de rádio com essa mesma frequência, ocorre a absorção de energia. Esse é o momento em que o núcleo entra em ressonância com a onda eletromagnética incidente. É por isso que essa técnica é chamada de Ressonância Magnética Nuclear (Nascimento, 2016; Pavia *et al.*, 2015).

A instrumentação da RMN compreende um ímã supercondutor (magneto), um console (controlador onde os pulsos de radiofrequência são gerados) e um computador de onde os comandos são enviados para o console para aquisição dos espectros. Os espectros obtidos são armazenados no computador (Figura 2).

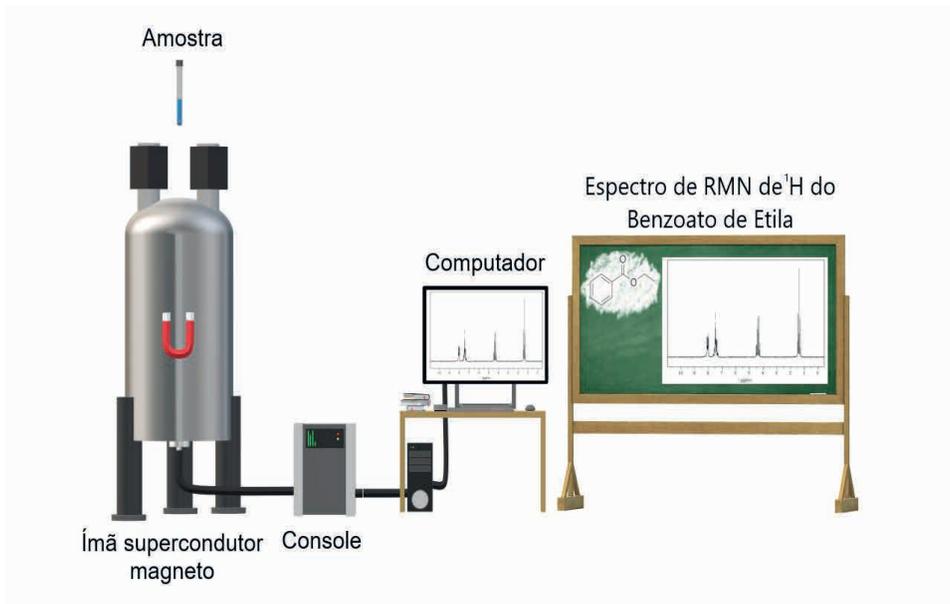


Figura 2 – Representação esquemática de um equipamento de RMN

Fonte: os autores.

Uma das vantagens do uso da RMN está no fato de ser uma técnica não invasiva e não destrutiva, preservando a amostra de alterações químicas garantindo sua integridade. Outra vantagem está no tempo de análise, com a obtenção de resultados mais rápidos em espectrômetros modernos (Pinto, Teixeira e Alvarenga, 2020; Silverstein, Webster e Kiemle, 2014).

Além da RMN, existem outros métodos espectrométricos que são utilizados na elucidação estrutural de compostos orgânicos (Tabela 1). Essas técnicas incluem a absorção no Ultravioleta-Visível (UV/Vis), Infravermelho (IV), Dicroísmo Circular Vibracional (VCD), Difração de Raios-X (DRX) e Espectrometria de Massas (EM). Cada uma dessas técnicas possui sua aplicação específica e contribui para o avanço das pesquisas em produtos naturais.

A absorção UV/Vis é usada para analisar a absorção de luz na faixa do ultravioleta e do visível por uma substância, fornecendo informações sobre a presença de certos grupos funcionais e conjugações eletrônicas. O IV é usado para analisar as vibrações moleculares, fornecendo informações sobre a presença de ligações químicas e grupos funcionais específicos. O VCD fornece informações sobre a configuração absoluta quando presentes em um composto orgânico. A DRX é usada para determinar a estrutura cristalina de compostos, revelando a disposição espacial dos átomos na rede cristalina (Pavia *et al.*, 2015; Barbosa, 2007; Napolitano *et al.*, 2007; Perkampus, 1992).

A espectrometria de massas é uma técnica usada na determinação da massa

molecular de um composto e fornece informações sobre a composição elementar e a estrutura da molécula. Esses métodos espectrométricos são essenciais para a identificação e caracterização dos compostos, permitindo a compreensão de suas propriedades e comportamento químico (Silverstein, Webster e Kiemle, 2014).

Métodos	Região do Espectro Eletromagnético	Principal informação obtida
Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	Ondas de rádio	Arranjo específico de cada átomo de carbono e hidrogênio do composto orgânico
Infravermelho (IV)	Infravermelho	Grupos funcionais presentes no composto
Ultravioleta-visível (UV-Vis)	Visível e ultravioleta	Ligações π conjugadas presentes no composto
Difração de Raios-X (DRX)	Raio-X	Organização espacial dos átomos
Dicroísmo Circular Vibracional (VCD)	Infravermelho	Determinação da configuração absoluta e relativa de grupos quirais presentes no composto
Espectrometria de Massas (EM)	Radiação ionizante	Determinação da massa molecular do composto

Tabela 1 – Principais métodos espectroscópicos utilizados em elucidação estrutural de compostos orgânicos

No entanto, é importante mencionar que, apesar dos avanços dessas técnicas, há casos em que a identificação estrutural apenas pela interpretação dados espectrométricos podem produzir inconsistências. Alguns compostos podem ter estruturas complexas ou características que não são facilmente discerníveis por essas técnicas. Nesses casos, é comum utilizar uma combinação de várias técnicas analíticas para obter uma caracterização mais completa e precisa da estrutura do composto em estudo (Baía *et al.*, 2023; Pinto *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2018).

De fato, a complexidade de muitas estruturas orgânicas, bem como os desafios associados ao isolamento e purificação de produtos naturais, são fatores que limitam o estabelecimento, de forma inequívoca, da estrutura e estereoquímica correta de compostos orgânicos. Nesses casos a química computacional e suas ferramentas que envolvem cálculos teóricos têm sido uma grande aliada dos químicos.

3 | AMPLIANDO A INVESTIGAÇÃO: CÁLCULOS TEÓRICOS COMO FERRAMENTA COMPLEMENTAR

Nas últimas décadas, temos testemunhado um considerável avanço nas Tecnologias da Informação e Comunicação (TICs), abrangendo o uso da computação para produzir, transmitir, armazenar, acessar e utilizar diversos tipos de informações. Atualmente, é praticamente impossível afastar-se da tecnologia, pois muitas atividades do nosso dia a dia

dependem da internet e de dispositivos eletrônicos.

Na área da química, a computação desempenha um papel importante no estudo de átomos e moléculas, por meio de uma técnica chamada *modelagem molecular*. Podemos definir modelagem molecular como um conjunto de métodos computacionais aplicados para fazer previsões sobre diferentes sistemas moleculares como sólidos, líquidos, gases, plasmas, interfaces e até mesmo organismos biológicos – tudo através de programas de computador. Além disso, a computação também é utilizada para realizar cálculos e obter informações sobre propriedades de moléculas reais ou mesmo de moléculas que ainda não foram sintetizadas. A combinação dessas duas áreas, química e computação, resulta no campo da química computacional (Paulo, Rodrigues e Caridade, 2022).

Através dos programas de computador para modelagem molecular é possível desenhar e manipular a estrutura química na tela do computador, criando conexões entre átomos ou moléculas. Com uma interface gráfica de usuário, a estrutura pode ser visualizada em três dimensões (estrutura 3D). O computador interpreta a estrutura desenhada como um sistema de coordenadas espaciais. Grande parte dos programas utiliza coordenadas cartesianas no espaço xyz. A Figura 3 ilustra a representação da molécula de etanol na forma de coordenadas cartesianas xyz.

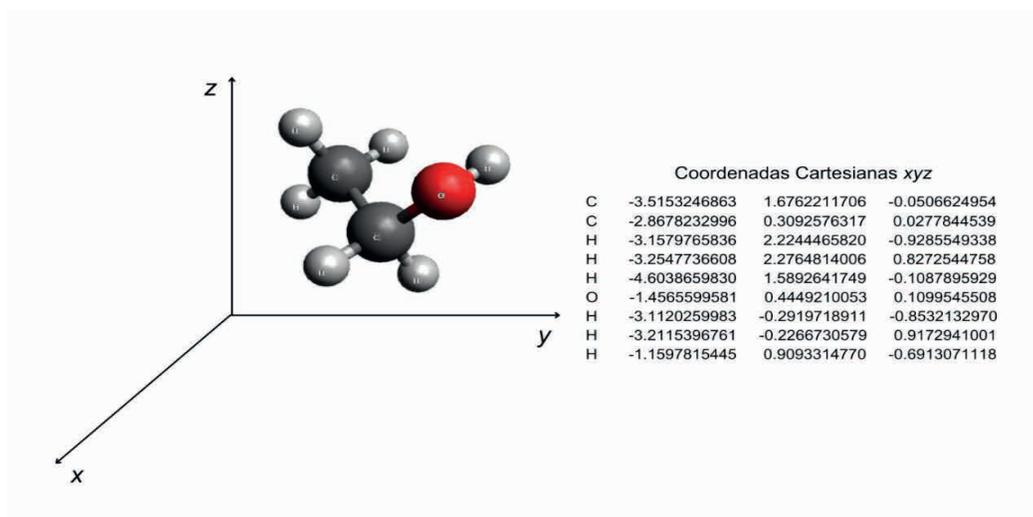


Figura 3 – Coordenadas cartesianas da molécula de etanol, obtidas através do software *Avogadro* (gratuito)

Fonte: os autores.

Muitos químicos orgânicos têm utilizado a química computacional como uma ferramenta complementar para realizar cálculos teóricos de deslocamento químico de RMN, visando a identificação de compostos. Os cálculos funcionam como provas adicionais para determinar a estrutura correta da molécula, assim como provas adicionais auxiliam os

detetives a solucionarem um mistério.

Os cálculos envolvem algumas etapas, descritas a seguir e ilustradas na Figura 4. Inicialmente, é criada a estrutura tridimensional (3D) da molécula, que é submetida a uma busca conformacional para encontrar as diferentes conformações possíveis. Posteriormente, os conformeros são submetidos à otimização de geometria, onde o programa busca a estrutura molecular mais estável, ou seja, a posição dos átomos que representa um mínimo de energia. Outra etapa envolve a determinação das constantes de blindagem de RMN, que podem ser convertidas em valores de deslocamentos químicos (Bachrach, 2014; Jensen, 2007). Cada uma dessas etapas utiliza um método computacional específico e um conjunto de bases (falaremos mais sobre eles adiante). A etapa final consiste em avaliar estatisticamente se os valores de deslocamento químico calculados estão bem correlacionados com os valores experimentais, aqueles obtidos por meio da análise espectroscópica.

Os cálculos são realizados através de programas de computador desenvolvidos para este fim e disponíveis para diferentes sistemas operacionais. O avanço da tecnologia e a fabricação de processadores mais robustos propiciaram maior velocidade na obtenção dos resultados. Softwares como Gaussian, Spartan, ACD/Labs, ChemBioDraw, Chemcraft, Avogadro, MestreNova e Origin estão disponíveis e recebem atualizações recorrentes (Carvalho, 2018; Bachrach, 2014).

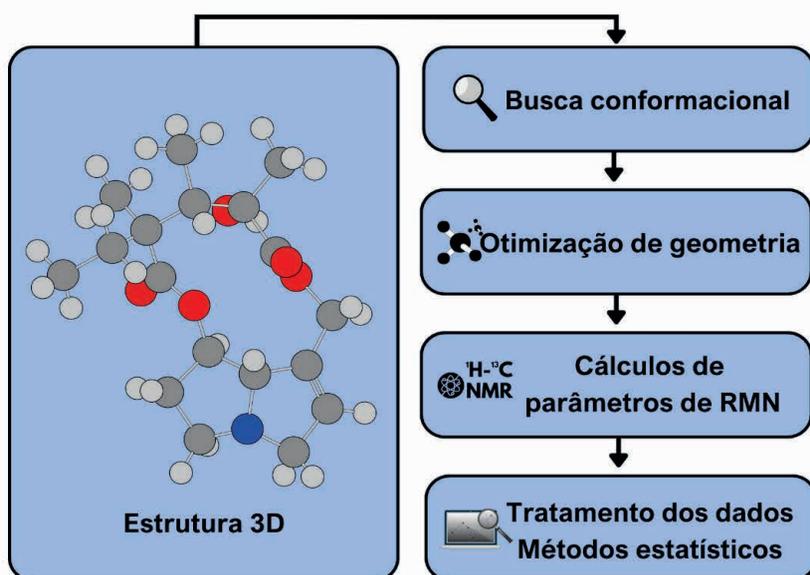


Figura 4 – Principais etapas para identificação estrutural assistida por cálculos teóricos

Fonte: os autores.

Na última década, muitos artigos científicos relatando identificação de produtos naturais e sintéticos foram publicados (Costa *et al.*, 2021; Sá *et al.*, 2020). Na última seção deste capítulo, forneceremos as referências das pesquisas mais recentes desenvolvidas pelo Grupo de Pesquisa de Produtos Naturais e Síntese de Agroquímicos da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Muitas estruturas orgânicas relatadas na literatura estão sendo revistas e corrigidas com o auxílio dessas ferramentas, favorecendo ainda mais a área de química orgânica. Por meio de cálculos teóricos de parâmetros de RMN, Martorano e colaboradores (2021) contribuíram para a confirmação da estrutura de derivados de Helianuol, uma classe de sesquiterpenos isolados de esponjas marinhas e estudados inicialmente por Morimoto e colaboradores (2006).

Os cálculos teóricos são acompanhados de análises estatísticas para comparação dos dados experimentais com os dados calculados. Elas fornecem resultados confiáveis sobre quais deslocamentos químicos de RMN calculados mais se ajustam aos deslocamentos químicos de RMN experimentais (Baía *et al.*, 2023; Pinto *et al.*, 2022)

O estudo de moléculas envolvendo química computacional pode ser feito por meio de duas abordagens distintas: a mecânica molecular, que utiliza as leis da física clássica para prever as propriedades moleculares, e a teoria da estrutura eletrônica proposta pela mecânica quântica. A partir da década de 1990, com o avanço da computação, os métodos que envolvem cálculos teóricos baseados na mecânica quântica se tornaram mais populares entre os químicos. Isso aconteceu porque esses métodos oferecem uma descrição mais precisa e detalhada das moléculas, levando em consideração os efeitos quânticos que podem afetar suas propriedades (Paulo, Rodrigues e Caridade, 2022; Alcacer, 2019). Para entendermos melhor os métodos computacionais utilizados na química, é importante relembrar a contribuição de Schrödinger para a mecânica quântica.

4 | SCHRÖDINGER E A INVESTIGAÇÃO QUÂNTICA

No século XX, com o surgimento da mecânica quântica, cientistas começaram a desenvolver métodos matemáticos para estudar as propriedades da matéria e resolver problemas que não podiam ser explicados pela mecânica clássica. Diversos cientistas renomados, como Planck, Einstein, Bohr, Schrödinger, Heisenberg, Dirac e outros, fizeram contribuições significativas para o desenvolvimento dessa área, em resposta a questões relacionadas à dualidade onda-partícula da matéria e energia (Lewars, 2011; Einstein, 2006).

Na década de 1920, Erwin Schrödinger propôs uma descrição amplamente conhecida pelos químicos, que envolve a aplicação de uma equação para explicar a dinâmica dos sistemas eletrônicos. Essa equação, conhecida como Equação de Schrödinger, descreve o comportamento dos átomos e moléculas em termos de funções de onda (Alcacer, 2019;

Lewars, 2011).

A solução da Equação de Schrödinger fornece um conjunto de funções de onda que descrevem o comportamento dos átomos ou moléculas. Essas funções de onda representam as densidades de probabilidades de encontrar elétrons ao redor do núcleo. Essa abordagem matemática permite aos químicos obterem informações sobre as propriedades eletrônicas dos sistemas, que são essenciais para compreender a estrutura molecular, a reatividade química e uma variedade de propriedades das substâncias, como energia de ligação, espectros eletrônicos e propriedades magnéticas (Bachrach, 2014).

Portanto, a solução da Equação de Schrödinger e as funções de onda associadas desempenham um papel fundamental na descrição dos átomos e moléculas, fornecendo uma base teórica sólida para a química computacional permitindo a realização de cálculos teóricos precisos para uma ampla gama de aplicações químicas.

Um grande desafio surge quando tentamos resolver a equação de Schrödinger. Ela possui solução exata apenas para o átomo de hidrogênio devido à sua simplicidade. Quando se trata de moléculas mais complexas (com mais de um elétron), a equação se torna difícil e sem solução analítica (Levine, 2014).

Para contornar o problema, ao longo dos anos foram desenvolvidas diversas abordagens e métodos computacionais para resolver a Equação de Schrödinger para sistemas com mais de um elétron (átomos polieletrônicos). Essas abordagens envolvem simplificações e aproximações que permitem obter resultados úteis e precisos o suficiente para muitas aplicações químicas. A seguir, abordaremos algumas das estratégias comumente utilizadas na resolução aproximada da Equação de Schrödinger.

5 | DESVENDANDO O MISTÉRIO: OS MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Os métodos utilizados na simulação de substâncias químicas podem ser classificados em três categorias, que, por sua vez, se subdividem em classificações mais específicas. São elas: (1) o método empírico, representado pela estratégia de **mecânica molecular**; (2) métodos quânticos, representados pelo **método semiempírico**, **ab initio** e **funcional da densidade**; e, por fim, (3) os métodos híbridos, que combinam as duas abordagens anteriores (Oliveira, 2018).

O **método de mecânica molecular** interpreta a estrutura da molécula unicamente em termos da mecânica clássica de Newton, baseando-se no modelo de “bolas e molas” como representações das ligações químicas.

O **método semiempírico** utiliza aproximações para resolver a equação de Schrödinger, empregando parâmetros experimentais como forma de simplificação dos cálculos. Isso reduz substancialmente o custo computacional dos cálculos (Alcacer, 2019; Levine, 2014).

O **método ab initio** (expressão latina que significa: *desde o início*) não utiliza

parâmetros experimentais do sistema molecular, mas aplica várias aproximações matemáticas para resolver a equação de Schrödinger, através do uso de funções de onda para descrever orbitais atômicos para o cálculo de propriedades moleculares (Latour, 2017; Levine, 2014).

O **método Teoria do Funcional da Densidade** (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) determina propriedades a partir de cálculos baseados na densidade eletrônica do sistema molecular. A grande vantagem desse método é que a densidade eletrônica é uma variável que depende apenas das coordenadas do espaço (x , y , z) do sistema (Lewars, 2011; Jensen, 2007). É muito utilizada nas áreas da química orgânica e química dos produtos naturais, pois oferece um bom equilíbrio entre o custo operacional e a exatidão nos resultados. Para o cálculo da densidade eletrônica, utilizamos aproximações desenvolvidas por diversos pesquisadores, chamados funcionais. Por isso o nome Teoria do *Funcional* da Densidade.

Becke foi quem desenvolveu o primeiro funcional a ser amplamente utilizado e é geralmente denominado como “B”. Lee, Yan e Parr desenvolveram o funcional “LYP”. Essas duas propostas deram origem ao funcional B3LYP, um dos mais conhecidos e utilizados na química orgânica computacional (Becke e Axel, 1988; 1993a,b; Lee, Yang e Parr, 1988). Outros funcionais existentes incluem o M06-2X, mPW1PW91, CAM e FT97.

Agora, você pode estar se perguntando: como vamos fazer esses cálculos? Parece complexo, não é mesmo? Sim, apesar da complexidade, pois são muitas informações e equações envolvidas, os principais softwares de química computacional dispõem, com apenas alguns cliques do mouse, de boa parte dos métodos que acabamos de resumir. Se tudo o que relatamos é apenas um resumo, e já deixa nossos neurônios “queimando”, imagine o que é estudar a fundo a mecânica quântica? Tudo isso é excepcional! Entretanto, ainda não acabamos a investigação. Precisamos concluí-la.

6 | CONCLUINDO A INVESTIGAÇÃO: OS MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Para fins de elucidação estrutural de compostos orgânicos, apenas o uso dos métodos computacionais descritos na seção anterior não é suficiente para afirmar se a metodologia escolhida foi aplicada corretamente para a estrutura da molécula estudada. Com os resultados dos cálculos nas mãos, ou melhor, com os resultados dos cálculos disponíveis na tela do computador, são necessários o tratamento e a interpretação desses dados. Para isso, existem métodos ou parâmetros estatísticos, cujo objetivo consiste em avaliar a qualidade do ajuste dos dados calculados e experimentais. Muitos métodos simples foram desenvolvidos, como o MAE, CMAE e RMSD; e outros mais complexos como o CP3, DP4, DP4+, DP5 e ANN-PRA têm sido amplamente utilizados na elucidação estrutural de produtos naturais complexos (Ermanis *et al.*, 2019, 2016).

O **erro absoluto médio** (MAE, do inglês *Mean Absolute Error*), é um método de

simples correlação que representa o desvio médio entre os valores de deslocamentos químicos calculados (δ_{calc}) e experimentais (δ_{exp}), obtido através da média aritmética do somatório do valor absoluto da diferença entre os deslocamentos químicos calculados e experimentais, conforme equação abaixo:

$$MAE = \frac{\sum_n |\delta_{\text{calc}} - \delta_{\text{exp}}|}{n}$$

O **erro absoluto médio corrigido** (CMAE, do inglês *Corrected Mean Absolute Error*) é similar à equação do MAE, porém utiliza os valores de deslocamentos químicos calculados escalonados (δ_{esc}). Os valores escalonados são obtidos por meio de fatores de escalonamento e visam reduzir possíveis erros sistemáticos dos deslocamentos calculados. A equação do CMAE é expressa por:

$$CMAE = \frac{\sum_n |\delta_{\text{esc}} - \delta_{\text{exp}}|}{n}$$

O **desvio médio quadrático** (RMSD, do inglês *Root Mean Square Deviation*) utiliza a raiz quadrada da média aritmética do somatório do valor absoluto da diferença entre os deslocamentos químicos calculados e experimentais elevados ao quadrado, conforme abaixo:

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_n |\delta_{\text{calc}} - \delta_{\text{exp}}|^2}{n}}$$

O método estatístico denominado **CP3** foi desenvolvido por Smith e Goodman (2009) e propõe a comparação de dois conjuntos de dados experimentais com os valores calculados para duas estruturas candidatas, indicando a correlação do conjunto de dados com a estrutura candidata correspondente (Smith e Goodman, 2009).

Smith e Goodman (2010) também desenvolveram o método **DP4**, que compara um conjunto disponível de dados experimentais com duas ou mais estruturas candidatas, indicando aquela que mais se aproxima dos dados experimentais. Esses métodos estatísticos podem ser encontrados no endereço eletrônico do grupo de pesquisa de Smith e Goodman, mantido pela Universidade de Cambridge (<https://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/>).

O **DP4+** é o método DP4 modificado por Grimblat e colaboradores (2015), que propuseram uma alteração na formulação estatística de Smith e Goodman, obtendo resultados precisos e confiáveis. O DP4+ foi construído com 16 parâmetros estatísticos [μ (média), σ (desvio padrão), e v (graus de liberdade)], que dependem do nível de teoria utilizado. Este método está disponível para uso através de uma planilha no formato Excel, no endereço eletrônico mantido pelos desenvolvedores (<https://sarotti-nmr.weebly.com>).

Recentemente, Howarth e Goodman (2022) apresentaram o método **DP5**, que

de forma semelhante ao DP4, fornece a probabilidade de uma estrutura candidata ser correta. No entanto, em contraste com a DP4, a DP5 calcula probabilidades autônomas normalizadas, isto é, permite que o usuário apresente uma ou várias estruturas candidatas sem a necessidade de presumir que alguma delas esteja correta. Como resultado, a DP5 é capaz de abordar perguntas distintas daquelas tratadas pela DP4.

Outro método estatístico é o **ANN-PRA**, baseado em rede neural artificial, que compara um conjunto de dados experimentais a uma estrutura candidata, usando um conjunto de diferentes parâmetros estatísticos (MAD, RMSD, erro máximo, inclinação, interceptação e R^2 , entre outros) obtido a partir da correlação entre dados experimentais e calculados de RMN de ^{13}C para a estrutura estudada (Sarotti, 2013).

Lembramos que, como estamos na era da inteligência artificial, novas ferramentas estatísticas deverão surgir no futuro. Isso é só o começo!

7 | AS INVESTIGAÇÕES MAIS RECENTES

Esta seção se destina a apresentar os trabalhos mais recentes do grupo de pesquisa de Produtos Naturais e Síntese de Agroquímicos da Universidade Federal de Viçosa. As referências deverão ser utilizadas para leitura dos trabalhos na íntegra.

Baía e colaboradores (2023) realizaram o isolamento e identificação estrutural de um novo alcaloide pirrolizidínico obtido da planta *Crotalaria paulina*. A elucidação estrutural foi feita por meio de interpretação de dados espectroscópicos de RMN e cálculos teóricos de DFT. Alcaloides pirrolizidínicos (APs) são metabólitos secundários encontrados em diversas plantas e são conhecidos por possuírem diversas atividades biológicas.

Oliveira e colaboradores (2018) também isolaram e elucidaram um novo alcaloide pirrolizidínico, que foi denominado etilcrotalina. O composto foi isolado e purificado das partes aéreas de *Crotalaria paulina*. A elucidação estrutural foi assistida por cálculos teóricos.

Ainda utilizando a *Crotalaria paulina*, Oliveira e pesquisadores (2017) isolaram o alcaloide monocrotalina, que possui potencial aplicação na medicina. O composto foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho (IR) e Raman com o apoio de cálculos de DFT.

Um novo alcaloide pirrolizidínico também foi isolado e purificado a partir das partes aéreas de *Crotalaria retusa* L. A pesquisa, conduzida por Pinto e colaboradores (2022), envolveu elucidação estrutural do alcaloide por meio de análises de espectros de RMN e cálculos computacionais.

Onze produtos naturais, incluindo um novo composto, foram obtidos do caule da planta *Conchocarpus mastigophorus*. As estruturas de todos os compostos foram elucidadas por métodos espectroscópicos. Para o novo composto, além da espectroscopia, foi utilizado cálculos teóricos para a determinação da configuração absoluta (Pinto *et al.*,

2022).

Cálculos teóricos também foram utilizados para confirmar a estrutura de uma lactama (amida cíclica), isolada das sementes de *Bunchosia glandulifera*. As lactamas são conhecidas por apresentarem diversas atividades farmacológicas, incluindo atividades antibacterianas e anti-inflamatórias (Blank *et al.*, 2023).

Pesquisas envolvendo síntese de agroquímicos têm se beneficiado da química computacional para identificação estrutural de seus produtos. Derivados de imidas cíclicas foram elucidadas com sucesso por meio de cálculos teóricos. Ensaios biológicos demonstraram ótima atividade herbicida desses derivados (Torrent e Alvarenga, 2021).

Martins e colaboradores (2022) produziram um novo análogo de *a*-santonina, uma lactona sesquiterpênica de origem natural conhecida por sua atividade antimalárica. A substância foi caracterizada por espectroscopia e confirmada por cálculos teóricos.

Dois novos compostos dibromados também foram elucidados por meio da espectroscopia de RMN e cálculos computacionais. Adicionalmente, aspectos teóricos como energia de reação foi obtido por meio da computação (Carneiro, Aguiar e Alvarenga, 2020).

Além das pesquisas mencionadas, outros trabalhos com aplicação da química computacional foram realizados por nosso grupo de pesquisa. Podemos citar a determinação da estereoquímica relativa de isobenzofuranonas (Alvarenga *et al.*, 2019), interpretação de espectros vibracionais e cálculos teóricos de um álcool triterpeno isolado de *Mucuna pruriens* (Castaneda *et al.*, 2020), síntese e elucidação estrutural de um análogo de metabólito secundário (Pinto, Teixeira e Alvarenga, 2020) e a atribuição estereoquímica de dois novos epóxidos (Moraes *et al.*, 2018).

Concluimos este capítulo, reafirmando o poder da química computacional e suas ferramentas para a elucidação estrutural, tanto de novas substâncias quanto aquelas que necessitam de revisão e confirmação. Através da computação, a investigação tornou-se mais eficiente e os detetives da ciência tornaram-se mais capazes de desvendar mistérios.

REFERÊNCIAS

ABRAGAM, A. **The Principles of Nuclear Magnetism**. Clarendon Press, 614 p., 1983.

ALCACER, L. **Introdução à Mecânica Quântica, com Aplicações à Química Computacional Moderna**. 3. ed., 352 p., IST Press, 2019.

ALMEIDA JUNIOR, S (Org). **Produtos Naturais e Suas Aplicações: da comunidade para o laboratório**. 330 p., Editora Científica Digital, 2021. v. 1.

ALVARENGA, E. S.; TEIXEIRA, M. G.; LOPES, D. T.; DEMUNER, A. J. **Computation and structural elucidation of compounds formed via epoxide alcoholysis**. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 57, n. 4, p. 101–107, 1 abr. 2019.

ARAÚJO, N. D. DE; FARIAS, R. P. DE; PEREIRA, P. B.; FIGUEIRÊDO, F. M. DE; MORAIS, A. M. B. DE; SALDANHA, L. C.; GABRIEL, J. E. **A Era da Bioinformática: seu potencial e suas implicações para as ciências da saúde.** Estudos de Biologia, v. 30, n. 70/72, 2008.

BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry.** 2. ed. Department of Chemistry, Trinity University, San Antonio, TX: John, 2014.

BAIA, V. C.; OLIVEIRA, R. P.; ALVARENGA, E. S.; PINTO, B. N. S.; DEMUNER, A. J. **Exploring pyrrolizidine alkaloids in *Crotalaria paulina*: Isolation and identification of a promising compound.** Journal of Molecular Structure, v. 1292, p. 136171, 2023.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos.** 189 p., Ed. UFV, 2007.

BECKE, A. D. **Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior.** Physical Review A, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1 set. 1988.

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

_____. **A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories.** The Journal of Chemical Physics, v. 98, n. 2, p. 1372–1377, 1993b.

BLANK, D. E.; DEMUNER, A. J.; BAÍA, V. C.; ALVARENGA, E. S.; CERCEAU, C. I.; MOURA, N. F. DE. **Structural elucidation of a lactam isolated from *Bunchosia glandulifera* and antioxidant activity.** Peer Review, v. 5, n. 1, p. 1–14, jul. 2023.

CARNEIRO, V. M. T.; AGUIAR, A. R.; ALVARENGA, E. S. **Assignment of the relative stereochemistry of two novel vicinal dibromo compounds using NMR and DFT-GIAO calculations.** Journal of Molecular Structure, v. 1212, 15 jul. 2020.

CARVALHO, F. S. **Cálculos teóricos e computacionais de estrutura eletrônica.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

CASABIANCA, L. B. **Calculating nuclear magnetic resonance chemical shifts in solvated systems.** Magnetic Resonance in Chemistry, n. December 2019, p. 611–624, 2020.

CASTANEDA, S. M. B.; ALVARENGA, E. S.; DEMUNER, A. J.; GUIMARAES, L. M. **Vibrational spectra and theoretical calculations of a natural pentacyclic triterpene alcohol isolated from *Mucuna pruriens*.** Structural Chemistry, v. 31, n. 2, p. 599–607, 1 abr. 2020.

COSTA, F. L. P.; ALBUQUERQUE, A. C. F. DE; FIOROT, R. G.; LIÃO, L. M.; MARTORANO, L. H.; MOTA, G. V. S.; VALVERDE, A. L.; CARNEIRO, J. W. M.; SANTOS JUNIOR, F. M. DOS. **Structural characterisation of natural products by means of quantum chemical calculations of NMR parameters: new insights.** Organic Chemistry Frontiers, v. 8, n. 9, p. 2019–2058, 1 jan. 2021.

DIEGUEZ, C. M. T.; MONTANHEIRO, L. V.; CLETO, L. B.; BONFIM, M. J. C. **Os fundamentos quânticos da Ressonância Magnética Nuclear.** v. 40, p. 1–9, 2018.

EINSTEIN, A. **Física e realidade.** Revista Brasileira de Ensino de Física, v. 28, n. 1, p. 9–22, 2006.

ERMANIS, K.; PARKES, K. E. B.; AGBACK, T.; GOODMAN, J. M. **Expanding DP4: Application to drug compounds and automation.** *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 14, n. 16, p. 3943–3949, 2016.

_____. The optimal DFT approach in DP4 NMR structure analysis-pushing the limits of relative configuration elucidation. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 17, n. 24, p. 5886–5890, 2019.

GRANATO, A. C.; OLIVEIRA, J. H. H. L. DE; SELEGHIM, M. H. R.; ROCHA, R. M.; PESSOA, C. O.; MORAES, M. O. **Produtos Naturais e Suas Aplicações.** *Química Nova*, v. 28, n. 2, p. 192–198, 2005.

GRIMBLAT, N.; ZANARDI, M. M.; SAROTTI, A. M. **Beyond DP4: An Improved Probability for the Stereochemical Assignment of Isomeric Compounds using Quantum Chemical Calculations of NMR Shifts.** *Journal of Organic Chemistry*, v. 80, n. 24, p. 12526–12534, 2015.

HEY, T.; TREFETHEN, A. **The Data Deluge: An e-Science Perspective.** Grid Computing. John Wiley & Sons, Ltd, 2003. p. 809–824.

HOWARTH, A.; GOODMAN, J. M. **The DP5 probability, quantification and visualisation of structural uncertainty in single molecules.** *Chemical Science*, v. 13, n. 12, p. 3507–3518, 2022.

JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry.** 2. ed. West Sussex, England: John Wiley and Sons Ltd, 2007.

LATOURE, R. A. **Molecular Simulation Methods to Investigate Protein Adsorption Behavior at the Atomic Level.** Ducheyne, P. (Ed.). *Comprehensive Biomaterials II*. Oxford: Elsevier, 2017. p. 268–294.

LEE, C.; YANG, W.; 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, 15 jan. 1988.

LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry.** 7. ed. Pearson, 700 p., 2014.

LEWARS, E. G. **Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.** 2. ed. Springer Dordrecht, 664 p., 2011.

MARTINS, L. M. O. S.; SANTOS, J. O.; HOYE, T.; ALVARENGA, E. S. **Synthesis of a novel naphthalenone endoperoxide and structural elucidation by nuclear magnetic resonance spectroscopy and theoretical calculation.** *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 60, n. 1, p. 139–147, 2022.

MARTORANO, L. H.; BRITO, J. T.; ALBUQUERQUE, A. C. F. DE; FIOROT, R. G.; RIBEIRO, M. R.; VALVERDE, A. L. **Estudo das Estruturas Químicas dos Helianuols G e H por Cálculos Teóricos dos Deslocamentos Químicos de RMN de ¹H.** v. 13, n. 5, p. 1140–1146, 2021.

MORAES, F. C.; ALVARENGA, E. S.; DEMUNER, A. J.; VIANA, V. M. **Assignment of the relative and absolute stereochemistry of two novel epoxides using NMR and DFT-GIAO calculations.** *Journal of Molecular Structure*, v. 1164, p. 109–115, 15 jul. 2018.

MORIMOTO, S.; SHINDO, M.; YOSHIDA, M.; SHISHIDO, K. **Syntheses of heliannuols G and H; structure revision of the natural products.** *Tetrahedron Letters*, v. 47, n. 41, p. 7353–7356, 2006.

NAPOLITANO, H. B.; CAMARGO, A. J.; MASCARENHAS, Y. P.; VENCATO, I.; LARIUCCI, C. **Análise da difração dos Raios X. Revista Processos Químicos**, v. 1, n. 1, p. 35–45, 2007.

NASCIMENTO, C. **Ressonância Magnética Nuclear**. São Paulo, SP: Blucher, 2016.

OLIVEIRA, A. M. **Introdução à Modelagem Molecular para Química, Engenharia e Biomédicas: Fundamentos e Exercícios**. 1. ed. Appris Editora, 2018.

OLIVEIRA, R. P.; DEMUNER, A. J.; ALVARENGA, E. S.; BARBOSA, L. C. A.; MELO SILVA, T. DE. **A novel alkaloid isolated from *Crotalaria paulina* and identified by NMR and DFT calculations**. Journal of Molecular Structure, v. 1152, p. 337–343, 15 jan. 2018.

OLIVEIRA, R. P.; DEMUNER, A. J.; ALVARENGA, E. S.; PARMA, M. C.; BARBOSA, L. C. A.; MOURA GUIMARÃES, L. DE; AGUIAR, A. R. **Experimental and theoretical studies on the characterization of monocrotaline by infrared and Raman spectroscopies**. Journal of Molecular Structure, v. 1135, p. 228–233, 5 maio 2017.

PAULO, S.; RODRIGUES, J.; CARIDADE, P. **História da química computacional e do uso dos computadores em química**. História da Ciência e Ensino: construindo interfaces, v. 25, p. 140–153, 29 set. 2022.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction to Spectroscopy**. 5. ed. Stamford: Cengage Learning, 2015.

PERKAMPUS, H.-H. **UV-VIS Spectroscopy and Its Applications**. 1. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1992.

PINTO, B. N. S.; ALVARENGA, E. S.; SANTOS, A. R.; OLIVEIRA, W. F.; PAULA, V. F. DE; OLIVEIRA, M. N.; JUNIOR, J. M. B.; ANDREA, A. N. **Structural Elucidation by NMR Analysis Assisted by DFT Calculations of a Novel Natural Product from *Conchocarpus Mastigophorus* (Rutaceae)**. Asian Journal of Organic Chemistry, v. 11, n. 6, 1 jun. 2022.

PINTO, B. N. S.; MOURA, G. A.; DEMUNER, A. J.; ALVARENGA, E. S. **Structural elucidation of a novel pyrrolizidine alkaloid isolated from *Crotalaria retusa* L.** Journal of Molecular Structure, v. 1254, 15 abr. 2022.

PINTO, B. N. S.; TEIXEIRA, M. G.; ALVARENGA, E. S. **Synthesis and structural elucidation of a phthalide analog using NMR analysis and DFT calculations**. Magnetic Resonance in Chemistry, v. 58, n. 6, p. 559–565, 1 jun. 2020.

ROBERT M. SILVERSTEIN, FRANCIS X. WEBSTER, DAVID J. KIEMLE, D. L. B. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 8. ed. State University of New York: Wiley, 2014.

RODRIGUES, S. P. J.; CARIDADE, P. **História da química computacional e do uso dos computadores em química**. História da Ciência e Ensino: construindo interfaces, v. 25, p. 140–153, 2022.

SÁ, É. R. A. DE; COSTA, R. K. M.; SILVA, R. DOS S.; SILVA, A. F. S.; COELHO, T. L. S.; LIMA, F. DAS C. A. **Introduction to Computational Quantum Calculations in Ionic and Molecular Systems**. RCT - Revista de Ciência e Tecnologia, v. 6, n. 2020, p. 18, 2020.

SAROTTI, A. M. **Successful combination of computationally inexpensive GIAO 13C NMR calculations and artificial neural network pattern recognition: a new strategy for simple and rapid detection of structural misassignments**. Org. Biomol. Chem., v. 11, n. 29, p. 4847–4859, 2013.

SAYÃO, L.; SALES, L. **Guia de gestão de dados de pesquisa para bibliotecários e pesquisadores**. 90 p., 2015.

SLICHTER, C. P. **Principles of Magnetic Resonance**. Springer Series in Solid-State Sciences. v. 1, 1990.

SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. **Assigning the stereochemistry of pairs of diastereoisomers using GIAO NMR shift calculation**. Journal of Organic Chemistry, v. 74, n. 12, p. 4597–4607, 2009.

_____. **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.

SPORER, A. H. **The role of chemistry in computers**. Journal of Chemical Education, v. 38, n. 6, p. 323, 1 jun. 1961.

TORRENT, K. B. A.; ALVARENGA, E. S. **Synthesis and Identification of Epoxy Derivatives of 5-Methylhexahydroisoindole-1,3-dione and Biological Evaluation**. Molecules, v. 26, n. 7, 2021.