



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN ^1H E
 ^{13}C E PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE CANABINOIDES
UTILIZANDO CÁLCULOS QUÂNTICOS**

Patrik Ferreira Gandara Cabral

Toledo – PR, 2023



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN ^1H E
 ^{13}C E PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE CANABINOIDES
UTILIZANDO CÁLCULOS QUÂNTICOS**

Patrik Ferreira Gandara Cabral

<https://orcid.org/0000-0003-2992-1244>

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Unioeste/Campus Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador(a): Prof. Dr. Isac G. Rosset

<https://orcid.org/0000-0003-2989-7854>

Toledo – PR, 2023

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Gandara Cabral, Patrik Ferreira
Cálculos de deslocamentos químicos de RMN 1H e 13C e propriedades eletrônicas de canabinoides utilizando cálculos quânticos. / Patrik Ferreira Gandara Cabral; orientador Isac George Rosset. -- Toledo, 2023.
99 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Toledo) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2023.

1. Teoria Funcional de Densidade (DFT). 2. Ressonância Magnética Nuclear (RMN). 3. Química Computacional. 4. Canabinoides e Diastereotópico. I. Rosset, Isac George, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, *in memoriam*, aos meus amigos Gabriel Balbino e Raphael Guedes. Enquanto presentes, espalharam sorrisos, transbordavam alegria e me ensinaram que compartilhar não é dividir, mas sim multiplicar. Obrigado por serem parte da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Prati Donaduzzi pelo incentivo e abono de horas, que me permitiram conciliar as atividades de trabalho e do mestrado.

À Unioeste pelo Programa de Pós-Graduação em Química, as aulas ministradas e as interações promovidas junto aos discentes.

Ao Prof. Dr. Isac G. Rosset por sua orientação acadêmica, suporte e, principalmente, por sua compreensão nesse último semestre. Deixo aqui registrado, meu mais sincero obrigado.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, na pessoa do Prof. Dr. Cléber Lindino, por sua serenidade ímpar e disponibilidade. Também, sem prejuízos, estendo a todos os membros da Coordenação.

À banca de avaliação composta pela Prof^a. Dr^a. Adriana F. de Oliveira, Prof. Dr. Eduardo B. de Melo, Prof. Dr. Ronaldo Jr. Fernandes e Prof^a. Dr^a. Flávia G. Manarin por aceitarem avaliar o presente trabalho.

Ao Instituto de Química da Unicamp por permitir o acesso ao Cluster Dalton, onde todos os cálculos computacionais foram realizados.

À Pós-Graduação em Química da UEM pelas disciplinas cursadas como aluno especial.

À Priscila Pozza por sempre me incentivar e acreditar no meu potencial.

Ao Prof. Dr. Pedro Oliveira pelos seus porquês e reflexões diversas que são *sine qua non* à nossa amizade.

À minha família, equipe e amigos pela compreensão aos meus sumiços, cansaço e desculpas (mais que justificadas) para estudar e fazer as atividades do mestrado.

À Paula Beatriz, minha esposa, por ter me apresentado o Mestrado em Química da Unioeste e, principalmente, por sermos o porto seguro um do outro nessa nova página de desenvolvimento acadêmico mútuo.

Ao Nick Henrique de Paula, nosso filho de quatro patas, por ser minha companhia até tarde da noite (ou quase amanhecer) nas atividades do Mestrado.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| RESUMO | 15 |
| ABSTRACT | 16 |
| 1. INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. OBJETIVOS..... | 18 |
| 2.1. Objetivos específicos:..... | 18 |
| 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 19 |
| 3.1. Mecânica Quântica..... | 19 |
| 3.2. Química Quântica..... | 19 |
| 3.2.1. Teoria dos Orbitais Moleculares..... | 20 |
| 3.2.1.1. Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira..... | 20 |
| 3.2.2. Métodos de Cálculos..... | 21 |
| 3.2.2.1. Método Semiempírico..... | 21 |
| 3.2.2.2. Método Hartree-Fock..... | 21 |
| 3.2.2.3. Método da Teoria do Funcional de Densidade..... | 22 |
| 3.3. Química Computacional | 22 |
| 3.4. Canabinoides | 22 |
| 3.4.1. Fitoquímica..... | 22 |
| 3.4.2. Caracterização Química dos Canabinoides | 24 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS | 26 |
| 4.1. Computador..... | 26 |
| 4.2. Seleção das moléculas e dados experimentais de RMN:..... | 26 |
| 4.3. Busca conformacional e cálculos energéticos:..... | 26 |
| 4.3.1. Mecânica Molecular..... | 26 |
| 4.3.2. Mecânica Quântica..... | 26 |
| 4.4. Simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C :..... | 27 |
| 4.5. Tratamento dos dados de simulação computacional: | 27 |
| 4.5.1. Comparação dos dados <i>in silico versus</i> experimentais:..... | 27 |
| 4.5.2. Tratamento estatístico dos dados:..... | 28 |
| 4.6. Verificação dos canabinoides com alguma deficiência nos dados estereoquímicos:..... | 28 |
| 4.7. Verificação dos níveis de teoria mais adequados: | 29 |
| 4.8. Simulação das propriedades estruturais, eletrônicas e espectroscópicas dos canabinoides CBD, THC e CBN:..... | 29 |

| | | |
|----------|--|----|
| 4.9. | Verificação das propriedades eletrônicas por meio dos resultados obtidos pelos cálculos quânticos: | 29 |
| 4.9.1. | Obtenção dos valores de HOMO e LUMO | 29 |
| 4.9.2. | Dureza e Moleza | 29 |
| 4.9.3. | Eletronegatividade e Eletrofilicidade..... | 30 |
| 4.10. | Verificação do tempo de processamento: | 30 |
| 5. | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 31 |
| 5.1. | Energia livre de Gibbs | 31 |
| 5.2. | Níveis de teoria e bases utilizadas: | 34 |
| 5.3. | Padrões internos TMS e Dioxano:..... | 35 |
| 5.4. | Análise dos dados de deslocamento químico: | 35 |
| 5.4.1. | CBD:..... | 36 |
| 5.4.2. | Δ^9 THC: | 38 |
| 5.4.2.1. | Investigação da Inversão de Metilas no Δ^9 THC..... | 40 |
| 5.4.3. | CBN:..... | 42 |
| 5.4.4. | Melhores níveis de teoria | 45 |
| 5.4.5. | Análise comparativa dos melhores níveis de teoria <i>versus</i> método HF | 45 |
| 5.4.5.1. | Níveis de teoria definidos para o CBD <i>versus</i> método HF | 46 |
| 5.4.5.2. | Níveis de teoria definidos para o Δ^9 THC <i>versus</i> método HF | 47 |
| 5.4.5.3. | Níveis de teoria definidos para o CBN <i>versus</i> método HF | 50 |
| 5.5. | Obtenção dos dados de propriedade eletrônicas | 52 |
| 5.5.1. | HOMO e LUMO | 52 |
| 5.5.1.1. | CBD..... | 52 |
| 5.5.1.2. | Δ^9 THC | 55 |
| 5.5.1.3. | CBN..... | 57 |
| 5.5.2. | Dureza e Moleza | 59 |
| 5.5.3. | Eletronegatividade e Eletrofilicidade..... | 59 |
| 5.6. | Tempo de processamento..... | 60 |
| 5.6.1. | Fase 1 – Busca conformacional e cálculos energéticos | 61 |
| 5.6.2. | Fase 2 – Simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C | 62 |
| 5.6.3. | Fase 3 – Comparação dos melhores níveis de teoria <i>versus</i> método HF | 64 |
| 5.6.4. | Fase 4 – Obtenção dos valores de HOMO e LUMO para calcular propriedade eletrônicas. | 66 |
| 6. | CONCLUSÃO | 67 |
| 7. | REFERÊNCIAS | 68 |

| | | |
|----|----------------|----|
| 8. | APÊNDICES..... | 71 |
|----|----------------|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 5.1: Energia livre (G) dos confômeros classificados de forma decrescente. | 31 |
| Tabela 5.2: Clusters com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas. | 32 |
| Tabela 5.3: Níveis de teoria utilizados na simulação de espectros de RMN ¹ H e ¹³ C | 35 |
| Tabela 5.4: Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H e ¹³ C do TMS e Dioxano. | 35 |
| Tabela 5.5: Níveis de teoria com os menores valores de MAD e RMSE por tipo de Canabinoide. | 45 |
| Tabela 5.6: Resultados obtidos dos melhores níveis de teoria para o CBD versus método HF correspondente. | 46 |
| Tabela 5.7: Resultados obtidos dos melhores níveis de teoria para o Δ ⁹ THC versus método HF correspondente. | 48 |
| Tabela 5.8: Resultados obtidos dos melhores níveis de teoria para o CBN versus método HF correspondente. | 50 |
| Tabela 5.9: Ajuste percentual para obtenção do valor proporcional de HOMO e LUMO a partir da Distribuição Populacional de Boltzmann. | 52 |
| Tabela 5.10: Obtenção do valor da energia (eV) proporcional dos orbitais HOMO e LUMO para o CBD. | 53 |
| Tabela 5.11: Obtenção do valor da energia (eV) proporcional dos orbitais HOMO e LUMO para o Δ ⁹ THC | 55 |
| Tabela 5.12: Obtenção do valor da energia (eV) proporcional dos orbitais HOMO e LUMO para o Canabinol | 57 |
| Tabela 5.13: obtenção dos valores dos índices de dureza (η) e moleza (σ) por meio das energias dos orbitais HOMO e LUMO. | 59 |
| Tabela 5.14: obtenção dos valores de Eletronegatividade (χ) e Eletrofilicidade (ω) por meio das energias dos orbitais HOMO e LUMO. | 60 |
| Tabela 5.15: tempo de processamento nos cálculos de Otimização e Frequência utilizando a base b3lyp/6-31+g(d,p). | 61 |
| Tabela 5.16: Tempo de processamento computacional nos cálculos de simulação de espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do CBD. | 62 |
| Tabela 5.17: Tempo de processamento computacional nos cálculos de simulação de espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do Δ ⁹ THC. | 63 |
| Tabela 5.18: Tempo de processamento computacional nos cálculos de simulação de espectros de RMN ¹ H e ¹³ C do CBN. | 63 |

| | |
|--|----|
| Tabela 5.19: Custo computacional comparativo dos melhores níveis de teoria para o CBD versus método HF. | 64 |
| Tabela 5.20: Tempo de processamento computacional comparativo dos melhores níveis de teoria para o Δ^9 THC versus método HF. | 65 |
| Tabela 5.21: tempo de processamento computacional comparativo dos melhores níveis de teoria para o CBN versus método HF..... | 65 |
| Tabela 5.22: Custo computacional para obtenção dos valores de HOMO e LUMO | 66 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 3.1: Representação das 10 estruturas de canabinoides mais prevalentes..... | 23 |
| Figura 3.2: Representação estrutural dos Canabinoides Δ^9 THC, CBN e CBD..... | 24 |
| Figura 5.1: Representação estrutural dos confôrmeros com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas para o CBD..... | 32 |
| Figura 5.2: Representação estrutural dos confôrmeros com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas para o Δ^9 THC..... | 33 |
| Figura 5.3: Representação estrutural dos confôrmeros com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas para o CBN..... | 34 |
| Figura 5.4: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBD obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CD_3OD e no vácuo..... | 36 |
| Figura 5.5: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBD obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CD_3OD e no vácuo. | 37 |
| Figura 5.6: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo. | 38 |
| Figura 5.7: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo..... | 39 |
| Figura 5.8: Metilas Investigadas no Δ^9 THC e os centros quirais próximos (setas). | 40 |
| Figura 5.9: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo com a inversão dos Hidrogênios 8 e 9. | 41 |
| Figura 5.10: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo com a inversão dos Carbonos 8 e 9. | 42 |
| Figura 5.11: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBN obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo. | 43 |
| Figura 5.12: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBN obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo..... | 44 |
| Figura 5.13: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBD <i>versus</i> método HF para RMN de ^1H em CD_3OD e no vácuo..... | 47 |
| Figura 5.14: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBD <i>versus</i> método HF para RMN de ^{13}C em CD_3OD e no vácuo. | 47 |
| Figura 5.15: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o Δ^9 THC <i>versus</i> método HF para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo..... | 49 |

| | |
|---|----|
| Figura 5.16: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o Δ^9 THC versus método HF para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo. | 49 |
| Figura 5.17: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBN versus método HF para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo. | 51 |
| Figura 5.18: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBN versus método HF para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo. | 51 |
| Figura 5.19: Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero CBD_15. | 54 |
| Figura 5.20: Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero D9THC_4. | 56 |
| Figura 5.21: Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero CBN_15. | 58 |
| Figura 5.22: Comparativo do tempo de processamento computacional da Fase 2. | 64 |

LISTA DE EQUAÇÕES

| | |
|--|----|
| Equação 3.1: Equação de Schrödinger | 19 |
| Equação 4.1: Equação de Distribuição Populacional de Boltzmann | 27 |
| Equação 4.2: Cálculo do deslocamento químico utilizando o TMS | 27 |
| Equação 4.3: Cálculo do deslocamento químico utilizando o dioxano | 27 |
| Equação 4.4: Fator de correção na distribuição populacional de Boltzmann | 28 |
| Equação 4.5: Desvio Absoluto da Média (MAD)..... | 28 |
| Equação 4.6: Raiz Quadrada do Erro-Médio (RMSE) | 28 |
| Equação 4.7: Índice de Dureza | 29 |
| Equação 4.8: Índice de Moleza | 29 |
| Equação 4.9: Índice de Eletronegatividade | 30 |
| Equação 4.10: Índice de Eletrofilicidade..... | 30 |

LISTA DE ABREVIações

| | |
|-------------------------|---|
| AM1 | <i>Austin Model 1</i> |
| CBD | Canabidiol |
| CBN | Canabinol |
| CDCl₃ | Clorofórmio deuterado |
| CD₃OD | Metanol deuteurado |
| CNDO | <i>Complete Neglect of Differential Overlap</i> |
| CS | Canabinoides Sintéticos |
| DFT | <i>Density Functional Theory</i> |
| DRX | Difratometria de Raio X |
| HF | Hartree-Fock |
| HOMO | <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> |
| G | Energia Livre de Gibbs |
| LUMO | <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> |
| MAD | <i>Mean Absolute Deviation</i> |
| MMFF | <i>Merck molecular force field</i> |
| MO | <i>Molecular Orbital</i> |
| MPE | Mapa de Potencial Eletrostático |
| PM5 | <i>Parametric Method number 5</i> |
| PPP | Pariser-Parr-Pople |
| QSAR | <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| RMSE | <i>Root Mean Squared Error</i> |
| SPMC | <i>Systematic Torcional Sampling</i> |
| TMS | Tetra Metil Silano |
| TOM | Teoria dos Orbitais Moleculares |
| TOMF | Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira |
| UNICAMP | Universidade Estadual de Campinas |
| Δ⁹THC | Tetrahidrocanabinol |

CÁLCULOS DE DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DE RMN ^1H E ^{13}C E PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE CANABINOIDES UTILIZANDO CÁLCULOS QUÂNTICOS

Patrik Ferreira Gandara Cabral

RESUMO

O presente trabalho se situa no campo da Química Computacional combinada à Teoria Funcional de Densidade (DFT) no intuito de prover abordagens *in silico*, que auxiliem nas atividades de planejamento experimental, tratamento de dados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , busca conformacional e identificação de compostos com indefinição da sua estrutura espacial. Os compostos avaliados foram o Canabidiol (CBD), Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabinol (CBN), que são metabólitos especializados da *Cannabis sativa* e possuem relevância clínica e forense. Utilizou-se o *Macromodel*[®] e o *Gaussian*[®], respectivamente, nas otimizações de Mecânica Molecular e Mecânica Quântica. Posteriormente, a distribuição populacional (Boltzman) dos confôrmeros encontrados foi verificada e os mais representativos foram selecionados à simulação de espectros de RMN em oito níveis de teoria. Verificou-se que o nível teórico DFT/PBE0/6-311G+(2d,p) foi o de maior exatidão para os compostos estudados, obtendo-se valores de MAD e RMSE próximo aos deslocamentos químicos (δ) experimentais. Verificou-se que o uso do padrão interno Dioxano melhorou significativamente a exatidão do δ teórico para ^{13}C . Enquanto, que o uso de tetrametilsilano (TMS) ou Dioxano não apresentaram a mesma significância nas simulações de ^1H . Investigou-se uma possível inversão das metilas C8 e C9 do Δ^9 THC atribuídas na literatura. Assim, concluiu-se, por meio dos valores de MAD e após uma inversão intencional dos valores do δ teóricos, que se tratava de carbonos diastereotópicos. Portanto, as metilas C8 e C9 foram reportadas invertidas na literatura. Comparou-se os melhores níveis de teoria pelo método DFT *versus* Método Hartree-Fock, verificou o método DFT foi o mais exato. Obtiveram-se os dados de propriedade eletrônica, tais como, HOMO, LUMO, Dureza, Moleza, eletronegatividade e eletrofilicidade, sendo discutidos questões de reatividade junto ao Mapa de Potencial Eletrostático. Verificou-se que os resultados tinham coerência quanto à natureza química dos compostos em estudo. Por fim, verificou-se o tempo de processamento computacional de cada etapa deste trabalho. Observou-se que a flexibilidade molecular é diretamente proporcional ao tempo de processamento. Portanto, o presente trabalho concluiu que a Química Computacional é uma importante ferramenta na otimização e predição de estudos moleculares.

Palavras-Chave: Teoria Funcional de Densidade (DFT); Ressonância Magnética Nuclear (RMN); Química Computacional; Canabinoides e Diastereotópico.

CALCULATIONS OF ^1H AND ^{13}C NMR CHEMICAL SHIFTS AND ELECTRONIC PROPERTIES OF CANNABINOIDS USING QUANTUM CALCULATIONS

Patrik Ferreira Gandara Cabral

ABSTRACT

The present work is in the field of Computational Chemistry combined with Density Functional Theory (DFT) to provide *in silico* approaches, which assist in experimental planning activities, processing of ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) data, conformational search, and identification of compounds with unclear spatial structure. The compounds evaluated were Cannabidiol (CBD), Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) and Canabinol (CBN), which are specialized metabolites of *Cannabis sativa* and have clinical and forensic relevance. Macromodel[®] and Gaussian[®] were used, respectively, in Molecular Mechanics and Quantum Mechanics optimizations. Subsequently, the population distribution (Boltzman) of the conformers found was verified and the most representative ones were selected to simulate NMR spectra at eight levels of theory. It was found that the theoretical level DFT/PBE0/6-311G+(2d,p) was the most accurate for the compounds studied, obtaining MAD and RMSE values close to the experimental chemical shifts (δ). It was found that the use of the internal standard Dioxane significantly improved the accuracy of the theoretical δ for ^{13}C . While the use of tetramethylsilane (TMS) or Dioxane did not show the same significance in the ^1H simulations. A possible inversion of the C8 and C9 methyls of Δ^9 THC attributed in the literature was investigated. Thus, it was concluded, by means of the MAD values and after an intentional inversion of the theoretical δ values, that these were diastereotopic carbons. Therefore, C8 and C9 methyls have been reported inverted in the literature. The best levels of theory were compared using the DFT method versus the Hartree-Fock method, and the DFT method was found to be the most accurate. Electronic property data was obtained, such as HOMO, LUMO, Hardness, Softness, electronegativity and electrophilicity, and reactivity issues were discussed together with the Electrostatic Potential Map. It was verified that the results were coherent regarding the chemical nature of the compounds under study. Finally, the computational processing time for each stage of this work was verified. It was observed that molecular flexibility is directly proportional to processing time. Therefore, the present work concluded that Computational Chemistry is an important tool in the optimization and prediction of molecular studies.

Keywords: Density Functional Theory (DFT); Nuclear Magnetic Resonance (NMR); Computational Chemistry; Cannabinoids and Diastereotopic.

1. INTRODUÇÃO

No início do século XX, Max Planck¹ apresentou a sua Teoria Quântica, que apresentava o conceito de que a energia atômica poderia ser dividida em “pacotes” proporcionais à sua frequência, sendo assim, uma tentativa de descrever o comportamento de pequenas partículas (1). Todavia, tal abordagem estava limitada às pequenas moléculas devido aos cálculos complexos requeridos. Posteriormente, algumas abordagens matemáticas foram criadas para explicar moléculas complexas, tais como, o método Hartree-Fock (HF) e a Teoria Funcional de Densidade (DFT), que realizam aproximações que simplificam os cálculos quânticos (2).

A DFT é um método de cálculo indicado para moléculas complexas, pois utiliza dados de densidade eletrônica, sendo descrito na literatura que esta abordagem tem exatidão elevada e um tempo computacional relativamente baixo. Por tempo computacional, entende-se como o tempo requerido na resolução de um cálculo (3).

A Química Computacional, de um ponto de vista prático, é uma ferramenta que realiza cálculos preditivos por meio de *softwares*, que utilizam modelos matemáticos aplicados à Química Quântica. O uso de tais ferramentas *in silico* é amplamente difundido na Química Teórica e que sem estes, talvez, tal ramo da Química Moderna não seria viável devido à extensão e complexidade de seus cálculos (4). As aplicações desses recursos computacionais são diversas e, ainda, em constante desenvolvimento. Entre as aplicações, podem ser destacadas, a simulação de propriedades eletrônicas, Relação Estrutura Atividade Quantitativa (QSAR), termoquímica, espectroscopia, ciência dos materiais, nanotecnologia e a modelagem enzimática (*docking*) (3,5).

Portanto, as combinações desses recursos podem gerar informações preditivas, as quais muitas vezes são difíceis de se obter experimentalmente e/ou que auxiliem na elucidação estrutural de compostos de interesse, por exemplo, no que tange à sua estereoquímica.

O presente trabalho pretende aplicar os recursos da Química Computacional, objetivando compreender as propriedades eletrônicas dos Canabinoides, que são um importante grupo fitoquímico, pois além de suas propriedades terapêuticas, também estão relacionados às drogas de abuso e, conseqüentemente, interessam à toxicologia forense (6–8).

¹Max Karl Ernst Ludwig Planck, físico alemão responsável pela Teoria Quântica (1858-1947).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho propõe a utilização da Química Computacional combinada à Teoria Funcional de Densidade (DFT) no estudo de deslocamento químicos de RMN ^1H e ^{13}C dos canabinoides Canabidiol (CBD), Δ^9 Tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC) e Canabinol (CBN).

2.1. Objetivos específicos:

Busca conformacional e otimização das estruturas dos canabinoides;

Determinar o(s) melhor(res) método(s) teórico(s) para a simulação de constantes de blindagem magnética de ^1H e ^{13}C ;

Obter dados químicos que contribuam à literatura de elucidação estrutural de compostos canabinóides; e

Identificar compostos canabinoides de interesse que possuam indefinição da sua estrutura espacial.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Mecânica Quântica

Entende-se como o ponto de partida da Mecânica Quântica a publicação dos postulados de Max Planck, que propuseram a teoria quântica. Sendo um dos pilares de seu postulado, a capacidade da luz se propagar na forma de onda e ter o comportamento de uma pequena partícula quando emitida ou absorvida (dualidade onda-partícula). O postulado de Max Planck recebeu notoriedade no meio científico, sendo intensamente estudado e desenvolvido (9). Conforme Alcácer, a mecânica quântica pode ser entendida como:

A teoria actual é formal, no sentido em que não é uma descrição (ou explicação) directa da realidade, mas sim uma estrutura lógica e matemática que permite relacionar os fenómenos físicos entre si e fazer previsões sobre acontecimentos (Alcácer, 2007, xii).

Em outras palavras, pode-se dizer que a compreensão da Mecânica Quântica está relacionada à modelagem matemática de hipóteses, que objetivam compreender determinados fenômenos, aqui chamados de quânticos. Provavelmente seguindo esta premissa, em 1926, Erwin Schrödinger² formulou a sua equação homônima, que descreveu a mecânica ondulatória de pequenas partículas, que posteriormente se transformou na base dos cálculos das energias de átomos e moléculas (9). Sendo a Equação de Schrödinger, abreviada, apresentada abaixo:

Equação 3.1: Equação de Schrödinger

$$H \psi(r) \equiv E \psi(r)$$

O primeiro termo da **Equação 3.1** descreve o comportamento de partícula, enquanto o segundo o de onda. Assim, (r) representa o conjunto das três coordenadas de espaço, $r \equiv (x, y, z)$. Destaca-se, que o maior desafio dessa equação na área da química é calcular os valores de energia do sistema, representado por E (9).

3.2. Química Quântica

O estudo da Química Quântica se tornou possível após uma compreensão adequada da Mecânica Quântica e de simplificações de alguns modelos. Neste contexto,

²Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger físico austríaco responsável pela equação de Schrödinger (1887-1961).

destaca-se a aproximação Born-Oppenheimer³, que simplificou a **Equação 3.1**, pois considerou que os movimentos de um determinado núcleo e o de seus elétrons correspondentes poderiam ser separados. Tendo-se em vista que a massa do elétron poderia ser desprezada e, assim, sua velocidade seria muito superior ao núcleo. Desta forma, o núcleo poderia ser fixado para obtenção de uma equação mais simples, que permite uma resolução mais rápida e aproximada da equação de Schrödinger (10). A partir deste ponto, os estudos em Química Quântica puderam avançar em direção às estruturas moleculares poliatômicas, porém de forma ainda cadenciada considerando a complexidade e quantidade dos cálculos (9,10).

3.2.1. Teoria dos Orbitais Moleculares

A Teoria dos Orbitais Moleculares (TOM), resumidamente, postula que os elétrons se movem independentemente, em determinado campo e próximo ao núcleo correspondente (9). Na perspectiva molecular, o orbital é uma região de alta probabilidade de se encontrar um elétron. Sendo essa região, definida por funções matemáticas e considerando que os elétrons estão distribuídos em níveis de energia (9,11). A partir destas considerações alguns métodos de cálculos foram estabelecidos.

3.2.1.1. Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira

A Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (TOMF) surgiu após a observação da reatividade dos orbitais de fronteira denominados como HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) por Fukui *et. al* (12,13). Fukui *et. al* apresentou três postulados fundamentais, a saber, (i) reações com reagente eletrofílico⁴, a posição mais susceptível de ocorrer o ataque será aquela em que possui a maior densidade de elétrons que ocupam o orbital de mais alta energia ocupado (HOMO); (ii) reações com um reagente nucleofílico⁵, a posição mais susceptível de ocorrer o ataque será aquela em que possui a maior densidade de elétrons que ocupariam o orbital de mais baixa energia desocupado (LUMO); e (iii) reações com reagente radicalar, a posição mais susceptível de ocorrer o ataque será aquela em que possui a maior densidade de elétrons, onde um deles ocuparia o orbital de mais alta energia ocupado (HOMO) e o outro ocuparia o orbital de mais baixa energia desocupado (LUMO) (13).

³Max Born físico e matemático alemão (1882-1970); Julius Robert Oppenheimer físico norte-americano (1904-1967);

⁴Eletrofílico é um conceito químico, que expressa que determinada espécie está deficiente em elétrons, ou seja, tem a necessidade em recebê-los. Vide a teoria de ácido-base de Lewis;

⁵Nucleofílico é um conceito químico, que expressa que determinada espécie possui elétrons disponíveis para serem doados. Vide a teoria de ácido-base de Lewis.

3.2.2. Métodos de Cálculos

As abordagens matemáticas utilizadas nas resoluções dos problemas quânticos, também precisaram se desenvolver, fato este que Paul Dirac⁶, em 1927, formulou uma álgebra quântica para auxiliar na compreensão dos fenômenos em estudo (9). A depender do problema quântico, abordagens distintas foram desenvolvidas para tentar explicar determinados comportamentos ou resultados experimentais. Atualmente, essas abordagens, também conhecidas como os métodos de cálculos, podem ser classificadas como o método semiempírico, método Hartree-Fock e o método da teoria do Funcional de Densidade (9,10,14).

3.2.2.1. Método Semiempírico

Como o nome do próprio método sugere, a abordagem semiempírica utiliza parâmetros empíricos junto às constantes universais. Assim, o tempo computacional dos cálculos é reduzido devido à simplificação dos termos das equações envolvidas (10,14). Alguns dos métodos semiempíricos são o PPP (Pariser-Parr-Pople), CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*), AM1 (*Austin Model 1*), PM5 (*Parametric Method number 5*) e entre diversos outros (10). Conforme a literatura, cada método possui uma abordagem mais adequada a tipos específicos de situações. Assim, entre as vantagens citadas estão, principalmente, o tempo computacional baixo e o constante desenvolvimento desses métodos. Por outro lado, as desvantagens estão relacionadas à ausência de alguns dados empíricos, que podem inviabilizar a abordagem e o excesso de aproximações que, a depender do problema, podem levar a conclusões equivocadas.

3.2.2.2. Método Hartree-Fock

Douglas Hartree⁷, em sua abordagem, considerou o potencial médio produzido pelo conjunto de elétrons de um sistema, ao invés de utilizar o potencial individual. Tal aproximação resultou em uma resolução mais adequada às funções monoelétrônicas. Em seguida, Vladimir Fock⁸ aprimorou a abordagem de Hartree com a inclusão dos spins dos elétrons e, assim, o método Hartree-Fock (HF) foi criado (10). A principal vantagem do método HF é o de ser utilizado em sistemas polieletrônicos e de ser o ponto de partida de outros métodos de Cálculos Quânticos (15).

⁶Paul Adrien Maurice Dirac físico inglês responsável por desenvolver a Álgebra Quântica (1902-1984);

⁷Douglas Rayner Hartree físico e matemático inglês sendo um dos responsáveis pelo método Hartree-Fock (1897-1958);

⁸Vladimir Aleksandrovich Fock físico russo sendo um dos responsáveis pelo método Hartree-Fock (1898-1974).

3.2.2.3. Método da Teoria do Funcional de Densidade

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT) utiliza a densidade eletrônica ao invés da função de onda para obtenção dos orbitais (9). Assim, a descrição das interações eletrônicas é obtida pelo comportamento da nuvem eletrônica (14). O método DFT utiliza a abordagem do método HF como ponto de partida para obtenção de valores otimizados (10). Os resultados obtidos pelo método DFT possuem elevada precisão (9,14). No que tange ao tempo computacional, a literatura informa que é equivalente àquele necessário ao método HF e, também, que o método DFT é adequado à obtenção de propriedades eletrônicas de moléculas complexas (16).

3.3. Química Computacional

A Química Computacional pode ser compreendida, exclusivamente, como uma ferramenta de aplicação dos conceitos da Mecânica Quântica e Química Quântica. Assim, por meio desta, tornou-se possível executar os complexos cálculos envolvidos em cada abordagem matemática necessária à obtenção da informação de interesse (3–5).

3.4. Canabinoides

3.4.1. Fitoquímica

Os canabinoides são uma classe de metabólitos especializados encontrados em algumas espécies vegetais, sendo a de maior interesse a *Cannabis sativa*. Na literatura, há informações de 100 ou mais canabinoides já catalogados, sendo esses classificados quanto às suas características estruturais, conforme apresentado na **Figura 3.1**(17,18).

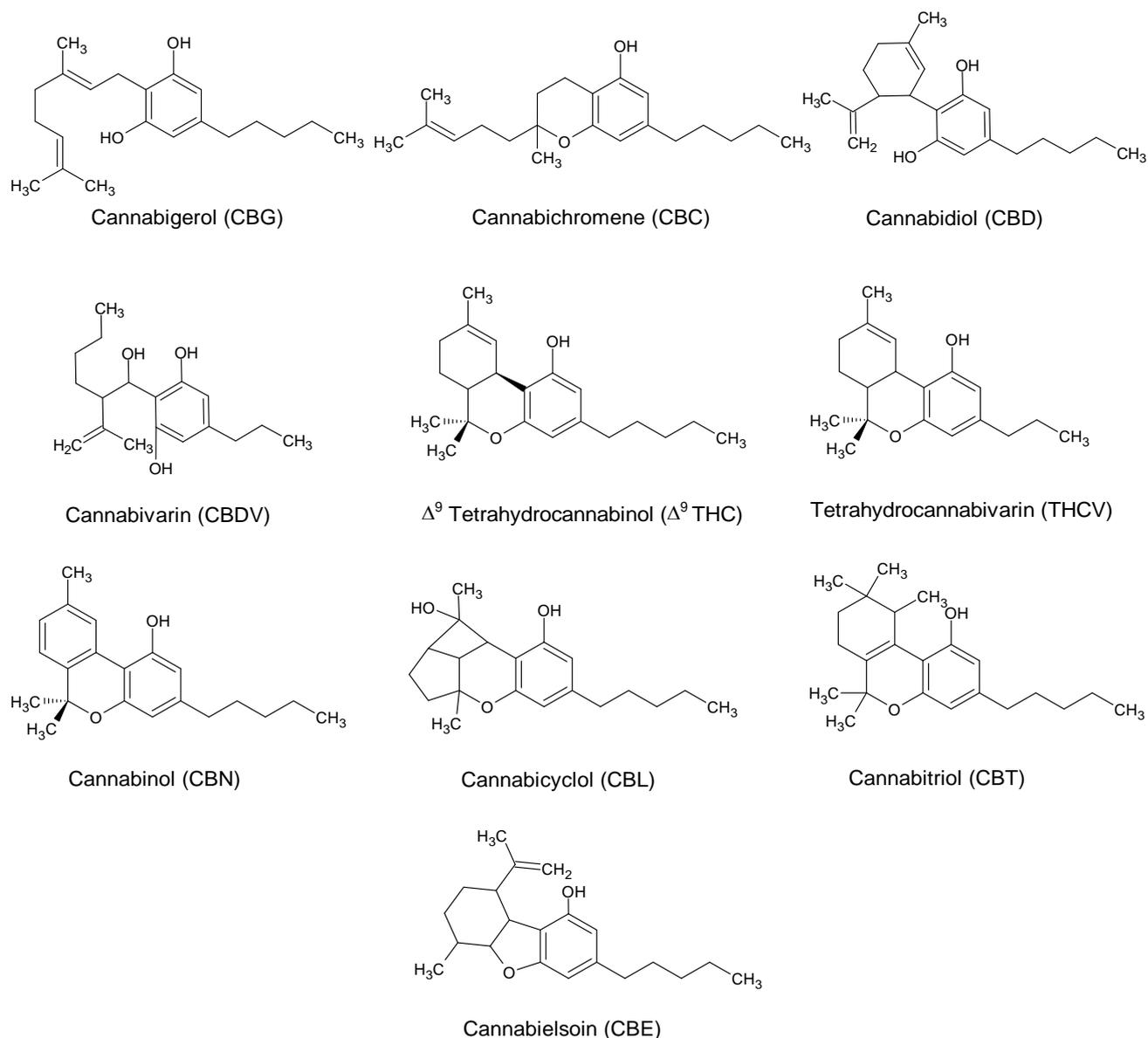


Figura 3.1: Representação das 10 estruturas de canabinoides mais prevalentes.

Fonte: adaptado de Leghissa *et. al.*

No contexto deste trabalho, os canabinoides escolhidos foram o Canabidiol (CBD) e o Canabinol (CBN) que possuem elevado interesse terapêutico (19). Adicionalmente, o Δ^9 tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC) que é um canabinoide com atividade psicoativa está sendo mimetizado, por meio de análogos químicos, objetivando a reprodução e modulação de seus efeitos no contexto das drogas de abuso (18). Esses canabinoides sintéticos (CS), como são conhecidos, não possuem um perfil toxicológico definido, assim como seus efeitos no sistema nervoso central e sua identificação estrutural é complexa devido à quantidade de variações e permanece como um desafio à Química Forense (6–8). Por fim, os canabinoides de interesse, Δ^9 THC, CBD e CBN, são representados na **Figura 3.2**.

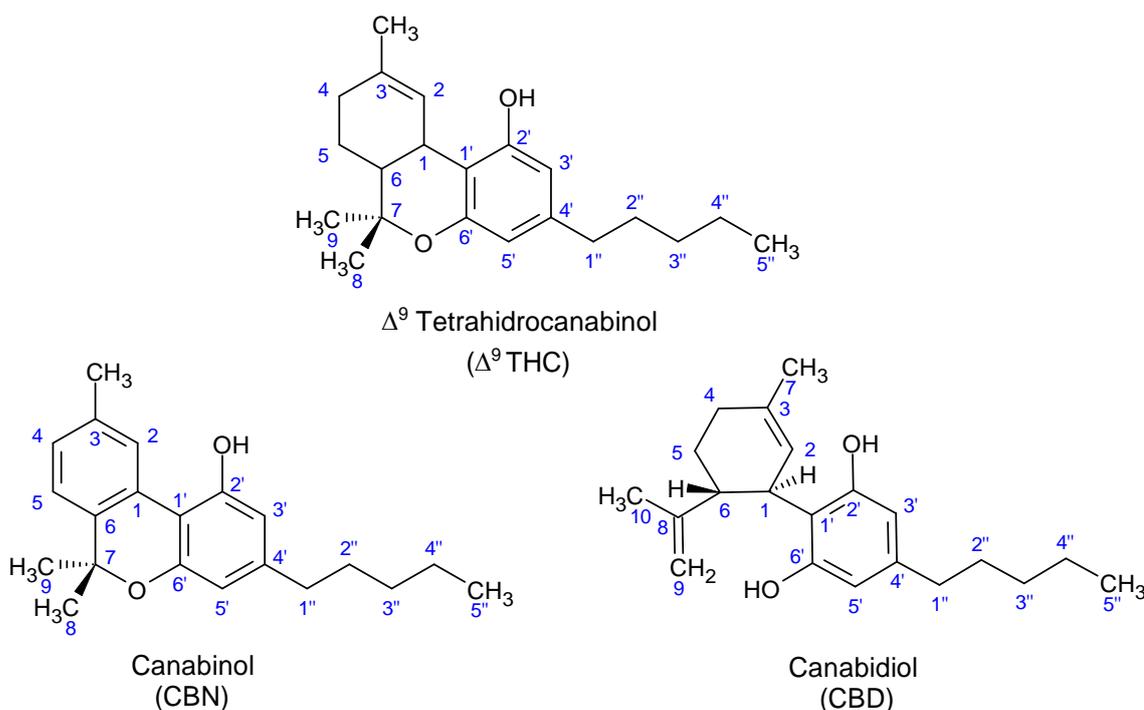


Figura 3.2: Representação estrutural dos Canabinoides Δ^9 THC, CBN e CBD.

Fonte: adaptado de Choi *et. al.*

3.4.2. Caracterização Química dos Canabinoides

A elucidação estrutural de compostos por meios espectroscópicos é um importante recurso técnico da Química Moderna à correta identificação de estruturas químicas. Por exemplo, é por meio destas análises que se torna possível afirmar que um determinado composto possui uma estrutura específica e determinada conformação e/ou configuração espacial. Deste modo, determinar tais características é indispensável, por exemplo, na Indústria de Química Fina, pois o controle em processo químico requer a confirmação da identidade química dos materiais de partida e intermediários visando a obtenção do produto de interesse e com baixo nível de impurezas relacionadas.

Analogamente, na Indústria Farmacêutica na qual o viés regulatório é elevado e crescente, as técnicas de elucidação estrutural são utilizadas no monitoramento do controle de qualidade dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), quer sejam no seu perfil de impurezas, forma cristalina e conformação estrutural objetivando, exclusivamente, a segurança e eficácia do medicamento.

No que tange às referidas técnicas de elucidação estrutural, pode-se estabelecer que um dos padrões ouro é a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Todavia, outras técnicas podem ser utilizadas de forma complementar, por exemplo, a Espectroscopia de Infravermelho e Espectrometria de Massas. Alguns compostos químicos, adicionalmente, ainda podem requerer outras análises complementares como a

Difratometria de Raio X (DRX); e técnicas de Cromatografia Líquida ou Gasosa. Destaca-se, que as diferentes combinações de técnicas junto à RMN objetivam aumentar a sensibilidade e seletividade da análise na determinação estrutural do composto de interesse (20).

No entanto, as determinações estruturais que envolvem compostos químicos com relativa complexidade espacial podem ser problemáticas, mesmo que duas ou mais técnicas sejam combinadas o resultado pode não ser conclusivo (20). Utilizando tal constatação como premissa, o presente projeto pretende utilizar abordagens de Química Quântica combinada ao método DFT como uma alternativa ao conjunto de técnicas existentes.

As vantagens potenciais do uso da Química Quântica combinada ao método DFT podem ser enquadradas dentro dos preceitos da Química Verde, tendo-se em vista o uso de dados pré-existentes e a diminuição de ensaios químicos em vista da manutenção do meio ambiente (21). O uso de técnicas *in silico* possuem baixo custo quando comparado à aquisição de equipamentos, além de possuir manutenção mais simples e sem a necessidade constante de renovação de peças, por exemplo, filtros, colunas, bombas, lâmpadas ou aquisição de insumos analíticos. Algumas desvantagens podem estar associadas ao custo da aquisição dos *softwares* ou licenças, mas seu uso deve ser complementar.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Computador

Utilizou-se o Cluster Dalton da Unicamp, que possui 45 computadores e um total de 440 núcleos de processamento.

4.2. Seleção das moléculas e dados experimentais de RMN:

Os canabinoides selecionados foram o CBD, Δ^9 THC e CBN, conforme **Figura 3.2**. Dados experimentais completos de RMN ^1H e ^{13}C destes canabinoides foram encontrados na literatura (22).

4.3. Busca conformacional e cálculos energéticos:

4.3.1. Mecânica Molecular

Os canabinoides de interesse foram desenhados no *ChemDraw Professional*[®] versão 15.1 indicando os carbonos estereogênicos e realizando uma otimização de mínimo de energia local. Os arquivos gerados foram salvos com a extensão .mol2.

Utilizou-se o Maestro[®] versão 11.8⁹, onde cada arquivo dos canabinoides foi tratado a fim de obter os confôrmeros. Os parâmetros utilizados foram Campo de Força MMFF, vácuo, método *Systematic Torsional Sampling* (SPMC), máximo de etapas de 5000, janela de energia de 65 Kcal/mol e o número de *cluster* desejados de 15. Os arquivos gerados foram salvos no formato MDL SD [*uncompressed*].

4.3.2. Mecânica Quântica

Utilizou-se o *GaussView*[®] versão 6.0.16¹⁰ para realizar o preparo dos *inputs*. Utilizando o *Gaussian 16, revision C.01*¹¹, em *Calculation Setup* na opção Opt+Freq, método DFT/B3LYP e *Basis Set* 6-31G. Após finalização dos cálculos, os valores de energia em Hartree foram convertidos para Kcal/mol e, assim, a energia livre de Gibbs (G) dos confôrmeros foi classificada de forma decrescente para ser usada na equação de

⁹Schrödinger Release 2023-3: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2023.

¹⁰GaussView, Version 6.1, Roy Dennington, Todd A. Keith, and John M. Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.

¹¹Gaussian 16, Revision C.01; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria; M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone; G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich; J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian; J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young; F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone; T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega; G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda; J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai; T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta; F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin; V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand; K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar; J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi; J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas; J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.

Boltzman a fim de verificar a distribuição populacional dos cónformeros (9), conforme **Equação 4.1**.

Equação 4.1: Equação de Distribuição Populacional de Boltzmann

$$P_i = \frac{e^{-\beta E_i}}{\sum_i e^{-\beta E_i}}$$

Onde E_i corresponde aos valores de energia de cada conformação, $\beta = 1/Nkt$, sendo k a constante de Boltzmann ($k = 1,3806503 \times 10^{-23}$ J/K), N é a constante de Avogadro e a temperatura $t = 298$ K.

Em seguida, os *clusters* com as maiores distribuições populacionais dos canabinoides em avaliação foram selecionados.

4.4. Simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C :

Após identificação dos *clusters* dos cónformeros predominantes, utilizou-se o *Gaussian*[®] versão 16 instalado no *Cluster Dalton* de 440 núcleos da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, onde foi realizado a simulação computacional dos tensores de blindagem magnética e, posteriormente convertidos em deslocamentos químicos, em diferentes níveis de teoria para a obtenção de espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

4.5. Tratamento dos dados de simulação computacional:

4.5.1. Comparação dos dados *in silico versus* experimentais:

Os dados obtidos na simulação foram comparados com os dados experimentais de RMN de ^1H e ^{13}C (22). Duas abordagens foram utilizadas, a primeira relacionou o valor do deslocamento químico (δ) teórico da simulação do núcleo de interesse subtraindo o valor do deslocamento químico teórico do Tetra Metil Silano (TMS) como padrão interno de referência, conforme **Equação 4.2** (23).

Equação 4.2: Cálculo do deslocamento químico utilizando o TMS

$$\delta = \sigma_{\text{teórico simulação}} - \sigma_{\text{TMS teórico}}$$

A segunda abordagem relacionou o valor do deslocamento químico do dioxano teórico, que minimiza os efeitos relativísticos do oxigênio nas estruturas (15), subtraído pelo valor do deslocamento químico teórico da simulação do núcleo de interesse, sendo o resultado somado diretamente com o deslocamento químico do dioxano experimental (23), conforme **Equação 4.3**.

Equação 4.3: Cálculo do deslocamento químico utilizando o dioxano

$$\delta = \sigma_{\text{Dioxano teórico}} - \sigma_{\text{teórico simulação}} + \delta_{\text{Dioxano Experimental}}$$

Os valores obtidos dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , por ambas as abordagens, foram ajustados por fatores de correção considerando a contribuição individual de cada *cluster* na distribuição populacional de Boltzmann, conforme **Equação 4.4**.

Equação 4.4: Fator de correção na distribuição populacional de Boltzmann

$$\text{Fator de correção} = \left(\frac{\text{Distribuição (\%) do cluster}}{\text{Total (\%)}} \right) \cdot 100$$

4.5.2. Tratamento estatístico dos dados:

Os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C obtidos por cada *cluster* e avaliados por cada abordagem foram analisados considerando o Desvio Absoluto da Média (MAD) e pela Raiz Quadrada do Erro-Médio (RMSE) de forma a verificar qual nível de teoria mais se aproxima dos valores dos dados experimentais (23), conforme **Equação 4.5** e **Equação 4.6**.

Equação 4.5: Desvio Absoluto da Média (MAD)

$$MAD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\delta_{\text{experimental}} - \delta_{\text{teórico}}|$$

Equação 4.6: Raiz Quadrada do Erro-Médio (RMSE)

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\delta_{\text{experimental}} - \delta_{\text{teórico}})^2}{n}}$$

Sendo n o número total de deslocamentos químicos e δ os deslocamentos químicos dos núcleos de interesse. O valor de MAD representa a média dos desvios dos deslocamentos químicos experimentais em relação ao deslocamento químico teórico. Enquanto o RMSE representa a proximidade dos valores dos deslocamentos químicos teóricos em relação aos valores experimentais (23). Os dados estatísticos foram agrupados em forma de gráfico de barras, a fim de verificar qual nível de teoria foi o mais adequado por tipo de canabinoide.

4.6. Verificação dos canabinoides com alguma deficiência nos dados estereoquímicos:

Os deslocamentos químicos teóricos foram avaliados em comparação com os valores experimentais da literatura. Nas situações em que os valores apresentavam alguma discrepância $\geq 5\%$, o deslocamento químico do ^1H e ^{13}C do canabinoide em questão foi avaliado quanto à possibilidade de uma inversão de atribuição de configuração.

4.7. Verificação dos níveis de teoria mais adequados:

Verificou-se qual nível de teoria apresentava resultados mais próximos dos dados experimentais, tais informações foram correlacionadas com os diferentes grupos de canabinoides.

4.8. Simulação das propriedades estruturais, eletrônicas e espectroscópicas dos canabinoides CBD, THC e CBN:

Os níveis de teoria com os menores valores de MAD e RMSE foram comparados com valores obtidos pelo método de HF para fins de verificação de metodológica.

4.9. Verificação das propriedades eletrônicas por meio dos resultados obtidos pelos cálculos quânticos:

4.9.1. Obtenção dos valores de HOMO e LUMO

Após a verificação dos níveis de teoria de cada canabinoide com os melhores resultados de MAD e RMSE, novos *inputs* Opt+Freq foram criados utilizando os referidos níveis de teoria estabelecidos. Utilizando-se da função MO (*Molecular Orbital*) do *GaussView*[®] versão 6.0.16 os arquivos *outputs* foram analisados. Os valores de HOMO LUMO foram obtidos. Considerando as distribuições populacionais de cada *cluster* se obteve um valor médio de referência de HOMO e LUMO

4.9.2. Dureza e Moleza

As propriedades eletrônicas de dureza¹² (η) e moleza¹³ (σ) podem ser estimadas utilizando os valores de HOMO e LUMO (16), conforme **Equação 4.7** e **Equação 4.8**.

Equação 4.7: Índice de Dureza

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}})$$

Equação 4.8: Índice de Moleza

$$\sigma = \frac{1}{\eta}$$

¹²Dureza é um conceito químico onde as nuvens eletrônicas são pouco polarizáveis;

¹³Moleza é um conceito químico onde as nuvens eletrônicas são bastante polarizáveis.

4.9.3. Eletronegatividade e Eletrofilicidade

As propriedades eletrônicas de eletronegatividade¹⁴ (χ) e eletrofilicidade¹⁵ (ω), também podem ser estimadas utilizando os valores de HOMO e LUMO (16), conforme

Equação 4.9: Índice de Eletronegatividade

$$\chi = \frac{1}{2} (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})$$

Equação 4.10: Índice de Eletrofilicidade

$$\omega = \frac{1}{2} (E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})^2$$

4.10. Verificação do tempo de processamento:

Após a finalização dos cálculos computacionais, verificou-se o tempo computacional de cada fase deste trabalho para fins de referência futura.

¹⁴Eletronegatividade é um índice que indica a força para atrair elétrons (eletronegatividade) ou para os repelir (eletropositividade);

¹⁵Eletrofilicidade é um índice que indica a capacidade de doar elétrons (nucleófilo) ou de receber elétrons (eletrófilo).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Energia livre de Gibbs

Após a otimização estrutural e de frequência calculada *pele Gaussian 16*[®], os valores de Energia Livre de Gibbs (G) foram organizados de forma decrescente, ou seja, os *clusters* foram listados em ordem de estabilidade, conforme observado na **Tabela 5.1**.

Tabela 5.1: Energia livre (G) dos confômeros classificados de forma decrescente.

| Canabidiol | | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | Cannabinol | |
|-----------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| <i>Clusters</i> | Energia (Kcal/mol) | <i>Clusters</i> | Energia (Kcal/mol) | <i>Clusters</i> | Energia (Kcal/mol) |
| CBD_15 | -607421,79807 | D9THC_04 | -607432,81902 | CBN_15 | -605992,12285 |
| CBD_13 | -607421,69453 | D9THC_12 | -607432,69101 | CBN_03 | -605992,08206 |
| CBD_09 | -607420,61333 | D9THC_14 | -607432,48769 | CBN_12 | -605992,05445 |
| CBD_03 | -607420,44579 | D9THC_03 | -607432,38416 | CBN_02 | -605991,93460 |
| CBD_05 | -607420,20670 | D9THC_10 | -607431,65624 | CBN_08 | -605991,04165 |
| CBD_08 | -607419,81451 | D9THC_06 | -607431,56400 | CBN_14 | -605990,52333 |
| CBD_02 | -607419,50954 | D9THC_05 | -607431,40085 | CBN_05 | -605990,50764 |
| CBD_06 | -607419,37902 | D9THC_08 | -607431,12223 | CBN_07 | -605990,09223 |
| CBD_12 | -607418,96675 | D9THC_13 | -607430,17783 | CBN_06 | -605989,59147 |
| CBD_11 | -607418,92407 | D9THC_07 | -607429,74673 | CBN_11 | -605989,47664 |
| CBD_01 | -607418,21436 | D9THC_15 | -607429,71536 | CBN_13 | -605989,32918 |
| CBD_07 | -607418,12463 | D9THC_02 | -607429,34136 | CBN_01 | -605989,18924 |
| CBD_10 | -607417,31389 | D9THC_09 | -607429,23469 | CBN_10 | -605988,37913 |
| CBD_14 | -607416,74787 | D9THC_01 | -607429,20645 | CBN_09 | -605988,00639 |
| CBD_04 | -607415,23306 | D9THC_11 | -607428,47352 | CBN_04 | -605986,23367 |

As imagens dos confômeros seguem nos Apêndices 1-3.

Fonte: O Autor.

Utilizou-se a Equação de Distribuição Populacional de Boltzmann, que permite calcular a função distribuição relacionado à energia do sistema, conforme a **Tabela 5.2**.

Tabela 5.2: Clusters com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas.

| Canabidiol | | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | Canabinol | |
|------------|----------------|---------------------------------|----------------|-----------|----------------|
| Clusters | Dist. Pop. (%) | Clusters | Dist. Pop. (%) | Clusters | Dist. Pop. (%) |
| CBD_15 | 44,50 | D9THC_04 | 30,22 | CBN_15 | 25,44 |
| CBD_13 | 37,41 | D9THC_12 | 24,38 | CBN_03 | 23,75 |
| CBD_09 | 6,10 | D9THC_14 | 17,34 | CBN_12 | 22,68 |
| CBD_03 | 4,60 | D9THC_03 | 14,57 | CBN_02 | 18,55 |
| Total (%) | 92,61 | Total (%) | 86,51 | Total (%) | 90,42 |

Fonte: O Autor.

Conforme esperado, os confôrmeros de menor energia possuem as maiores contribuições populacionais. A partir destes dados, verificou-se que a seleção dos quatro primeiros confôrmeros representariam uma amostra populacional de mais de 85% dos confôrmeros dos canabinoides em avaliação. Tendo-se em vista que o uso da distribuição populacional nos confôrmeros subjacentes, apenas aumentaria o custo computacional. As estruturas conformacionais dos confôrmeros são apresentadas nas **Figura 5.1 – Figura 5.3**

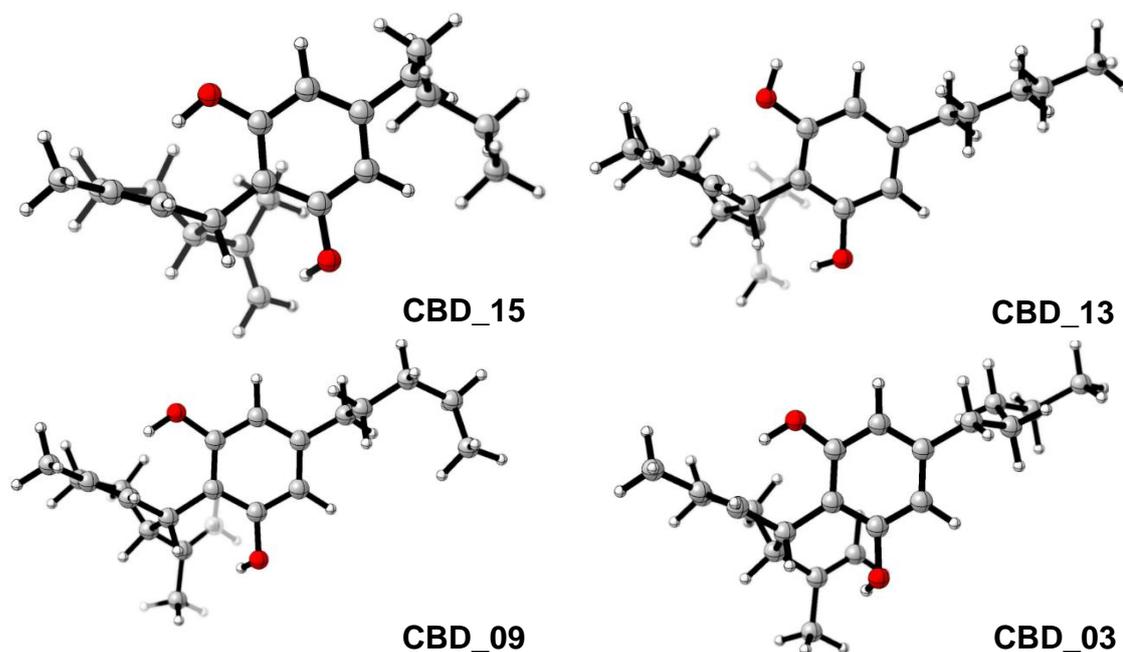
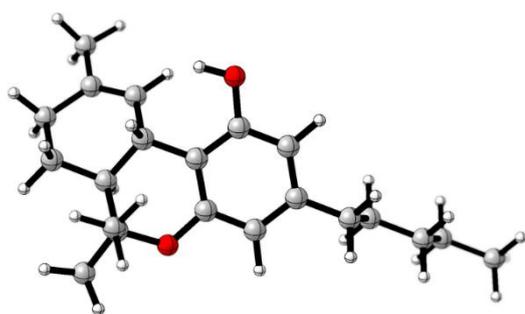
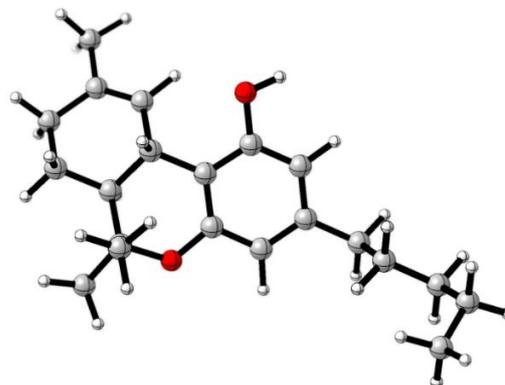


Figura 5.1: Representação estrutural dos confôrmeros com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas para o CBD.

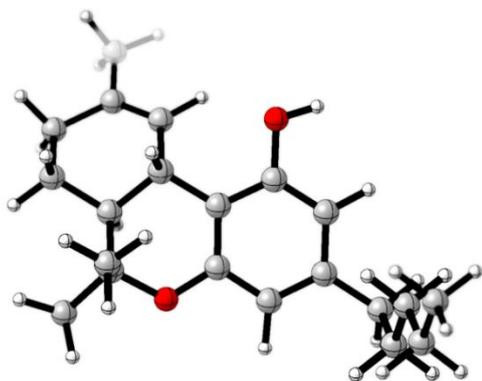
Fonte: O Autor.



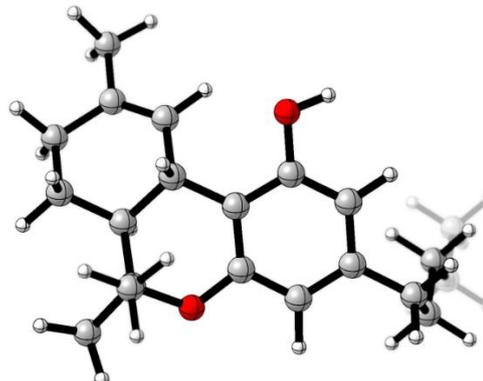
D9THC_04



D9THC_12



D9THC_14



D9THC_03

Figura 5.2: Representação estrutural dos confôrmeros com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas para o Δ^9 THC.

Fonte: O Autor.

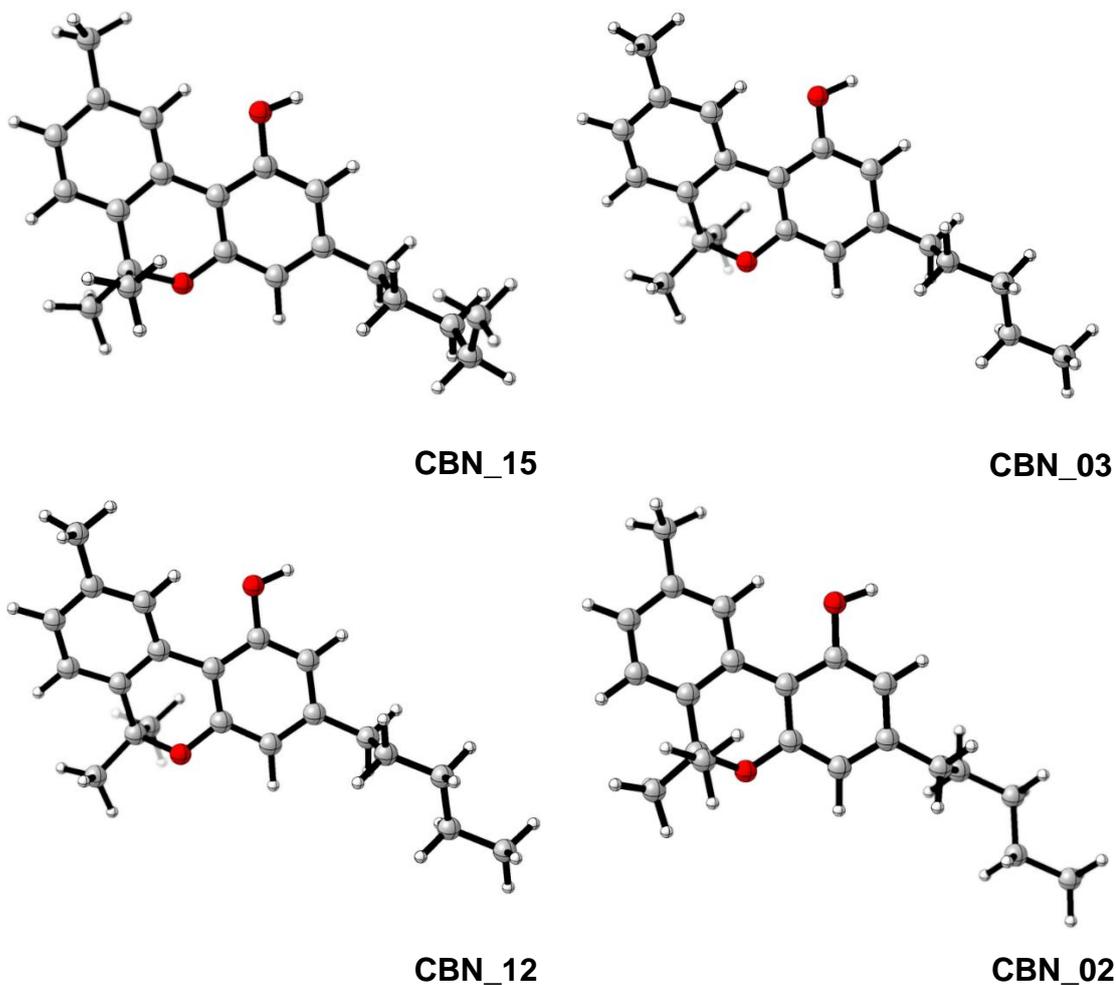


Figura 5.3: Representação estrutural dos confôrmeros com as Contribuições Populacionais de Boltzmann mais significativas para o CBN.

Fonte: O Autor.

5.2. Níveis de teoria e bases utilizadas:

Os confôrmeros dos canabinoides foram avaliados, individualmente, em oito níveis de teoria, sendo utilizadas quatro bases e variando o solvente, conforme **Tabela 5.3**. Desta forma, noventa e seis simulações foram realizadas, sendo trinta e duas simulações para cada tipo de canabinoide em estudo.

Tabela 5.3: Níveis de teoria utilizados na simulação de espectros de RMN ¹H e ¹³C

| Grupo | Método | Funcional | Função de Base | Solventes | | |
|-----------|--------|-----------|----------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | CBD | THC | CBN |
| G1 | DFT | B3LYP | 6-311G+(d,p) | Vácuo | Vácuo | Vácuo |
| G2 | DFT | B3LYP | 6-311G+(d,p) | CD ₃ OD | CDCl ₃ | CDCl ₃ |
| G3 | DFT | mPW1PW91 | 6-311G+(2d,p) | Vácuo | Vácuo | Vácuo |
| G4 | DFT | mPW1PW91 | 6-311G+(2d,p) | CD ₃ OD | CDCl ₃ | CDCl ₃ |
| G5 | DFT | PBE0 | 6-311G+(2d,p) | Vácuo | Vácuo | Vácuo |
| G6 | DFT | PBE0 | 6-311G+(2d,p) | CD ₃ OD | CDCl ₃ | CDCl ₃ |
| G7 | DFT | MP04 | aug-cc-pVDZ | Vácuo | Vácuo | Vácuo |
| G8 | DFT | MP04 | aug-cc-pVDZ | CD ₃ OD | CDCl ₃ | CDCl ₃ |

Fonte: Adaptado de Lindgren *et al.*

5.3. Padrões internos TMS e Dioxano:

Os valores teóricos dos deslocamentos químicos do TMS e do Dioxano foram obtidos para cada nível de teoria apresentado na **Tabela 5.3**, sendo os valores obtidos nas simulações apresentados na **Tabela 5.4**.

Tabela 5.4: Deslocamentos químicos de RMN de ¹H e ¹³C do TMS e Dioxano.

| Grupo | THC/CBN | | | | CBD | | | |
|-----------|--------------------|---------|---------------------|---------|--------------------|---------|---------------------|---------|
| | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
| | TMS | Dioxano | TMS | Dioxano | TMS | Dioxano | TMS | Dioxano |
| # | | | | | | | | |
| G1 | 31,90 | 28,28 | 183,28 | 111,96 | 31,90 | 28,28 | 183,28 | 111,96 |
| G2 | 31,90 | 28,02 | 183,69 | 112,01 | 31,90 | 28,17 | 183,86 | 112,00 |
| G3 | 31,69 | 28,15 | 186,42 | 117,34 | 31,69 | 28,15 | 186,42 | 117,34 |
| G4 | 31,69 | 28,07 | 186,82 | 117,37 | 31,69 | 28,04 | 186,98 | 117,36 |
| G5 | 31,59 | 27,91 | 183,28 | 111,52 | 31,59 | 27,91 | 183,28 | 111,52 |
| G6 | 31,59 | 27,84 | 183,68 | 111,58 | 31,58 | 27,51 | 183,85 | 111,58 |
| G7 | 31,87 | 28,36 | 186,55 | 119,60 | 31,87 | 28,36 | 186,55 | 119,60 |
| G8 | 31,88 | 28,28 | 186,8 | 119,64 | 31,88 | 28,26 | 187,02 | 119,63 |

Fonte: O Autor.

Os valores experimentais para o Dioxano foram obtidos da literatura (24), que são 3,66 ppm (¹H) e 68,11 ppm (¹³C) em CD₃OD; e 3,71 ppm (¹H) e 67,14 ppm (¹³C) em CDCl₃.

5.4. Análise dos dados de deslocamento químico:

Os resultados das simulações dos confôrmeros foram agrupados, conforme os níveis de teoria estabelecidos, ajustados com os deslocamentos químicos do TMS e

Dioxano. Após, realizou-se o cálculo de MAD e RMSE para verificar quais níveis de teoria representariam o melhor método de simulação computacional para cada canabinoide em avaliação. Os dados brutos estão disponíveis nos Apêndices 4-11.

5.4.1. CBD:

Os resultados do Canabidiol foram agrupados de forma comparativa entre os níveis de teoria e os padrões internos TMS e Dioxano, sendo ambos calculados em metanol deuterado (CD_3OD) e no vácuo. Desta forma, os valores de MAD e RMSE foram obtidos para os níveis de teoria em avaliação, conforme **Figura 5.4** e **Figura 5.5** abaixo:

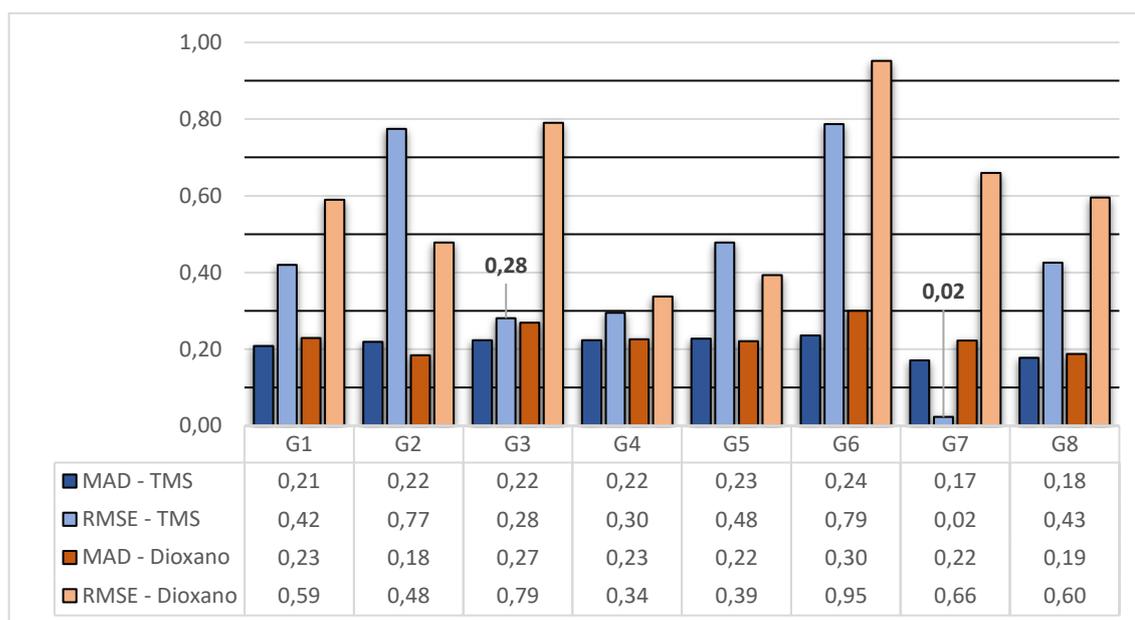


Figura 5.4: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBD obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CD_3OD e no vácuo.

Fonte: O Autor.

O nível de teoria que apresenta os menores valores de MAD e RMSE utilizando o padrão interno TMS para o RMN de ^1H foi o DFT/MP04/aug-cc-pVDZ-vácuo (G7), respectivamente, 0,17 ppm e 0,02 ppm. Em relação ao padrão interno Dioxano, o nível de teoria com os menores valores de MAD e RMSE correspondem ao DFT/mPW1PW91/6-311G+(2d,p)-metanol (G4), respectivamente, 0,23 ppm e 0,34 ppm. Nessa simulação, o nível de teoria G7 utilizando o TMS como padrão interno apresentou o menor valor de RMSE global, que demonstra que esse nível de teoria possui a melhor aproximação dos valores de deslocamento químico experimentais e, portanto, foi o método com melhor exatidão à simulação de RMN de ^1H do Canabidiol. Em termos comparativos, G7 (TMS) foi 14x mais exato que o nível teórico G3 (TMS), que apresentou o segundo menor valor global de RMSE, a saber, 0,28 ppm. Por outro lado, desconsiderando G7 (TMS), pode-se observar

que o uso do padrão interno Dioxano teve uma performance relativamente inferior ao uso do TMS, fato este que pode ser observado pelos maiores valores de RMSE obtidos.

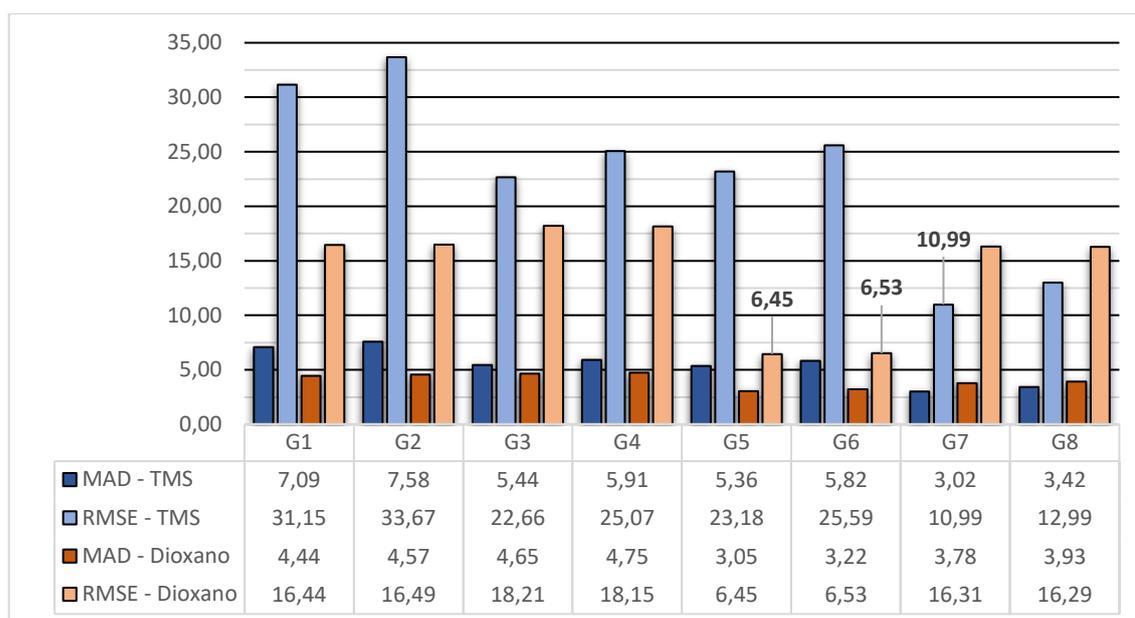


Figura 5.5: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBD obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CD_3OD e no vácuo.

Fonte: O Autor.

O nível de teoria que apresenta os menores valores de MAD e RMSE utilizando o padrão interno TMS para o RMN de ^{13}C foi o DFT/MP04/aug-cc-pVDZ-vácuo (G7), respectivamente, 3,02 ppm e 10,99 ppm. Em relação ao padrão interno Dioxano, o nível de teoria com os menores valores de MAD e RMSE correspondem ao DFT/PBE0/6-311G+(2d,p)-vácuo (G5), respectivamente, 3,05 ppm e 6,45 ppm. Nessa simulação, o nível de teoria G5 utilizando o Dioxano como padrão interno apresentou o menor valor de RMSE global, que demonstra que esse nível de teoria possui a melhor aproximação dos valores de deslocamento químico experimentais e, portanto, foi o método com melhor exatidão à simulação de RMN de ^{13}C do Canabidiol. Em termos comparativos, G5 (Dioxano) foi apenas 1,01x mais exato que o nível teórico G6 (Dioxano), que apresentou o segundo menor valor global de RMSE, a saber, 6,53 ppm. Ambos apresentam o mesmo nível de teoria, sendo a diferença o solvente utilizado no cálculo. Portanto, a depender do custo computacional G6 poderá substituir G5 com perdas mínimas de exatidão. Em contrapartida, quando G5 (Dioxano) é comparado com o terceiro menor valor global de RMSE, 10,99 ppm, do G7 (TMS), a sua exatidão proporcional aumenta para 1,7x, ou seja, G7 (TMS) e os demais níveis de teoria apresentariam valores de deslocamento químico teóricos mais distantes dos valores experimentais. Outra análise a ser destacada, é que os valores de RMSE

utilizando o padrão interno Dioxano foram significativamente melhores do que eles obtidos com TMS.

5.4.2. Δ^9 THC:

Os resultados do Δ^9 Tetrahydrocannabinol foram agrupados de forma comparativa entre os níveis de teoria e os padrões internos TMS e Dioxano, sendo ambos calculados em clorofórmio deuterado (CD_3OD) e no vácuo. Desta forma, os valores de MAD e RMSE foram obtidos para os níveis de teoria em avaliação, conforme **Figura 5.6** e **Figura 5.7** abaixo:

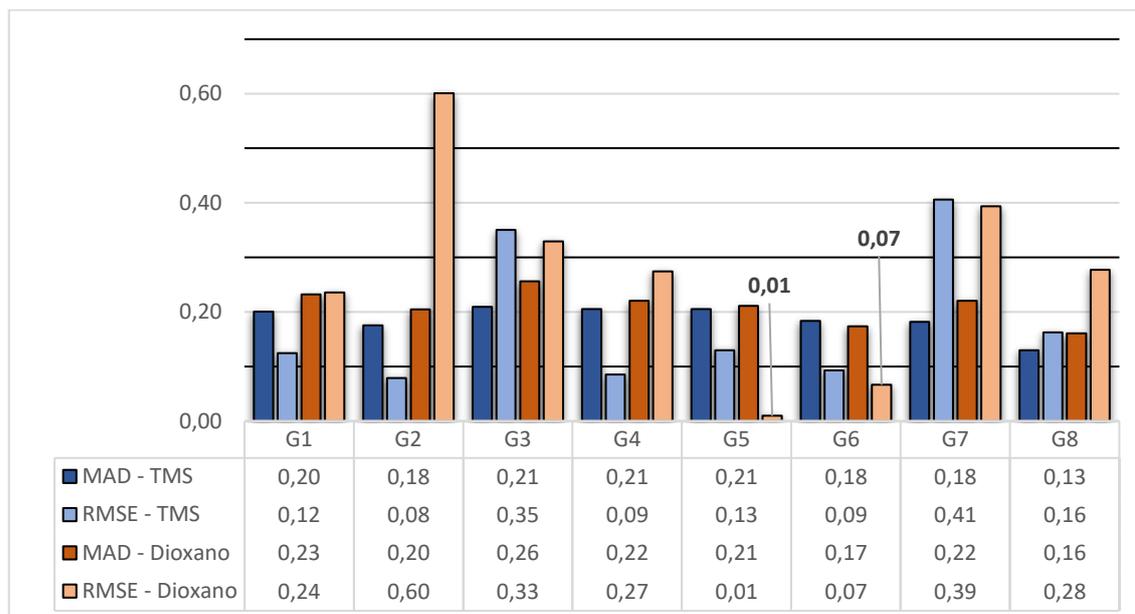


Figura 5.6: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor.

O nível de teoria que apresenta os menores valores de MAD e RMSE utilizando o padrão interno TMS para o RMN de ^1H foi o DFT/B3LYP/6-311G+(d,p)- CDCl_3 (G2), respectivamente, 0,18 ppm e 0,08 ppm. Em relação ao padrão interno Dioxano, o nível de teoria com os menores valores de MAD e RMSE correspondem ao DFT/PBE0/6-311G+(2d,p)-vácuo (G5), respectivamente, 0,21 ppm e 0,01 ppm. Nessa simulação, o nível de teoria G5 utilizando o Dioxano como padrão interno apresentou o menor valor de RMSE global, que demonstra que esse nível de teoria possui a melhor aproximação dos valores de deslocamento químico experimentais e, portanto, foi o método com melhor exatidão à simulação de RMN de ^1H do Δ^9 Tetrahydrocannabinol. Em termos comparativos, G5 (Dioxano) foi 7x mais exato que o nível teórico G6 (Dioxano), que apresentou o segundo menor valor global de RMSE, a saber, 0,07 ppm. Novamente, pode ser observado que o

uso do padrão interno Dioxano para RMN de ^1H não apresentou valores de RMSE melhores do que o TMS, excetuando-se, o G5.

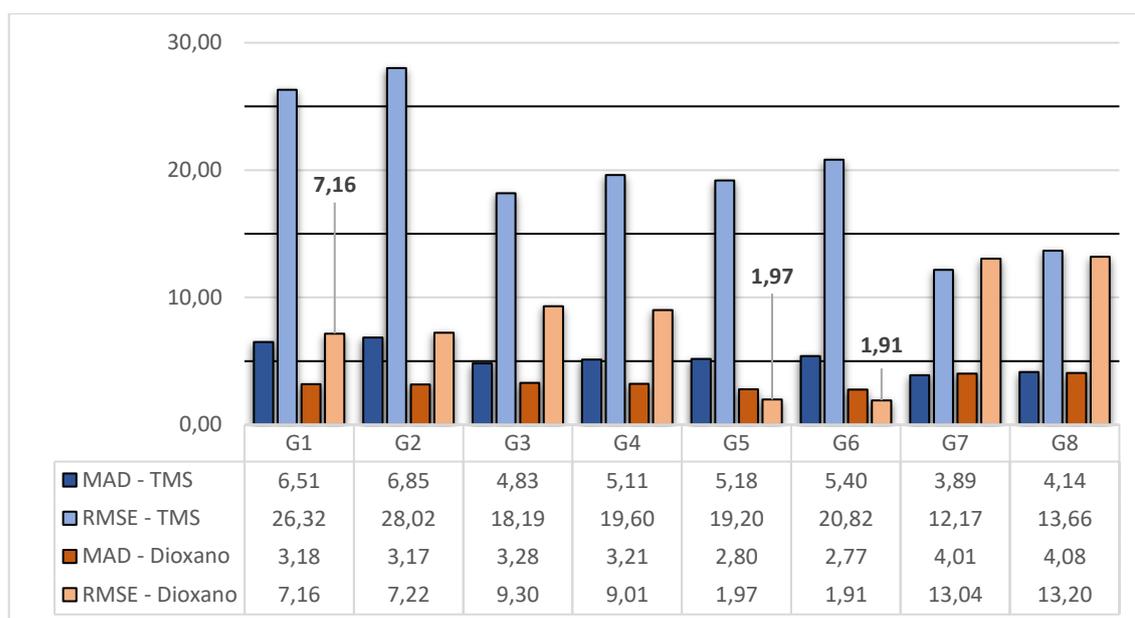


Figura 5.7: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor.

O nível de teoria que apresenta os menores valores de MAD e RMSE utilizando o padrão interno TMS para o RMN de ^{13}C foi o DFT/MP04/aug-cc-pVDZ-vácuo (G7), respectivamente, 3,89 ppm e 12,17 ppm. Em relação ao padrão interno Dioxano, o nível de teoria com os menores valores de MAD e RMSE correspondem ao DFT/PBE0/6-311G+(2d,p)- CDCl_3 (G6), respectivamente, 2,77 ppm e 1,91 ppm. Nessa simulação, o nível de teoria G6 utilizando o Dioxano como padrão interno apresentou o menor valor de RMSE global, que demonstra que esse nível de teoria possui a melhor aproximação dos valores de deslocamento químico experimentais e, portanto, foi o método com melhor exatidão à simulação de RMN de ^{13}C do Δ^9 Tetrahydrocannabinol. Em termos comparativos, G6 (Dioxano) foi apenas 1,03x mais exato que o nível teórico G5 (Dioxano), que apresentou o segundo menor valor global de RMSE, a saber, 1,97 ppm. Ambos apresentam o mesmo nível de teoria, sendo a diferença o solvente utilizado no cálculo. Portanto, a depender do custo computacional G5 poderá substituir G6 com perdas mínimas de exatidão. Em contrapartida, quando G6 (Dioxano) é comparado com o terceiro menor valor global de RMSE, 7,16 ppm, do G1 (Dioxano), a sua exatidão proporcional aumenta para 3,74x, ou seja, G1 (Dioxano) e os demais níveis de teoria apresentaram valores de deslocamento químico teóricos mais distantes dos valores experimentais. Por fim, apenas em G7 e G8 os valores de RMSE utilizando o padrão interno Dioxano e TMS foram próximos, nos demais

níveis de teoria a redução dos valores de deslocamento químico foi significativa em favor do Dioxano.

5.4.2.1. Investigação da Inversão de Metilas no Δ^9 THC

Verificou-se durante a análise dos dados brutos, que os valores apresentados na simulação de RMN de ^1H e ^{13}C do Δ^9 THC nas posições 8 e 9 indicavam uma inversão dos valores dos deslocamentos químicos. Tal fato, torna-se possível pois os núcleos de interesse 8 e 9, devido à sua posição espacial, estão sob efeitos distintos no ambiente químico promovido pela presença de centros quirais próximos e, conseqüentemente, os valores de deslocamento químico devem ser diferentes. Ressalta-se, que apesar desta porção do THC, em destaque na **Figura 5.8**, não ser um centro estereogênico, sendo C8 e C9 carbonos diastereotópicos.

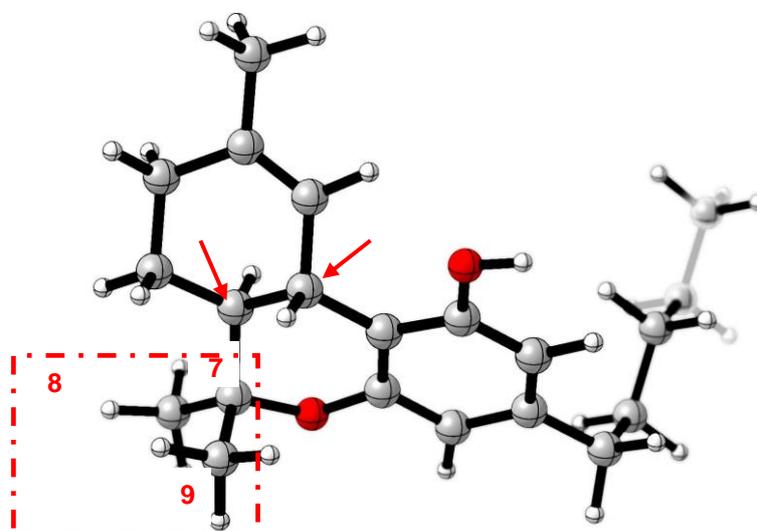


Figura 5.8: Metilas Investigadas no Δ^9 THC e os centros quirais próximos (setas).

Fonte: O Autor.

Portanto, de forma a verificar se os núcleos em nas posições 8 e 9 foram assinalados invertidos. Os dados brutos das posições 8 e 9 do RMN de ^1H e ^{13}C do Δ^9 THC foram invertidos intencionalmente no intuito de verificar as possíveis mudanças de MAD e RMSE, conforme observado e discutido nas **Figura 5.9** e **Figura 5.10**.

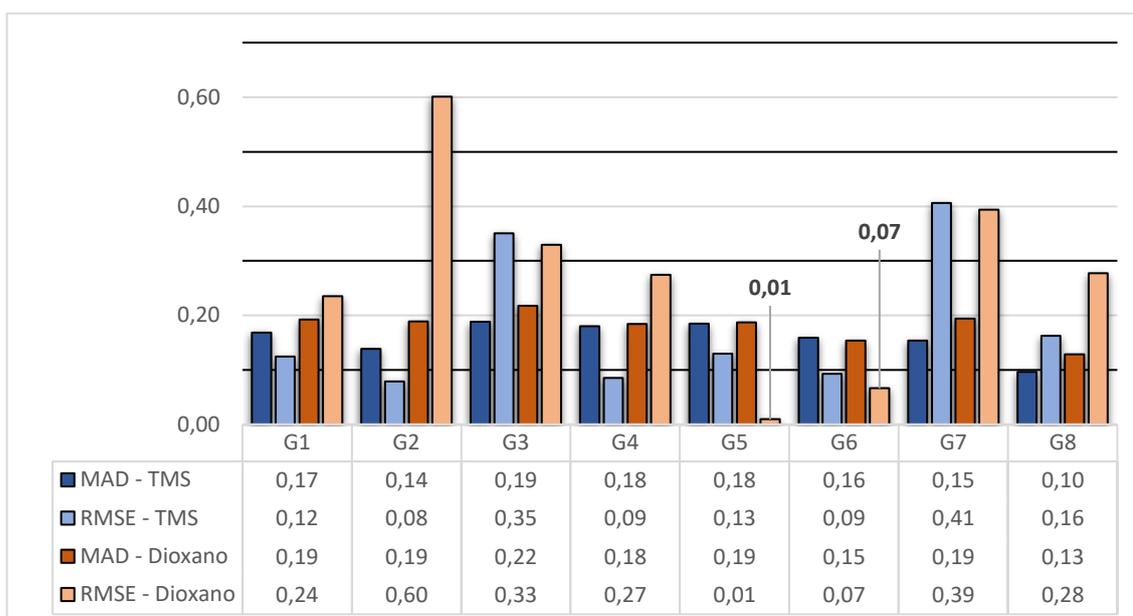


Figura 5.9: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo com a inversão dos Hidrogênios 8 e 9.

Fonte: O Autor.

Primeiramente, verifica-se que os valores de RMSE para o RMN de ^1H , considerando ambos os padrões internos, permanecem exatamente iguais aos valores obtidos dos núcleos de Hidrogênio não invertidos. Todavia, ao verificar os valores de MAD, percebeu-se que houve uma redução de 0,01 ppm a 0,04 ppm.

Portanto, pode-se afirmar que o erro associado à média dos deslocamentos químicos diminuiu e, assim, validando a hipótese de que a atribuição dos núcleos de Hidrogênio na posição 8 e 9 foram invertidas. O nível teórico, que representa a melhor simulação para o RMN de ^1H do THC, permanece o mesmo, ou seja, DFT/PBE0/6-311G+(2d,p)-vácuo (G5), sendo que o valor de MAD reduziu de 0,21 ppm para 0,19 ppm e o RMSE se manteve em 0,01 ppm.

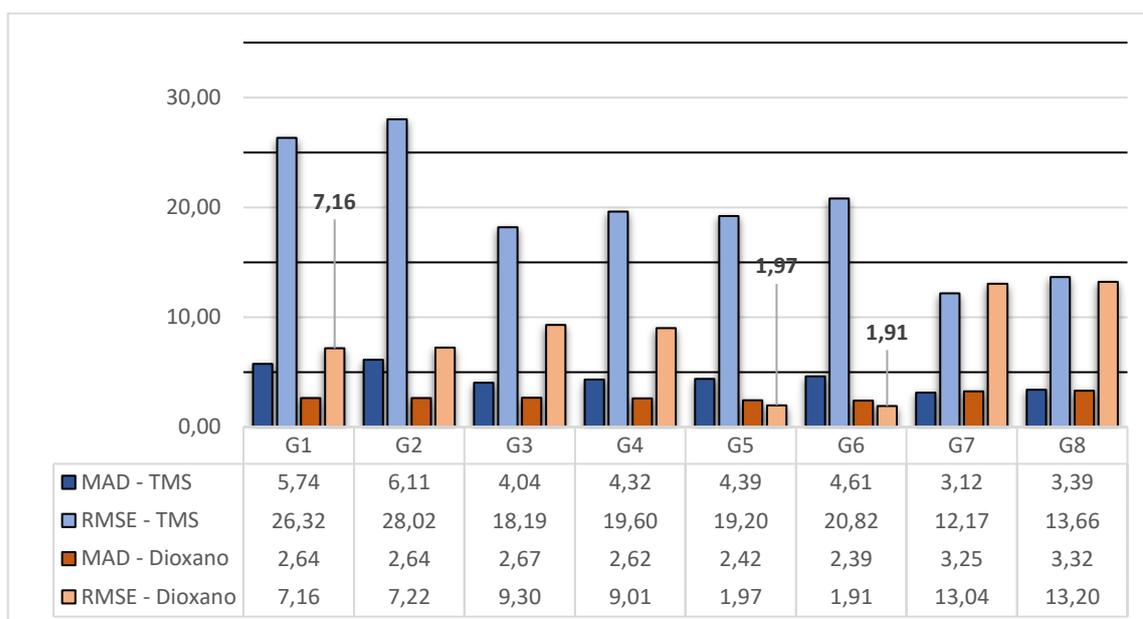


Figura 5.10: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo com a inversão dos Carbonos 8 e 9.

Fonte: O Autor.

Novamente, verifica-se que os valores de RMSE para o RMN de ^{13}C , considerando ambos os padrões internos, permanecem exatamente iguais aos valores obtidos dos núcleos de Carbono não invertidos. Todavia, ao verificar os valores de MAD, percebeu-se que houve uma redução de 0,37 ppm a 0,79 ppm.

Portanto, pode-se afirmar que o erro associado à média dos deslocamentos químicos diminuiu e, assim, também validando a hipótese de que a atribuição dos núcleos de Carbono na posição 8 e 9 foram invertidas. O nível teórico, que representa a melhor simulação para o RMN de ^{13}C do THC, permanece o mesmo, ou seja, DFT/PBE0/6-311G+(2d,p)- CDCl_3 (G6), sendo que o valor de MAD reduziu de 2,77 ppm para 2,39 ppm e o RMSE se manteve em 1,91 ppm.

5.4.3. CBN:

Os resultados do Canabinol foram agrupados de forma comparativa entre os níveis de teoria e os padrões internos TMS e Dioxano, sendo ambos calculados em clorofórmio deuterado (CD_3OD) e no vácuo. Desta forma, os valores de MAD e RMSE foram obtidos para os níveis de teoria em avaliação, conforme **Figura 5.11** e **Figura 5.12** abaixo:

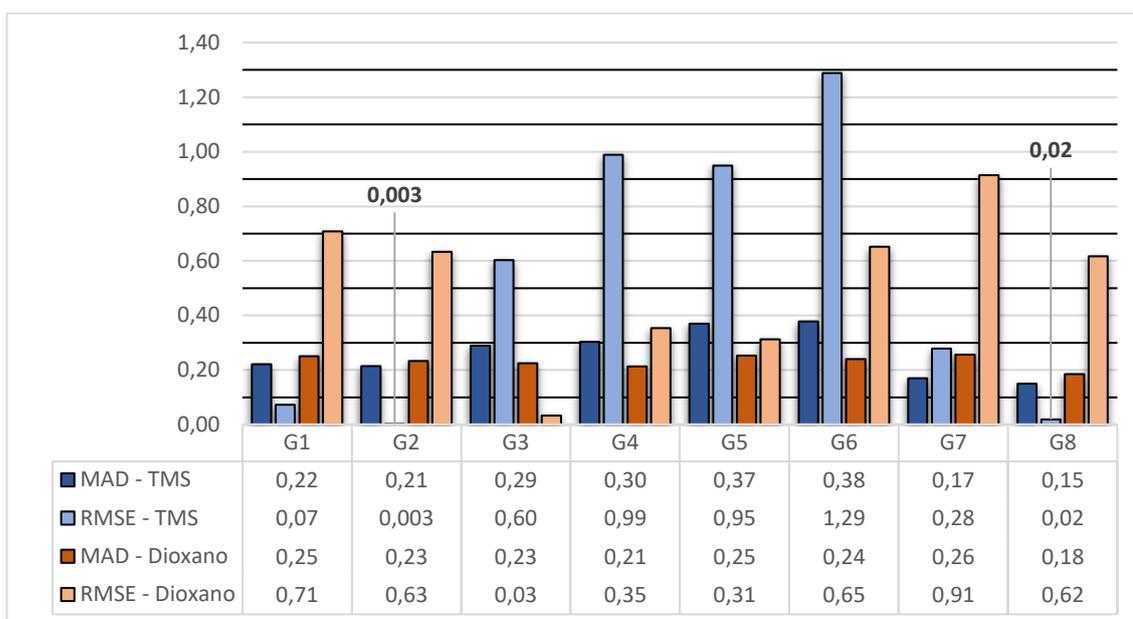


Figura 5.11: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBN obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor.

O nível de teoria que apresenta os menores valores de MAD e RMSE utilizando o padrão interno TMS para o RMN de ^1H foi o DFT/B3LYP/6-311G+(d,p)-clorofórmio (G2), respectivamente, 0,21 ppm e 0,003 ppm. Em relação ao padrão interno Dioxano, o nível de teoria com os menores valores de MAD e RMSE correspondem ao DFT/mPW1PW91/6-311G+(2d,p)-vácuo (G3), respectivamente, 0,23 ppm e 0,03 ppm. Nessa simulação, o nível de teoria G2 utilizando o TMS como padrão interno apresentou o menor valor de RMSE global, que demonstra que esse nível de teoria possui a melhor aproximação dos valores de deslocamento químico experimentais e, portanto, foi o método com melhor exatidão à simulação de RMN de ^1H do Canabinol. Em termos comparativos, G2 (TMS) foi 6,7x mais exato que o nível teórico G8 (TMS), que apresentou o segundo menor valor global de RMSE, a saber, 0,02 ppm. Excetuando-se G3, G4 e G5, os demais níveis de teoria não tiveram valores de RMSE significativamente melhores quando comparado o uso de Dioxano como padrão interno frente ao TMS.

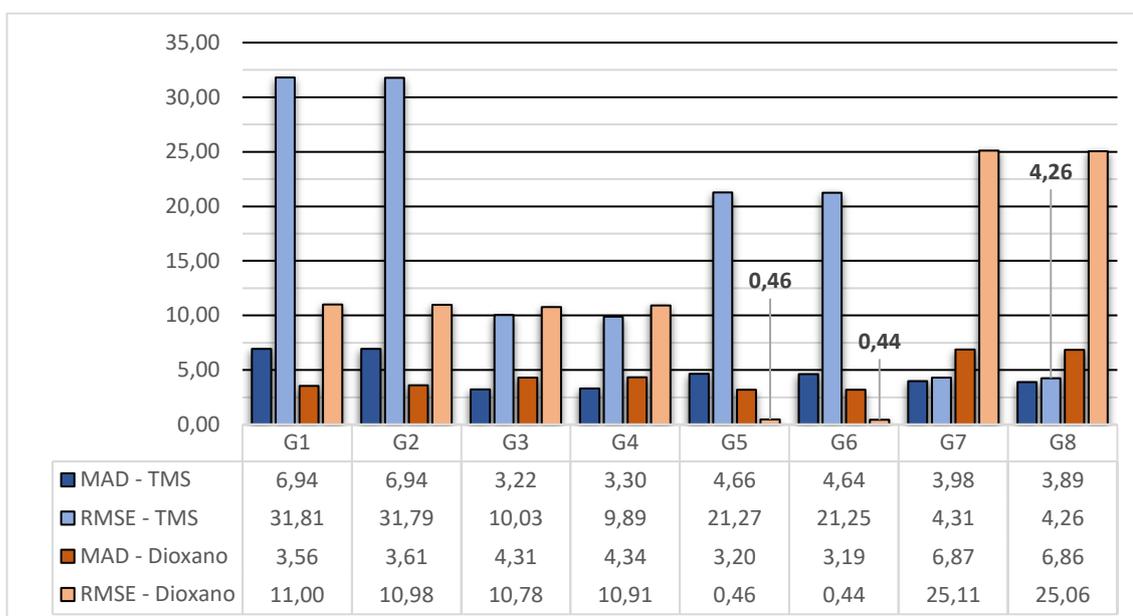


Figura 5.12: Comparativo dos valores de MAD e RMSE do CBN obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor.

O nível de teoria que apresenta os menores valores de MAD e RMSE utilizando o padrão interno TMS para o RMN de ^{13}C foi o DFT/MP04/aug-cc-pVDZ-clorofórmio (G8), respectivamente, 3,89 ppm e 4,26 ppm. Em relação ao padrão interno Dioxano, o nível de teoria com os menores valores de MAD e RMSE correspondem ao DFT/PBE0/6-311G+(2d,p)-clorofórmio (G6), respectivamente, 3,19 ppm e 0,44 ppm. Nessa simulação, o nível de teoria G6 utilizando o Dioxano como padrão interno apresentou o menor valor de RMSE global, que demonstra que esse nível de teoria possui a melhor aproximação dos valores de deslocamento químico experimentais e, portanto, foi o método com melhor exatidão à simulação de RMN de ^{13}C do Canabidiol. Em termos comparativos, G6 (Dioxano) foi apenas 1,04x mais exato que o nível teórico G5 (Dioxano), que apresentou o segundo menor valor global de RMSE, a saber, 0,46 ppm. Ambos apresentam o mesmo nível de teoria, sendo a diferença o solvente utilizado no cálculo. Portanto, a depender do custo computacional G5 poderá substituir G6 com perdas mínimas de exatidão. Em contrapartida, quando G6 (Dioxano) é comparado com o terceiro menor valor global de RMSE, 4,26 ppm, do G8 (TMS), a sua exatidão proporcional aumenta para 9,7x, ou seja, G8 (TMS) e os demais níveis de teoria apresentariam valores de deslocamento químico teóricos mais distantes dos valores experimentais. Por fim, excetuando-se G3 e G4 que tiveram valores próximos de RMSE, os demais níveis de teoria utilizando Dioxano apresentaram valores muito menores quando comparados ao uso do TMS como padrão interno.

5.4.4. Melhores níveis de teoria

Com base nos dados obtidos, tornou-se possível estabelecer os níveis de teoria que podem ser úteis nas análises químico-computacionais de CBD, Δ^9 THC e CBN, conforme **Tabela 5.5** abaixo:

Tabela 5.5: Níveis de teoria com os menores valores de MAD e RMSE por tipo de Canabinoide.

| Grupo | Método | Base | Pad. Int. | RMN | MAD | RMSE |
|---|-----------|---------------|-----------|-------------------|----------|-----------|
| Canabidiol | | | | | | |
| G7 | DFT/MP04 | aug-cc-pVDZ | TMS | ^1H | 0,17 ppm | 0,02 ppm |
| G5 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ^{13}C | 3,05 ppm | 6,45 ppm |
| Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | | | | |
| G5 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ^1H | 0,21 ppm | 0,01 ppm |
| G6 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ^{13}C | 2,77 ppm | 1,91 ppm |
| G5 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | $^1\text{H}^*$ | 0,19 ppm | 0,01 ppm |
| G6 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | $^{13}\text{C}^*$ | 2,39 ppm | 1,91 ppm |
| Canabinol | | | | | | |
| G2 | DFT/B3LYP | 6-311G+(d,p) | TMS | ^1H | 0,21 ppm | 0,003 ppm |
| G6 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ^{13}C | 3,19 ppm | 0,44 ppm |

* valores de deslocamento obtidos após a inversão dos núcleos 8 e 9.

Fonte: O Autor

Verificou-se, que entre os métodos computacionais e níveis de teoria avaliados, o DFT/PBE0/6-311+G(2d,p) utilizando Dioxano como padrão interno obteve resultados mais satisfatórios. Apenas as simulações de RMN de ^1H do CBD e ^1H do CBN, que os resultados indicaram o uso de outros níveis de teoria.

Quanto ao uso dos padrões internos, os resultados obtidos demonstraram que as simulações de RMN de ^1H obtiveram resultados de RMSE mais precisos para TMS do que o Dioxano. Por outro lado, nas simulações de RMN de ^{13}C uso de Dioxano como padrão interno apresentou resultados mais significativos de RMSE. Assim, apenas confirmou-se que o uso do padrão interno Dioxano atenuou os efeitos relativísticos do oxigênio presente na estrutura química dos compostos de interesse.

5.4.5. Análise comparativa dos melhores níveis de teoria versus método HF

Tal análise se faz necessária, tendo-se em vista que o método HF é extensamente utilizado dentro da química computacional, mesmo que seus descritores sejam menos complexos que os dos métodos utilizados neste estudo. Existe a possibilidade de que os resultados dos deslocamentos químicos possam ser equivalentes, ou seja, os

valores obtidos de MAD e RMSE serem iguais ou até menores. Desta forma, o método HF poderia também ser utilizado nas moléculas pertencentes à família dos canabinoides.

5.4.5.1. Níveis de teoria definidos para o CBD versus método HF

O estudo comparativo foi realizado utilizando os melhores níveis de teoria obtidos para o CBD sendo comparados os resultados obtidos pelo método HF utilizando as mesmas bases, conforme a **Tabela 5.6** abaixo. Os dados brutos estão disponíveis no Apêndice 12.

Tabela 5.6: Resultados obtidos dos melhores níveis de teoria para o CBD versus método HF correspondente.

| Canabidiol | | | | | | |
|------------|----------|---------------|-----------|-----------------|----------|-----------|
| Grupo | Método | Base | Pad. Int. | RMN | MAD | RMSE |
| G7 | DFT/MP04 | aug-cc-pVDZ | TMS | ¹ H | 0,17 ppm | 0,02 ppm |
| G5 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ¹³ C | 3,05 ppm | 6,45 ppm |
| G7* | HF | aug-cc-pVDZ | TMS | ¹ H | 1,84 ppm | 7,79 ppm |
| G5* | HF | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ¹³ C | 9,06 ppm | 39,56 ppm |

Fonte: O Autor.

Analisando-se apenas os melhores resultados obtidos, verifica-se que o método HF apresentou uma exatidão proporcional bastante inferior. Desta forma, correlacionado os valores de RMSE, G7* obteve um resultado de 7,79 ppm para o deslocamento químico de RMN de ¹H e, portanto, sua exatidão proporcional foi 389,5x mais distante àquela obtida por G7, a saber, 0,02 ppm. Analogamente, o resultado obtido de 39,56 ppm por G5* para o deslocamento químico de RMN de ¹³C foi 6,13x menos exato quando comparado ao resultado de 6,45 ppm obtido por G5. Portanto, no que tange ao Canabidiol conclui-se que o método Hartree Fock, dentro deste contexto, não obteve resultados melhores. Portanto, para fins comparativos, a **Figura 5.13** e **Figura 5.14** apresentam os valores de G7* e G5* no contexto dos demais grupos avaliados neste estudo e, desta forma, verifica-se que os resultados obtidos pelo método HF também não são melhores frente aos resultados de RMSE dos demais grupos estudados.

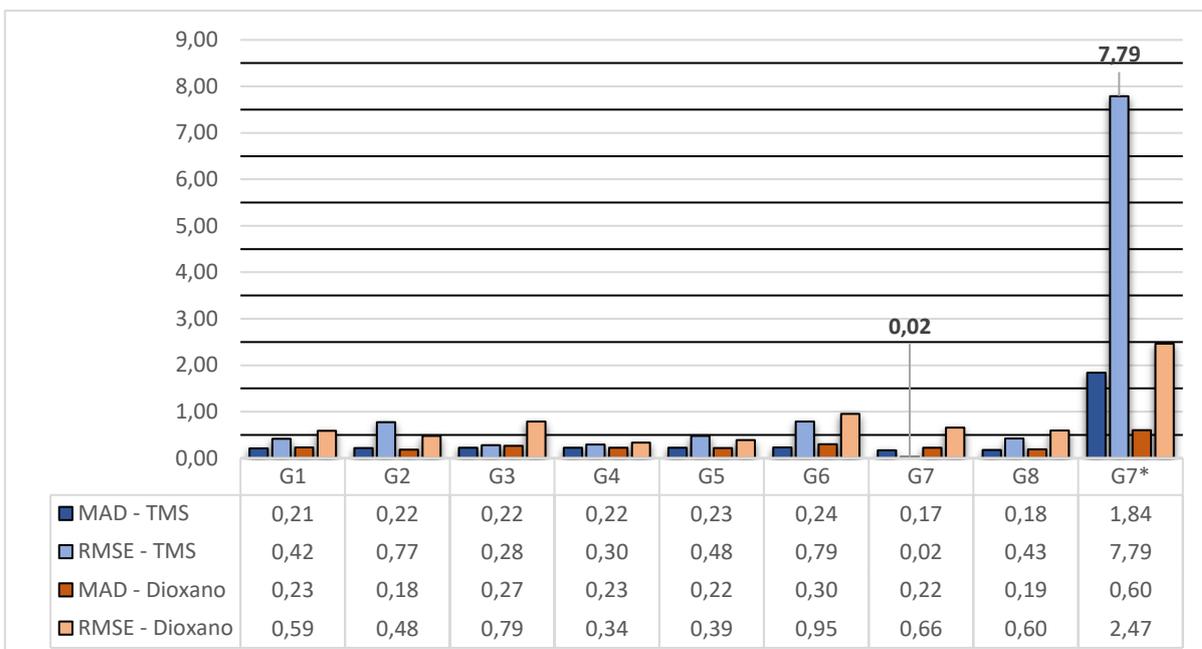


Figura 5.13: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBD *versus* método HF para RMN de ^1H em CD_3OD e no vácuo.

Fonte: O Autor.

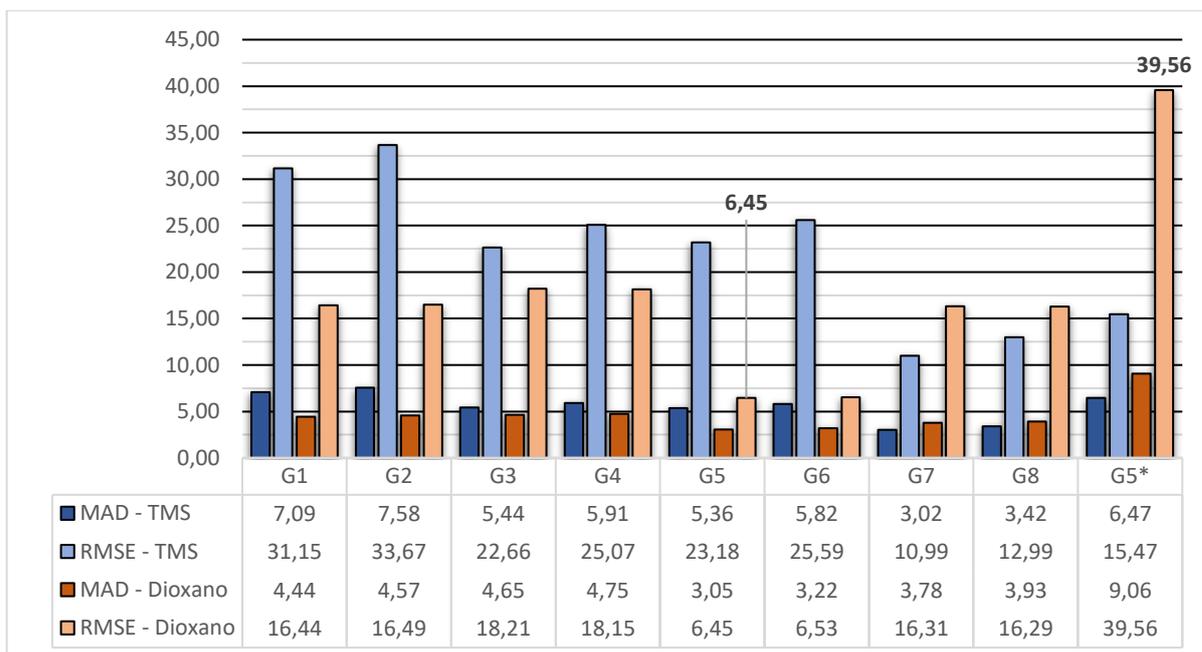


Figura 5.14: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBD *versus* método HF para RMN de ^{13}C em CD_3OD e no vácuo.

Fonte: O Autor

5.4.5.2. Níveis de teoria definidos para o Δ^9 THC *versus* método HF

O estudo comparativo foi realizado utilizando os melhores níveis de teoria obtidos para o Δ^9 THC sendo comparado os resultados obtidos pelo método Hartree Fock

utilizando as mesmas bases, conforme a **Tabela 5.7** abaixo. Os dados brutos estão disponíveis no Apêndice 13.

Tabela 5.7: Resultados obtidos dos melhores níveis de teoria para o Δ^9 THC *versus* método HF correspondente.

| Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | | | | |
|---------------------------------|----------|---------------|-----------|-------------------|----------|-----------|
| Grupo | Método | Base | Pad. Int. | RMN | MAD | RMSE |
| G5 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | $^1\text{H}^*$ | 0,19 ppm | 0,01 ppm |
| G6 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | $^{13}\text{C}^*$ | 2,39 ppm | 1,91 ppm |
| G5* | HF | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | $^1\text{H}^*$ | 0,31 ppm | 0,98 ppm |
| G6* | HF | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | $^{13}\text{C}^*$ | 6,70 ppm | 30,29 ppm |

Fonte: O Autor

Analisando-se apenas os melhores resultados obtidos, verifica-se que o método HF apresentou, novamente, uma exatidão proporcional bastante inferior. Desta forma, correlacionado os valores de RMSE, G5* obteve um resultado de 0,98 ppm para o deslocamento químico de RMN de ^1H e, portanto, sua exatidão proporcional foi 98x mais distante àquela obtida por G5, a saber, 0,01 ppm. Da mesma forma, o resultado obtido de 30,29 ppm por G6* para o deslocamento químico de RMN de ^{13}C foi 15,86x menos exato quando comparado ao resultado de 1,91 ppm obtido por G6. Portanto, no que tange ao Δ^9 THC conclui-se que o método HF, dentro deste contexto, não obteve resultados melhores. Assim, para fins comparativos, a **Figura 5.15** e **Figura 5.16** apresentam os valores de G5* e G6* no contexto dos demais grupos avaliados neste estudo e, desta forma, verifica-se que os resultados obtidos pelo método HF também não são melhores frente aos resultados de RMSE dos demais grupos estudados.

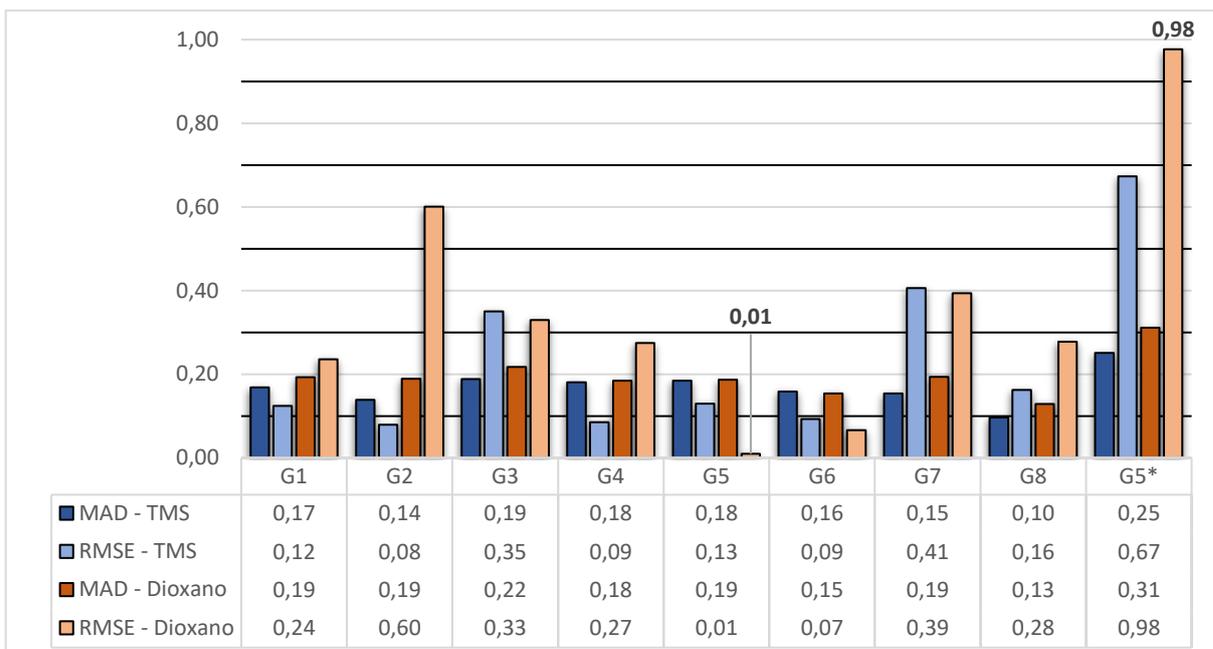


Figura 5.15: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o Δ^9 THC versus método HF para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor

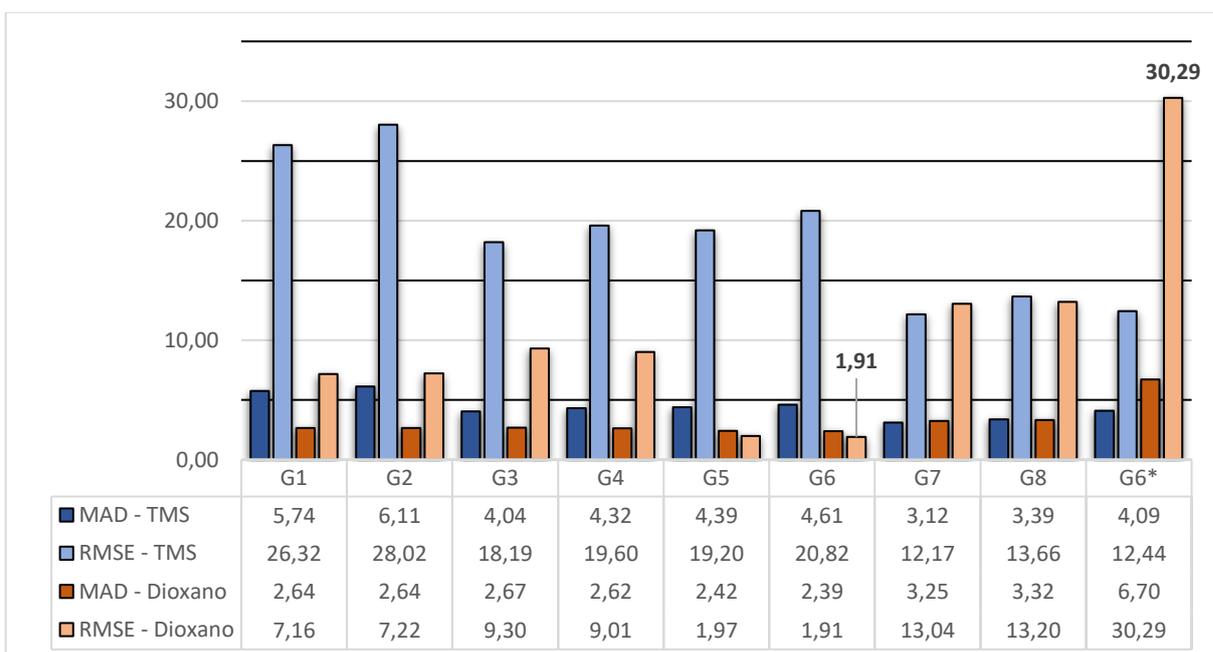


Figura 5.16: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o Δ^9 THC versus método HF para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor

5.4.5.3. Níveis de teoria definidos para o CBN versus método HF

O estudo comparativo foi realizado utilizando os melhores níveis de teoria obtidos para o CBN sendo comparados os resultados obtidos pelo método HF utilizando as mesmas bases, conforme a **Tabela 5.8** abaixo. Os dados brutos estão disponíveis no Apêndice 14.

Tabela 5.8: Resultados obtidos dos melhores níveis de teoria para o CBN versus método HF correspondente.

| Canabinol | | | | | | |
|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------------|----------|-----------|
| Grupo | Método | Base | Pad. Int. | RMN | MAD | RMSE |
| Canabinol | | | | | | |
| G2 | DFT/B3LYP | 6-311G+(d,p) | TMS | ¹ H | 0,21 ppm | 0,003 ppm |
| G6 | DFT/PBE0 | 6-311+G(2d,p) | Dioxano | ¹³ C | 3,19 ppm | 0,44 ppm |
| G2* | HF | 6-311G+(d,p) | TMS | ¹ H | 0,24 ppm | 0,51 ppm |
| G6* | HF | 6-311+g(2d,p) | Dioxano | ¹³ C | 8,90 ppm | 40,13 ppm |

Fonte: O Autor

Analisando-se apenas os melhores resultados obtidos, verifica-se que o método HF apresentou, novamente, uma exatidão proporcional bastante inferior. Desta forma, correlacionando os valores de RMSE, G2* obteve um resultado de 0,51 ppm para o deslocamento químico de RMN de ¹H e, portanto, sua exatidão proporcional foi 170x inferior àquela obtida por G2, a saber, 0,003 ppm. Da mesma forma, o resultado obtido de 40,13 ppm por G6* para o deslocamento químico de RMN de ¹³C foi 91,2x mais distante quando comparado ao resultado de 0,44 ppm obtido por G6. Portanto, no que tange ao CBN conclui-se que o método HF, dentro deste contexto, não obteve resultados melhores. Assim, para fins comparativos, a **Figura 5.17** e **Figura 5.18** apresentam os valores de G2* e G6* no contexto dos demais grupos avaliados neste estudo. Destaca-se, que o método HF G2* para RMN de ¹H obteve resultados de RMSE melhores que G3, G4, G5 e G6. Todavia, o mesmo não foi observado para G6.

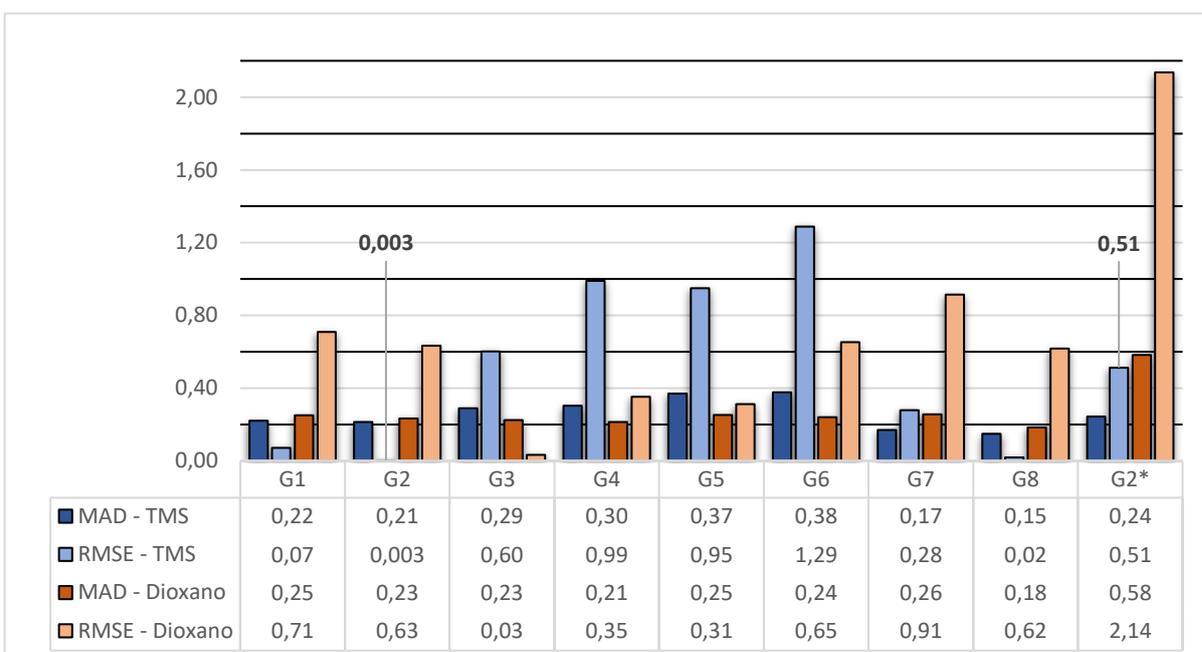


Figura 5.17: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBN *versus* método HF para RMN de ^1H em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor

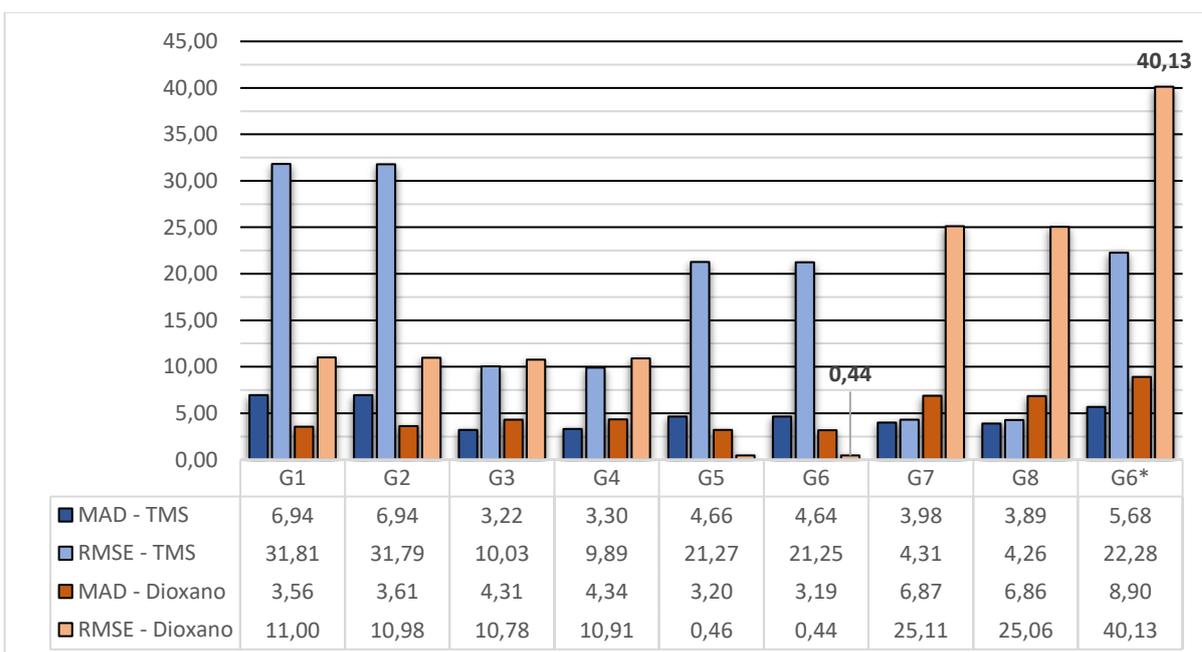


Figura 5.18: Resultados obtidos de todos os níveis de teoria para o CBN *versus* método HF para RMN de ^{13}C em CDCl_3 e no vácuo.

Fonte: O Autor

5.5. Obtenção dos dados de propriedade eletrônicas

5.5.1. HOMO e LUMO

Conforme os valores percentuais da Distribuição Populacional de Boltzmann, os mesmos foram ajustados considerando o seu somatório total dos quatro principais confôrmeros, por canabinoide, como 100%, conforme **Tabela 5.9** abaixo. Desta forma, torna-se possível obter os valores proporcionais de HOMO e LUMO.

Tabela 5.9: Ajuste percentual para obtenção do valor proporcional de HOMO e LUMO a partir da Distribuição Populacional de Boltzmann.

| Canabidiol | | | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | Cannabinol | | |
|------------------|-------|-------|---------------------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|
| <i>Clusters</i> | (%)* | (%)** | <i>Clusters</i> | (%)* | (%)** | <i>Clusters</i> | (%)* | (%)** |
| CBD_15 | 44,50 | 48,0 | D9THC_04 | 30,22 | 35,0 | CBN_15 | 25,44 | 28,0 |
| CBD_13 | 37,41 | 40,0 | D9THC_12 | 24,38 | 28,0 | CBN_03 | 23,75 | 26,0 |
| CBD_09 | 6,10 | 7,0 | D9THC_14 | 17,34 | 20,0 | CBN_12 | 22,68 | 25,0 |
| CBD_03 | 4,60 | 5,0 | D9THC_03 | 14,57 | 17,0 | CBN_02 | 18,55 | 21,0 |
| Total (%) | 92,61 | 100 | Total (%) | 86,51 | 100 | Total (%) | 90,42 | 100 |

*Valores obtidos da Distribuição Populacional de Boltzmann (**Tabela 5.2**).

**Valores obtidos após o ajuste percentual considerando o total como 100%.

Fonte: O Autor.

5.5.1.1. CBD

O valor proporcional de HOMO e LUMO para o CBD é obtido pela multiplicação do percentual e a energia (eV) informada, respectivamente, em cada orbital conforme representado na **Tabela 5.10** abaixo.

Tabela 5.10: Obtenção do valor da energia (eV) proporcional dos orbitais HOMO e LUMO para o CBD

| Canabidiol | | | | | | |
|-------------------|-----------------|------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| # | Clusters | (%) | LUMO | LUMO* | HOMO | HOMO* |
| G5 | CBD_15 | 0,48 | -0,04850 | -0,02328 | -0,18285 | -0,08777 |
| | CBD_13 | 0,40 | -0,04208 | -0,01683 | -0,18811 | -0,07524 |
| | CBD_09 | 0,7 | -0,04721 | -0,00330 | -0,18281 | -0,01280 |
| | CBD_03 | 0,5 | -0,04767 | -0,00238 | -0,18311 | -0,00915 |
| Total | | | | -0,04580 | | -0,18496 |
| G7 | CBD_15 | 0,48 | -0,01889 | -0,00907 | -0,21316 | -0,10232 |
| | CBD_13 | 0,40 | -0,01591 | -0,00636 | -0,21857 | -0,08743 |
| | CBD_09 | 0,7 | -0,01924 | -0,001346 | -0,21279 | -0,01490 |
| | CBD_03 | 0,5 | -0,01963 | -0,00098 | -0,21295 | -0,01065 |
| Total | | | | -0,01776 | | -0,21529 |

*Valores de energia (eV) proporcional por Confômeros

Fonte: O Autor

Mesmo obtendo os valores nominais de energia (eV) dos orbitais HOMO e LUMO, o *GaussView*[®] versão 6.0.16 também possibilita a obtenção da representação gráfica desses orbitais e do Mapa de Potencial Eletrostático (MPE), conforme **Figura 5.19**.

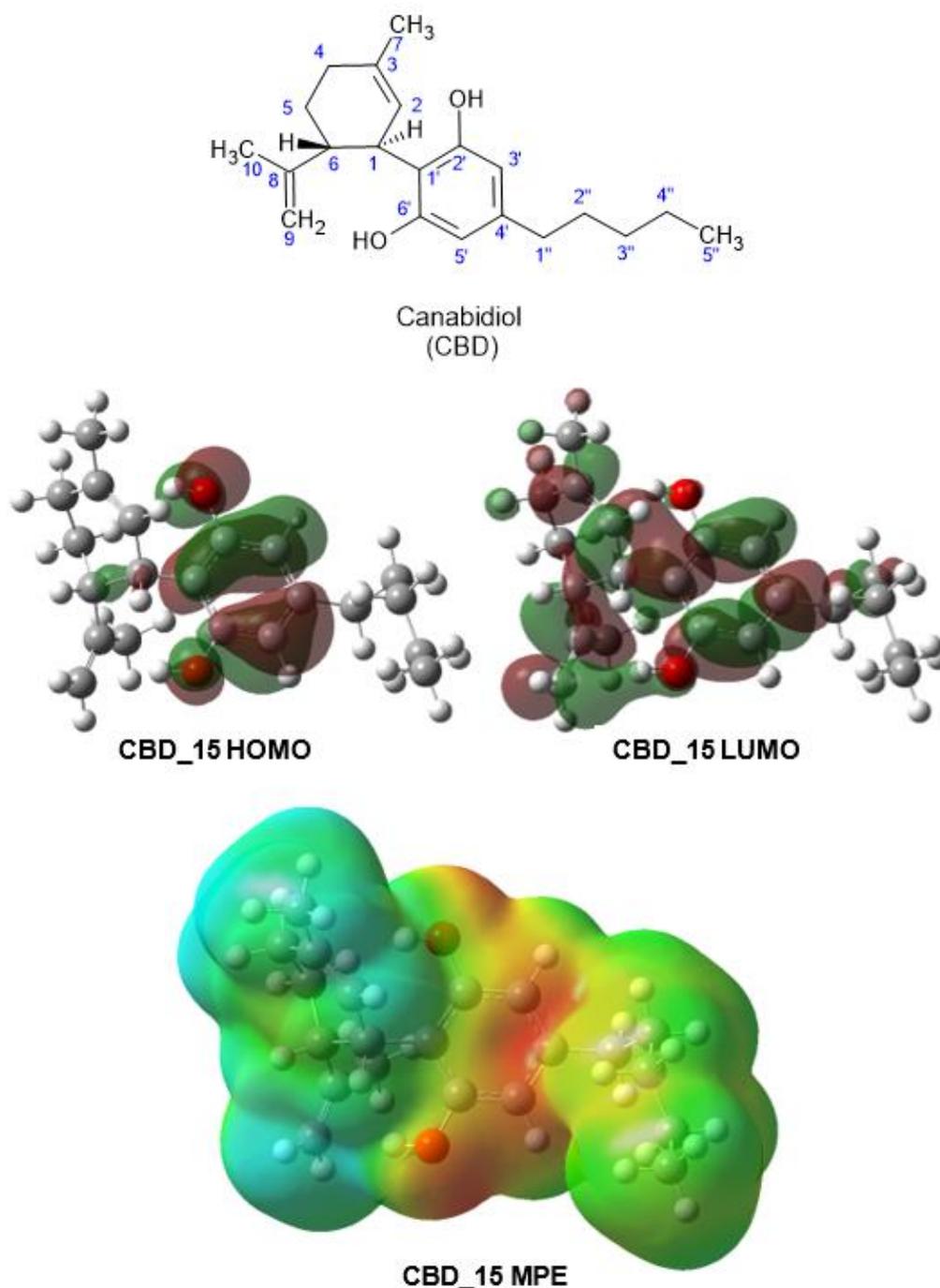


Figura 5.19: Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero CBD_15.

Fonte: O Autor

Observa-se que a estrutura do CBD, representada pelo confômero de maior distribuição populacional, ou seja, o mais estável apresenta uma maior densidade eletrônica na região do anel aromático acentuada pelo efeito ressonância das hidroxilas, diminuindo na região cíclica insaturada e, por fim, tendo uma baixa densidade eletrônica na cadeia

lateral alifática. Em relação à reatividade e regioseletividade, as reações mediadas pelos orbitais HOMO teriam maior reatividade na região do anel aromático incluindo as hidroxilas e na região cíclica insaturada (C1). Por outro lado, as reações mediadas pelos orbitais LUMO, além das regiões presentes nos orbitais HOMO, também apresentam reatividade na região cíclica insaturada (C2-C3) e na insaturação da cadeia lateral (C8-C9).

A representação dos demais confôrmeros do CBD estão disponíveis nos Apêndices 15-18.

5.5.1.2. Δ^9 THC

O valor proporcional de HOMO e LUMO para o Δ^9 THC é obtido pela multiplicação do percentual e a energia (eV) informada, respectivamente, em cada orbital conforme representado na **Tabela 5.11** abaixo.

Tabela 5.11: Obtenção do valor da energia (eV) proporcional dos orbitais HOMO e LUMO para o Δ^9 THC

| Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | | | | |
|---------------------------------|----------|------|----------|-----------------|----------|-----------------|
| # | Clusters | (%) | LUMO | LUMO* | HOMO | HOMO* |
| G5 | D9THC_04 | 0,35 | -0,03975 | -0,01391 | -0,17930 | -0,06276 |
| | D9THC_12 | 0,28 | -0,03058 | -0,00856 | -0,18134 | -0,05078 |
| | D9THC_14 | 0,20 | -0,03185 | -0,00637 | -0,18188 | -0,03638 |
| | D9THC_03 | 0,17 | -0,03261 | -0,00554 | -0,18200 | -0,03094 |
| Total | | | | -0,03439 | | -0,18085 |
| G6 | D9THC_04 | 0,35 | -0,03865 | -0,01353 | -0,18555 | -0,06494 |
| | D9THC_12 | 0,28 | -0,03378 | -0,00946 | -0,18576 | -0,05201 |
| | D9THC_14 | 0,20 | -0,03530 | -0,00706 | -0,18614 | -0,03723 |
| | D9THC_03 | 0,17 | -0,03598 | -0,00612 | -0,18630 | -0,03167 |
| Total | | | | -0,03616 | | -0,18585 |

*Valores de energia (eV) proporcional por confôrmero

Fonte: O Autor

A representação gráfica dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do Δ^9 THC são apresentados na **Figura 5.20**.

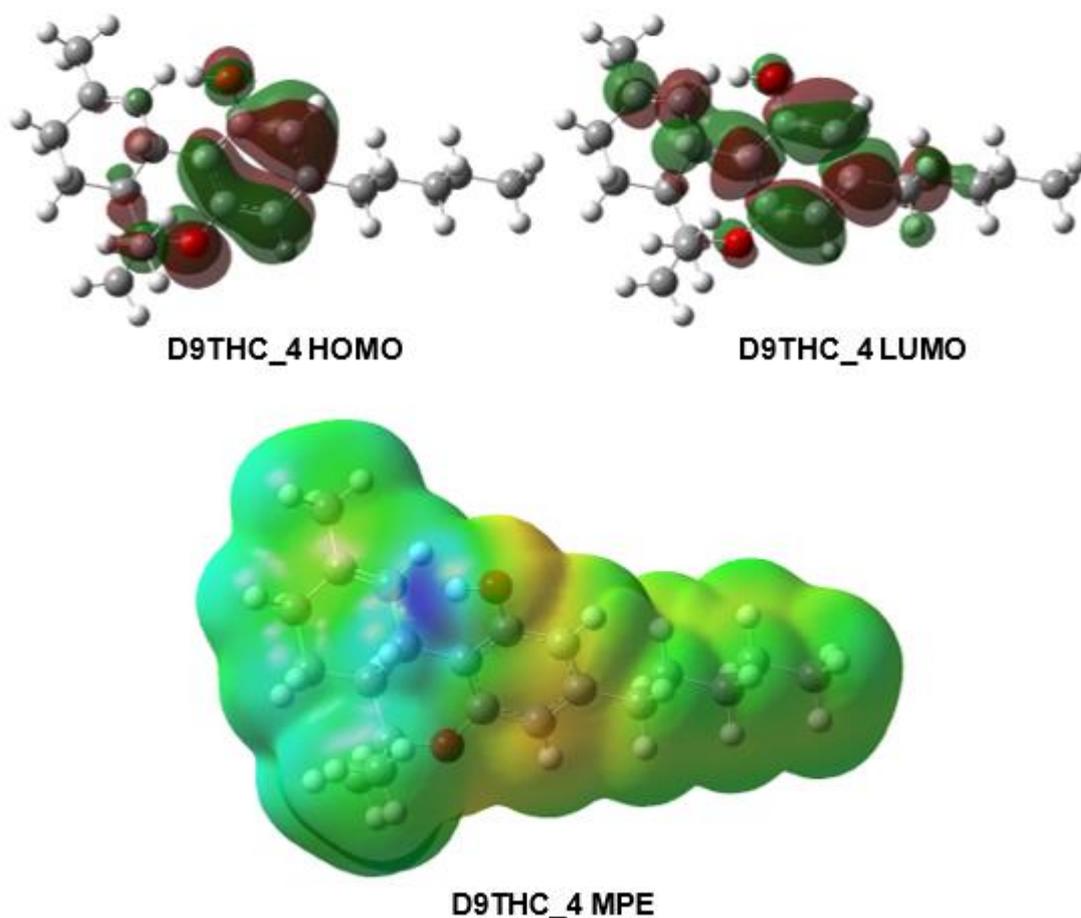
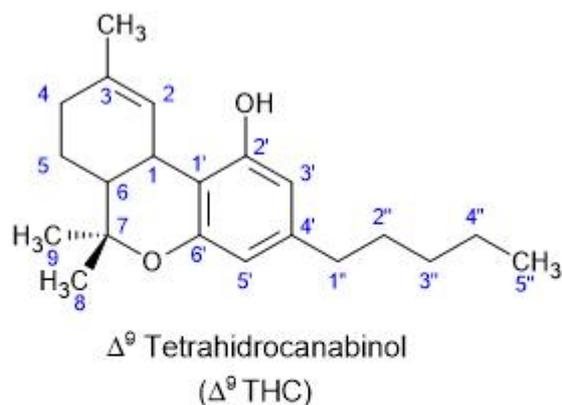


Figura 5.20: Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero D9THC_4

Fonte: O Autor

Observa-se que a estrutura do Δ^9 THC, representada pelo confôrmero de maior distribuição populacional, também apresenta uma maior densidade eletrônica na região do anel aromático acentuada pelo efeito de ressonância da hidroxila e do heteroátomo de oxigênio do heterociclo adjacente, diminuindo na região cíclica insaturada e do heterociclo,

por fim, tendo uma baixa densidade eletrônica na cadeia lateral alifática. Em relação à reatividade e regioseletividade, as reações mediadas pelos orbitais HOMO teriam maior reatividade na região do anel aromático incluindo a hidroxila; no heterociclo (C7) e o heteroátomo; e na região cíclica insaturada (C1). Por outro lado, as reações mediadas pelos orbitais LUMO, além das regiões presentes nos orbitais HOMO excluindo a posição (C7) do heterociclo, também apresenta reatividade na região cíclica insaturada (C2-C3) e na cadeia lateral alifática (C1’’).

A representação dos demais confôrmeros do Δ^9 THC estão disponíveis nos Apêndices 19-22.

5.5.1.3. CBN

O valor proporcional de HOMO e LUMO para o CBN é obtido pela multiplicação do percentual e a energia (eV) informada, respectivamente, em cada orbital conforme representado na **Tabela 5.12** abaixo.

Tabela 5.12: Obtenção do valor da energia (eV) proporcional dos orbitais HOMO e LUMO para o Canabinol

| Canabinol | | | | | | |
|-----------|----------|------|----------|-----------------|----------|-----------------|
| # | Clusters | (%) | LUMO | LUMO* | HOMO | HOMO* |
| G2 | CBN_15 | 0,28 | -0,04342 | -0,01216 | -0,21587 | -0,06044 |
| | CBN_03 | 0,25 | -0,04256 | -0,01106 | -0,21615 | -0,05620 |
| | CBN_12 | 0,25 | -0,04336 | -0,01084 | -0,21581 | -0,05395 |
| | CBN_02 | 0,21 | -0,04265 | -0,00896 | -0,21591 | -0,04534 |
| Total | | | | -0,04302 | | -0,21594 |
| G6 | CBN_15 | 0,28 | -0,06700 | -0,01876 | -0,18882 | -0,0528696 |
| | CBN_03 | 0,25 | -0,06696 | -0,01741 | -0,18903 | -0,0491478 |
| | CBN_12 | 0,25 | -0,06695 | -0,01674 | -0,18882 | -0,047205 |
| | CBN_02 | 0,21 | -0,06696 | -0,01406 | -0,18881 | -0,0396501 |
| Total | | | | -0,06697 | | -0,18887 |

Fonte: O Autor

A representação gráfica dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do CBN são apresentados na **Figura 5.21**.

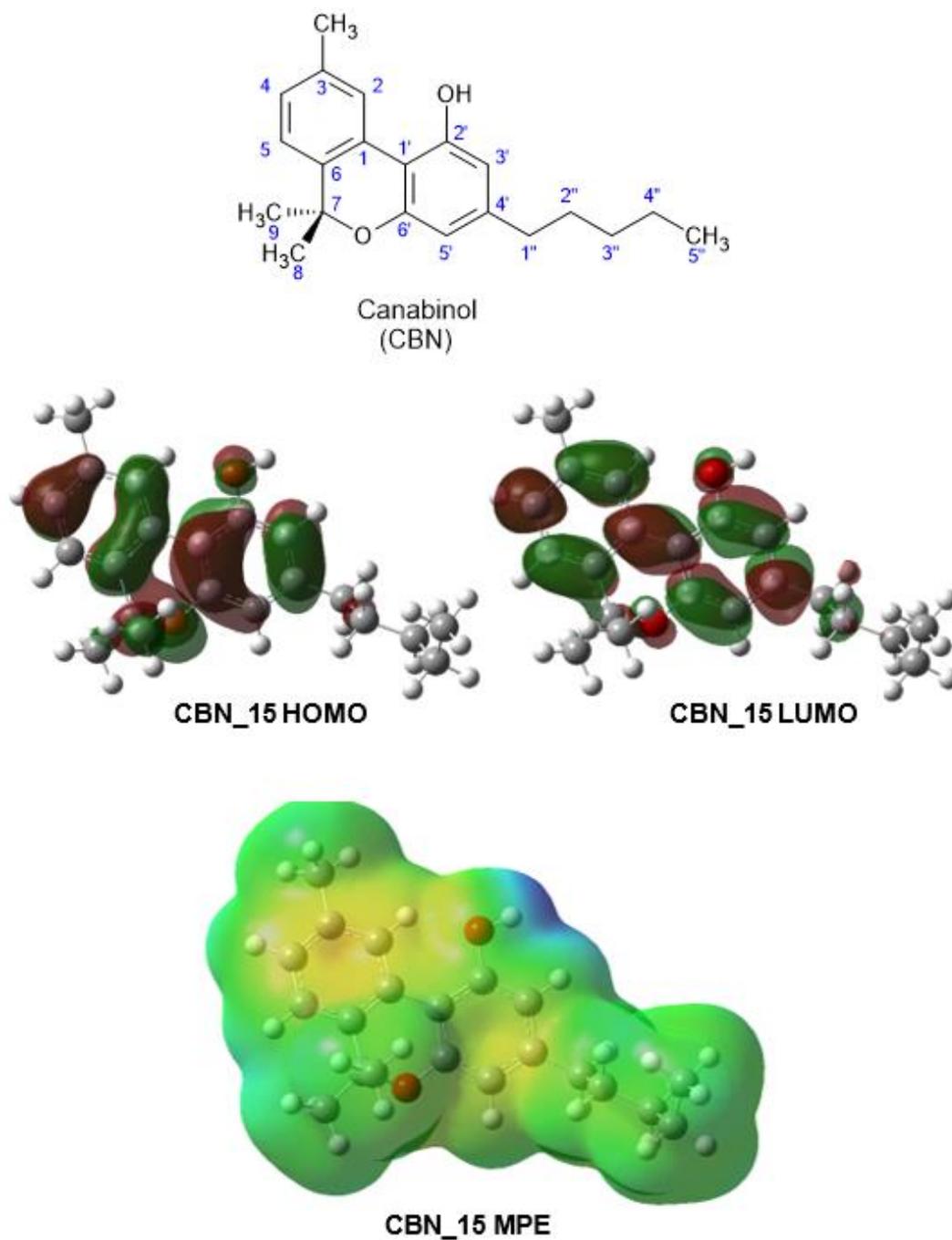


Figura 5.21: Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero CBN₁₅.

Fonte: O Autor

Observa-se que a estrutura do CBN, representada pelo confômero de maior distribuição populacional, também apresenta uma maior densidade eletrônica na região dos dois anéis aromáticos acentuada pelo efeito de ressonância da hidroxila e do heteroátomo de oxigênio do heterociclo adjacente, diminuindo na região do heterociclo e, por fim, tendo

uma baixa densidade eletrônica na cadeia lateral alifática. Em relação à reatividade e regioseletividade, as reações mediadas pelos orbitais HOMO teriam maior reatividade na região dos anéis aromáticos incluindo a hidroxila e excluindo a posição *meta* (C5) devido à não ativação da mesma pelo efeito ativador da metila (Me-C3); e no heterociclo (C7) e o heteroátomo. Por outro lado, as reações mediadas pelos orbitais LUMO, além das regiões presentes nos orbitais HOMO e incluindo a posição *meta* (C5), também apresenta reatividade na cadeia lateral alifática (C1”).

A representação dos demais confômeros do CBN estão disponíveis nos Apêndices 23-26.

5.5.2. Dureza e Moleza

Utilizando os valores obtidos dos orbitais HOMO e LUMO junto à **Equação 4.7** e **Equação 4.8**, respectivamente, foi possível determinar os valores de Dureza (η) e Moleza (σ), conforme apresentado abaixo na **Tabela 5.13**.

Tabela 5.13: obtenção dos valores dos índices de dureza (η) e moleza (σ) por meio das energias dos orbitais HOMO e LUMO.

| Canabidiol | | | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | Canabinol | | |
|------------|---------|----------|---------------------------------|---------|----------|-----------|---------|----------|
| # | η | σ | # | η | σ | # | η | σ |
| G5 | 0,06958 | 14,37153 | G5 | 0,07323 | 13,65583 | G2 | 0,08646 | 11,56628 |
| G7 | 0,09876 | 10,12514 | G6 | 0,07485 | 13,36078 | G6 | 0,06095 | 16,40638 |

Fonte: O Autor

Os valores dos índices de dureza (η) e moleza (σ) representam a polarizabilidade da nuvem eletrônica da molécula. Assim, quanto mais duro, menos polarizável. Analogamente, quanto mais mole, mais polarizável (25). Na ausência de dados experimentais não há como analisar a exatidão (proximidade ao valor real). Todavia, a análise de dureza e moleza pode ser utilizada de forma comparativa junto a compostos de interesse para fins preditivos. Nesse contexto, pode-se observar que o CBN G6, DFT/PBE0 6-311G+(2d,p), apresentou o maior índice de moleza. Tal resultado, é coerente ao analisar o MPE e a estrutura molecular. Dentre os canabinoides avaliados, o CBN é o que possui o maior sistema π conjugado, ou seja, devido à ressonância o deslocamento dos elétrons contribuem diretamente na polarizabilidade da nuvem eletrônica.

5.5.3. Eletronegatividade e Eletrofilicidade

Utilizando os valores obtidos dos orbitais HOMO e LUMO junto à **Equação 4.9** e **Equação 4.10**, respectivamente, foi possível determinar os valores de Eletronegatividade (χ) e Eletrofilicidade (ω), conforme apresentado abaixo na **Tabela 5.14**.

Tabela 5.14: obtenção dos valores de Eletronegatividade (χ) e Eletrofilicidade (ω) por meio das energias dos orbitais HOMO e LUMO.

| Canabidiol | | | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | Cannabinol | | |
|------------|----------|----------|---------------------------------|----------|----------|------------|----------|----------|
| # | χ | ω | # | χ | ω | # | χ | ω |
| G5 | -0,11538 | 0,02663 | G5 | -0,10762 | 0,02316 | G2 | -0,12948 | 0,03353 |
| G7 | -0,11652 | 0,02715 | G6 | -0,11101 | 0,02465 | G6 | -0,12792 | 0,03273 |

Fonte: O Autor

Os valores dos índices de eletronegatividade (χ) e eletrofilicidade (ω) representam situação distintas. O primeiro representa a força de atração de um elétron, enquanto o segundo se relaciona a capacidade doar (nucleofílicos) ou receber elétrons (eletrofílicos) (25). Primeiramente, destaca-se que as simulações tiveram uma boa precisão, os valores encontrados estão muito próximos entre si. Todavia, não é possível afirmar se são exatos, considerando a indisponibilidade destes dados experimentais. O CBN apresenta os menores valores de eletronegatividade, dado este que corrobora com o resultado de maior moleza, pois se a eletronegatividade é baixa significa dizer que a força de atração para com o elétron também é. Desta forma, a nuvem eletrônica possui maior polarizabilidade e, conseqüentemente, maior moleza.

Quanto ao índice de eletrofilicidade observa-se, que decresce no sentido CBN > CBD > Δ^9 THC. Portanto, conforme os resultados obtidos, CBN possui a maior afinidade por elétrons tornando-o, em relação aos outros canabinoides avaliados, o mais eletrofílico. Todavia, esse resultado não encontra suporte nos anteriores, pois o CBN é o menos eletronegativo, assim possui baixa força de atração de elétrons. Por outro lado, como não há um valor experimental de suporte, os resultados encontrados, talvez, indiquem que os canabinoides avaliados são nucleofílicos, ou seja, possuiriam maior facilidade em doar elétrons.

5.6. Tempo de processamento

O tempo de processamento é uma forma de avaliar o tempo (h) necessário para realizar determinado cálculo. Portanto, por meio dele é possível ter certa previsibilidade quanto à conclusão esperada de determinado cálculo comparando as especificações técnicas do computador utilizado. Os valores reportados representam o tempo total decorrido para finalizar o cálculo nessas condições. Todavia, destaca-se que o tempo reportado é por núcleo e, assim, cada núcleo realizou parte dos cálculos pelo mesmo tempo.

5.6.1. Fase 1 – Busca conformacional e cálculos energéticos

Após a obtenção dos *clusters* correspondentes de cada canabinoide, os agrupamentos foram otimizados por meio do cálculo de Opt+Freq, método DFT/B3LYP e sendo a base 6-31+g(d,p). O custo computacional dessa fase segue conforme a **Tabela 5.15** abaixo:

Tabela 5.15: tempo de processamento nos cálculos de Otimização e Frequência utilizando a base b3lyp/6-31+g(d,p)

| Canabidiol | | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | Canabinol | |
|-----------------|-----------|---------------------------------|-----------|-----------------|-----------|
| <i>Clusters</i> | Tempo (h) | <i>Clusters</i> | Tempo (h) | <i>Clusters</i> | Tempo (h) |
| CBD_1 | 11:48:00 | D9THC_1 | 09:41:06 | CBN_1 | 06:39:01 |
| CBD_2 | 09:26:11 | D9THC_2 | 08:09:58 | CBN_2 | 06:12:12 |
| CBD_3 | 08:30:02 | D9THC_3 | 07:56:41 | CBN_3 | 06:33:42 |
| CBD_4 | 08:04:06 | D9THC_4 | 08:46:54 | CBN_4 | 06:55:36 |
| CBD_5 | 08:21:11 | D9THC_5 | 08:01:03 | CBN_5 | 07:08:44 |
| CBD_6 | 08:02:28 | D9THC_6 | 08:35:58 | CBN_6 | 03:39:33 |
| CBD_7 | 07:45:35 | D9THC_7 | 08:34:36 | CBN_7 | 06:32:59 |
| CBD_8 | 07:43:14 | D9THC_8 | 08:07:13 | CBN_8 | 06:25:10 |
| CBD_9 | 08:37:43 | D9THC_9 | 07:46:02 | CBN_9 | 06:18:59 |
| CBD_10 | 08:34:27 | D9THC_10 | 07:27:42 | CBN_10 | 07:11:00 |
| CBD_11 | 08:46:38 | D9THC_11 | 09:22:01 | CBN_11 | 06:15:39 |
| CBD_12 | 09:18:01 | D9THC_12 | 07:33:46 | CBN_12 | 07:22:11 |
| CBD_13 | 07:37:43 | D9THC_13 | 08:46:52 | CBN_13 | 06:11:48 |
| CBD_14 | 09:46:55 | D9THC_14 | 08:02:44 | CBN_14 | 06:34:12 |
| CBD_15 | 08:31:16 | D9THC_15 | 09:28:07 | CBN_15 | 06:04:01 |
| Total | 130:53:30 | Total | 126:20:43 | Total | 96:04:47 |

Conforme a **Figura 3.2**, pode-se observar que a estrutura molecular do CBN é mais rígida, tendo-se em vista que possui um anel aromático a mais que o Δ^9 THC. Por

outro lado, quando comparado ao CBD, além do anel aromático adicional, também possui um heterociclo. Portanto, devido tais características que conferem maior rigidez estrutural, torna-se esperável que os cálculos de Opt+Freq do Canabinol sejam mais rápidos que o CBD e o Δ^9 THC.

5.6.2. Fase 2 – Simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C

Após a obtenção dos conformeros menos enérgicos pela Distribuição Populacional de Boltzmann que, conseqüentemente, representariam os maiores percentuais populacionais (**Tabela 5.2**). Foram selecionados quatro *clusters* que juntos representassem, no mínimo, 85% da distribuição populacional de cada um dos canabinoides em estudo. Assim, procedeu-se com os cálculos em oito diferentes níveis de teoria (**Tabela 5.3**) objetivando a obtenção dos deslocamentos químicos para a obtenção de espectros simulacionais de RMN ^1H e ^{13}C . O tempo de processamento computacional dessa fase segue representado pelas **Tabela 5.16**, **Tabela 5.17** e **Tabela 5.18**.

Tabela 5.16: Tempo de processamento computacional nos cálculos de simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C do CBD.

| Grupo | Canabidiol | | | | | Total |
|-----------|------------|----------|----------|----------|----------------|-----------------|
| | CBD_3 | CBD_9 | CBD_13 | CBD_15 | CBD_ \bar{x} | |
| G1 | 01:09:09 | 01:09:14 | 01:08:34 | 01:10:33 | 01:09:23 | 04:37:30 |
| G2 | 01:13:07 | 01:08:40 | 01:07:18 | 01:11:03 | 01:10:02 | 04:40:08 |
| G3 | 02:02:55 | 02:05:31 | 01:54:17 | 02:19:36 | 02:05:35 | 08:22:19 |
| G4 | 01:59:14 | 01:56:54 | 01:51:48 | 01:57:58 | 01:56:28 | 07:45:54 |
| G5 | 01:05:57 | 00:50:06 | 00:54:01 | 00:58:49 | 00:57:13 | 03:48:53 |
| G6 | 00:54:47 | 00:57:26 | 00:56:58 | 01:04:23 | 00:58:24 | 03:53:34 |
| G7 | 04:32:28 | 04:15:44 | 04:18:41 | 04:25:24 | 04:23:04 | 17:32:17 |
| G8 | 04:37:59 | 04:24:38 | 04:10:44 | 04:32:29 | 04:26:27 | 17:45:50 |
| | | | | | | 68:26:25 |

Tabela 5.17: Tempo de processamento computacional nos cálculos de simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C do Δ^9 THC.

| Grupo | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | | | Total |
|-----------|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------------|
| | D9THC_3 | D9THC_4 | D9THC_12 | D9THC_14 | D9THC_x̄ | |
| G1 | 01:09:09 | 01:05:38 | 01:06:06 | 01:08:41 | 01:07:24 | 04:29:34 |
| G2 | 01:57:37 | 03:10:51 | 01:42:12 | 01:33:44 | 02:06:06 | 08:24:24 |
| G3 | 01:56:24 | 01:46:36 | 01:47:26 | 01:54:36 | 01:51:15 | 07:25:02 |
| G4 | 02:11:29 | 01:54:10 | 01:47:06 | 01:54:18 | 01:56:46 | 07:47:03 |
| G5 | 00:54:07 | 00:55:29 | 00:48:43 | 00:52:24 | 00:52:41 | 03:30:43 |
| G6 | 00:52:04 | 00:53:41 | 00:58:07 | 00:55:31 | 00:54:51 | 03:39:23 |
| G7 | 04:48:20 | 04:04:52 | 04:19:11 | 04:35:28 | 04:26:58 | 17:47:51 |
| G8 | 04:32:03 | 04:13:46 | 04:21:05 | 04:30:39 | 04:24:23 | 17:37:33 |
| | | | | | | 70:41:33 |

Tabela 5.18: Tempo de processamento computacional nos cálculos de simulação de espectros de RMN ^1H e ^{13}C do CBN.

| Grupo | Cannabinol | | | | | Total |
|-----------|------------|----------|----------|----------|----------|-----------------|
| | CBN_2 | CBN_3 | CBN_12 | CBN_15 | CBN_x̄ | |
| G1 | 01:18:36 | 00:35:42 | 01:38:08 | 01:47:35 | 01:20:00 | 05:20:01 |
| G2 | 01:17:28 | 00:52:42 | 01:30:27 | 00:36:08 | 01:04:11 | 04:16:45 |
| G3 | 01:27:23 | 00:59:34 | 02:12:10 | 02:15:38 | 01:43:41 | 06:54:45 |
| G4 | 02:40:29 | 02:37:16 | 00:59:44 | 01:29:34 | 01:56:46 | 07:47:03 |
| G5 | 01:02:01 | 01:01:36 | 00:28:18 | 00:38:34 | 00:47:37 | 03:10:29 |
| G6 | 00:29:24 | 00:29:20 | 01:04:34 | 01:05:52 | 00:47:18 | 03:09:10 |
| G7 | 02:12:18 | 03:29:05 | 05:18:41 | 05:44:02 | 04:11:02 | 16:44:06 |
| G8 | 04:47:27 | 04:55:00 | 02:14:45 | 03:36:51 | 03:53:31 | 15:34:03 |
| | | | | | | 62:56:22 |

Observa-se, que o tempo médio de cálculo entre os diferentes níveis de teoria com cada canabinoide foram próximos. Excetuando-se os níveis G7 e G8, que apresentam descritores mais complexos e, conseqüentemente, os cálculos necessitam de mais tempo. A **Figura 5.22**, abaixo, auxilia na verificação dessa proximidade temporal.

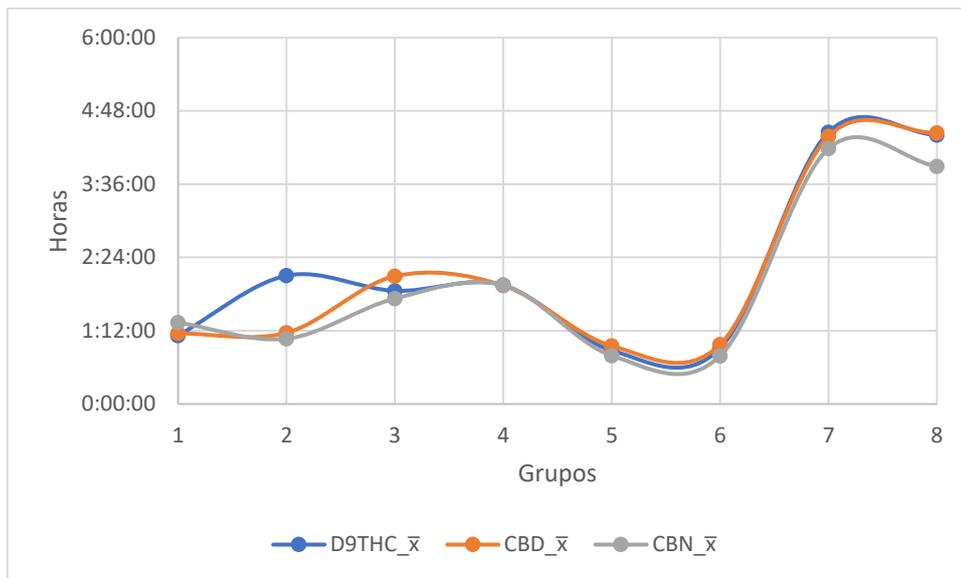


Figura 5.22: Comparativo do tempo de processamento computacional da Fase 2.

5.6.3. Fase 3 – Comparação dos melhores níveis de teoria *versus* método HF

Avaliou-se comparativamente os melhores níveis de teoria obtidos nesse estudo (Tabela 5.5) em função dos valores de MAD e RMSE, frente aos resultados obtidos pelo método de HF (Figura 5.13 - Figura 5.18). No que tange ao custo computacional, conforme a Tabela 5.19, Tabela 5.20 e Tabela 5.21 abaixo.

Tabela 5.19: Custo computacional comparativo dos melhores níveis de teoria para o CBD *versus* método HF.

| Grupo | Canabidiol | | | | | Total |
|------------|------------|----------|----------|----------|----------|-----------------|
| | CBD_3 | CBD_9 | CBD_13 | CBD_15 | CBD_x̄ | |
| G5 | 01:05:57 | 00:50:06 | 00:54:01 | 00:58:49 | 00:57:13 | 03:48:53 |
| G5* | 01:49:11 | 01:44:29 | 01:42:14 | 01:49:54 | 01:49:27 | 07:05:48 |
| G7 | 04:32:28 | 04:15:44 | 04:18:41 | 04:25:24 | 04:23:04 | 17:32:17 |
| G7* | 06:24:09 | 06:07:41 | 06:16:48 | 06:20:28 | 06:17:17 | 25:09:06 |

Verificou-se que G5* e G7*, que representam os níveis de teoria utilizando o método HF, tiveram um acréscimo significativo quanto ao custo computacional. Portanto, também está alinhado com a conclusão em função dos valores obtidos de MAD e RMSE, o método HF, neste contexto, também não apresenta nenhuma vantagem quanto ao tempo de processamento computacional.

Tabela 5.20: Tempo de processamento computacional comparativo dos melhores níveis de teoria para o Δ^9 THC *versus* método HF.

| Grupo | Δ^9 Tetrahydrocannabinol | | | | | Total |
|------------|---------------------------------|----------|----------|----------|------------------|-----------------|
| | D9THC_3 | D9THC_4 | D9THC_12 | D9THC_14 | D9THC_ \bar{x} | |
| G5 | 00:54:07 | 00:55:29 | 00:48:43 | 00:52:24 | 00:52:41 | 03:30:43 |
| G5* | 01:47:17 | 01:41:05 | 01:38:41 | 01:46:35 | 01:43:24 | 06:53:38 |
| G6 | 00:52:04 | 00:53:41 | 00:58:07 | 00:55:31 | 00:54:51 | 03:39:23 |
| G6* | 01:50:27 | 01:42:39 | 01:55:09 | 01:50:21 | 01:49:39 | 07:18:36 |

Verificou-se que G5* e G6*, que representam os níveis de teoria utilizando o método HF, tiveram um acréscimo significativo quanto ao custo computacional. Portanto, também está alinhado com a conclusão em função dos valores obtidos de MAD e RMSE, o método HF, neste contexto, também não apresenta nenhuma vantagem quanto ao tempo de processamento computacional.

Tabela 5.21: tempo de processamento computacional comparativo dos melhores níveis de teoria para o CBN *versus* método HF.

| Grupo | Canabinol | | | | | Total |
|------------|-----------|----------|----------|----------|----------------|-----------------|
| | CBN_2 | CBN_3 | CBN_12 | CBN_15 | CBN_ \bar{x} | |
| G2 | 01:17:28 | 00:52:42 | 01:30:27 | 00:36:08 | 01:04:11 | 04:16:45 |
| G2* | 00:53:13 | 00:52:30 | 00:52:01 | 00:51:15 | 00:52:15 | 03:28:59 |
| G6 | 00:29:24 | 00:29:20 | 01:04:34 | 01:05:52 | 00:47:18 | 03:09:10 |
| G6* | 02:05:05 | 00:52:06 | 01:29:06 | 01:30:19 | 01:29:09 | 05:56:36 |

Verificou-se que G2* e G6*, que representam os níveis de teoria utilizando o método HF, tiveram uma performance diferente. Por exemplo, G2* obteve um custo computacional menor que G2 e, portanto, sendo considerado uma vantagem. Por outro lado, avaliando sob a ótica do RMSE, G2* é 170x menos exato que G2. Desta forma, o ganho do custo computacional existente não compensaria. Em relação ao G6*, este possui um acréscimo significativo quanto ao custo computacional e valores de MAD e RMSE elevados. Portanto, conclui-se que o método HF, neste contexto, também não apresenta nenhuma vantagem quanto ao tempo de processamento computacional.

5.6.4. Fase 4 – Obtenção dos valores de HOMO e LUMO para calcular propriedade eletrônicas.

A última fase consistiu em realizar o cálculo de Opt+Freq dos grupos de melhores níveis de teoria (**Tabela 5.5**) junto às suas bases já definidas (**Tabela 5.3**). Desta forma, os custos computacionais são apresentados abaixo conforme a

Tabela 5.22: Custo computacional para obtenção dos valores de HOMO e LUMO

| | | Canabidiol | | | | |
|--------------|----------|---|----------|----------|----------|------------------|
| Grupo | CBD_3 | CBD_9 | CBD_13 | CBD_15 | CBD_̄ | Total |
| G5 | 23:23:16 | 26:28:50 | 25:41:58 | 27:44:52 | 25:49:44 | 103:18:56 |
| G7 | 76:40:15 | 82:30:04 | 80:51:13 | 42:42:32 | 70:41:01 | 282:44:04 |
| | | Δ⁹ Tetrahydrocannabinol | | | | |
| | D9THC_3 | D9THC_4 | D9THC_12 | D9THC_14 | D9THC_̄ | Total |
| G5 | 18:51:59 | 17:26:48 | 19:03:49 | 18:41:11 | 18:30:57 | 74:03:47 |
| G6 | 23:04:18 | 14:13:07 | 25:40:19 | 27:06:58 | 22:31:10 | 90:04:42 |
| | | Canabinol | | | | |
| | CBN_2 | CBN_3 | CBN_12 | CBN_15 | CBN_̄ | Total |
| G2 | 09:27:40 | 13:53:36 | 15:39:52 | 13:58:59 | 13:15:02 | 53:00:07 |
| G6 | 11:50:20 | 15:16:02 | 21:22:37 | 21:31:54 | 17:30:13 | 70:00:53 |

Observa-se, novamente, que o CBN por possuir uma estrutura molecular mais rígida apresenta um custo computacional mais baixo em relação ao Δ⁹ THC e o CBD. Adicionalmente, cabe-se destacar que o CBD, entre os canabinoides deste estudo, é o que possui a maior flexibilidade em sua estrutura molecular e, desta forma, ao se utilizar um nível de teoria com descritores complexos, o seu tempo de processamento computacional médio é aproximadamente 4x maior que o CBN.

6. CONCLUSÃO

Após analisar e discutir os resultados obtidos, tornou-se possível reafirmar que a Química Computacional é um importante recurso na elucidação estrutural de moléculas orgânicas. Os níveis de teoria encontrados, principalmente, o DFT/PBE0/6-311G+(2d,p) se demonstrou de elevada exatidão aos canabinoides em estudo, ou seja, os valores teóricos são relativamente próximos aos dados experimentais. Adicionalmente, durante a avaliação dos níveis teóricos de maior exatidão, verificou-se que o Δ^9 THC poderia ter sido assinalado com as metilas C8 e C9 invertidas, fato este que se confirmou após inversão deliberada dos valores de δ atribuídos às mesmas e, conseqüente, redução do valor de MAD.

No que tange às propriedades eletrônicas, pode-se verificar que mesmo na ausência de dados experimentais foi possível realizar avaliações assertivas, que podem ser utilizadas de forma a prever comportamentos ou auxiliar na compreensão de algum fenômeno. Por exemplo, é possível verificar a susceptibilidade reacional de uma molécula orgânica frente ao seu reagente, avaliando as características de HOMO, LUMO e a sua eletrofilicidade. Desta forma, um planejamento sintético pode ser mais eficaz e gerar menos rejeitos oriundos de sucessivas tentativas potencialmente falhas.

Verificou-se que a flexibilidade molecular é diretamente proporcional ao tempo de processamento computacional. Em outras palavras, quanto maior for a liberdade espacial mais tempo será necessário para encontrar o seu mínimo de energia local. Também, tornou-se possível inferir, no que tange ao estudo de canabinoides *in silico*, que a abordagem por Química Computacional é viável de ser utilizada ao nível laboratorial. O tempo de processamento computacional é relativamente aceitável, o problema maior reside na coleta dos resultados, majoritariamente manual, e, posteriormente, no tratamento destes. Apesar de não ser o intuito deste trabalho, os resultados obtidos permitem a elaboração de um protocolo de análise computacional ao estudo de canabinoides.

Por fim, acredita-se também que os resultados deste trabalho podem beneficiar os químicos forenses na elucidação dos canabinoides sintéticos utilizados como drogas de abuso.

7. REFERÊNCIAS

1. Atkins P, Jones L, Laverman L, De Alencastro BR. *Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente*. 7^a. Bookman; 2018. 1094 p.
2. Marcarino MO, Zanardi MM, Cicetti S, Sarotti AM. NMR calculations with quantum methods: Development of new tools for structural elucidation and beyond. *Acc Chem Res*. 2020;53(9):1922–32.
3. Friesner RA. Ab initio quantum chemistry: Methodology and applications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(19):6648–53.
4. Tormena CF. Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2016;96:73–88.
5. de Visser SP. Getting started in computational quantum chemistry. *Front Chem*. 2013;1(September):1–2.
6. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011;5(SEPTEMBER):1–12.
7. Bovens M, Bissig C, Staeheli SN, Poetzsch M, Pfeiffer B, Kraemer T. Structural characterization of the new synthetic cannabinoids CUMYL-PINACA, 5F-CUMYL-PINACA, CUMYL-4CN-BINACA, 5F-CUMYL-P7AICA and CUMYL-4CN-B7AICA. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2017;281:98–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.10.020>
8. Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Shimokawa Y, Kikura-Hanajiri R, Aritake K, et al. Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog, α -PHPP and α -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2014;243:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.03.013>

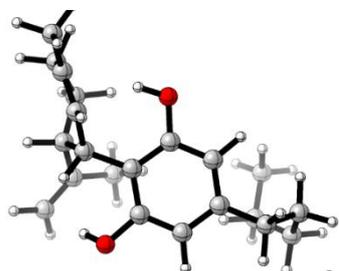
9. Alcácer L. Introdução à Química Quântica Computacional. Lisboa: IST Press; 2007. 304 p.
10. Trsic M, Pinto MFS. Química Quântica - Fundamentos e Aplicações. 1ª. Barueri: Editora Manole Ltda.; 2009. 154 p.
11. Pople JA, Beveridge DL. Approximate Molecular Orbital Theory. McGraw-Hill Book Company; 1970. 221 p.
12. Pereira DH, Porta FA La, Santiago RT, Garcia DR, Ramalho TC. New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review. Rev Virtual Química [Internet]. 2016;8(2):425–53. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1984-6835.20160032>
13. Fukui K, Yonezawa T, Nagata C, Shingu H. Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic, and Other Conjugated Molecules. J Chem Phys [Internet]. 1954 Aug 1;22(8):1433–42. Available from: <https://pubs.aip.org/jcp/article/22/8/1433/203767/Molecular-Orbital-Theory-of-Orientation-in>
14. Ortolan AO. Apostila de Práticas de Química Computacional [Internet]. Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2014. Available from: http://repositorio.utfpr.edu.br:8080/jspui/bitstream/1/14852/2/PB_COQUI_2013_2_01.pdf
15. Paschoal DF da S. Ajuste de Funções de Base Atômicas para o Cálculo de Propriedade Moleculares [Internet]. Universidade Federal de Juiz de Fora; 2014. Available from: <https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/4426>
16. Batista VHSC, Granato AC, Angelotti WFD. COMPARISON OF DENSITY FUNCTIONAL IN THE STUDY OF ELECTRONIC PROPERTIES OF ARTEMISININ DERIVATIVES. Quim Nova [Internet]. 2016;39(3):298–304. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0100-4042.20160040>
17. Leghissa A, Hildenbrand ZL, Schug KA. A review of methods for the

- chemical characterization of cannabis natural products. *J Sep Sci* [Internet]. 2018 Jan;41(1):398–415. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jssc.201701003>
18. Kill JB, Oliveira IF, Tose L V., Costa HB, Kuster RM, Machado LF, et al. Chemical characterization of synthetic cannabinoids by electrospray ionization FT-ICR mass spectrometry. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2016 Sep;266:474–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.07.007>
 19. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med*. 2006;57:553–74.
 20. Bühl M, van Mourik T. NMR spectroscopy: Quantum-chemical calculations. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2011;1(4):634–47.
 21. Stevens J. Virtually going green: The role of quantum computational chemistry in reducing pollution and toxicity in chemistry. *Phys Sci Rev*. 2019;2(7):1–8.
 22. Choi YH, Hazekamp A, Peltenburg-Looman AMG, Frédérich M, Erkelens C, Lefeber AWM, et al. NMR assignments of the major cannabinoids and cannabiflavonoids isolated from flowers of *Cannabis sativa*. *Phytochem Anal*. 2004;15(6):345–54.
 23. Lindgren EB, Leal KZ. Application of computational chemistry in the calculation of ¹³C NMR chemical shifts of organic molecules. *Rev Virtual Quim*. 2013;5(2):235–42.
 24. Fulmer GR, Miller AJM, Sherden NH, Gottlieb HE, Nudelman A, Stoltz BM, et al. NMR chemical shifts of trace impurities: Common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. *Organometallics*. 2010;29(9):2176–9.
 25. Vasconcellos MLAA. A TEORIA DE PEARSON PARA A DISCIPLINA DE QUÍMICA ORGÂNICA: UM EXERCÍCIO PRÁTICO E TEÓRICO APLICADO EM SALA DE AULA. *Quim Nova*. 2014;37(1):171–5.

8. APÊNDICES

Apêndice 1

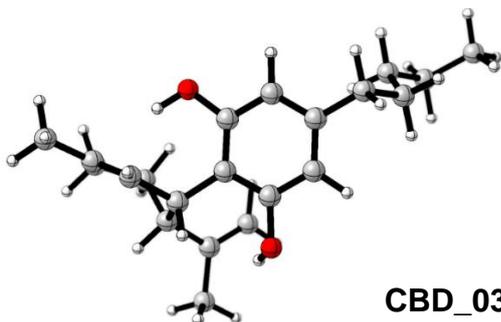
Confôrmeros do CBD, conforme **Tabela 5.1**.



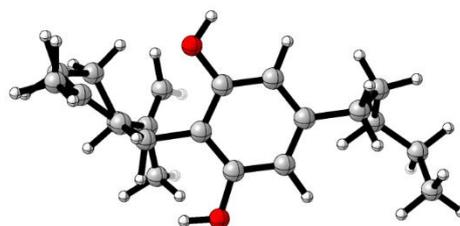
CBD_01



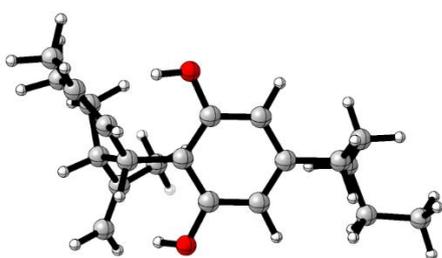
CBD_02



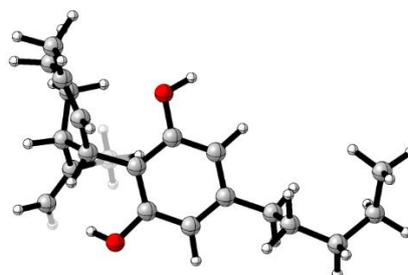
CBD_03



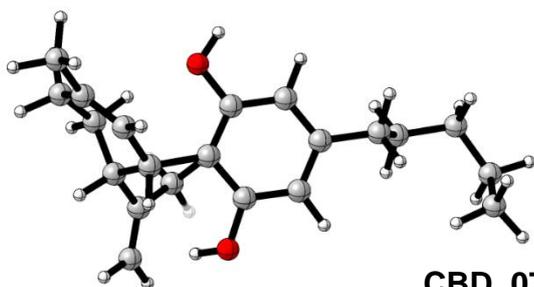
CBD_04



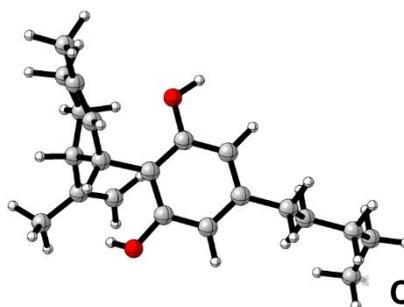
CBD_05



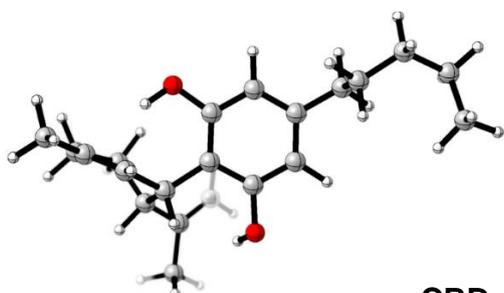
CBD_06



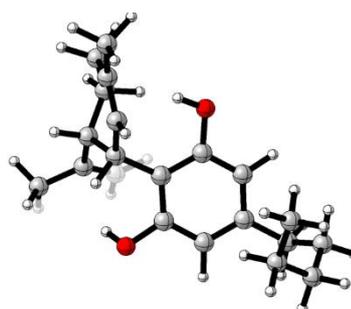
CBD_07



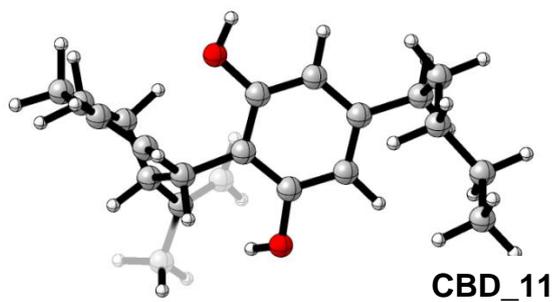
CBD_08



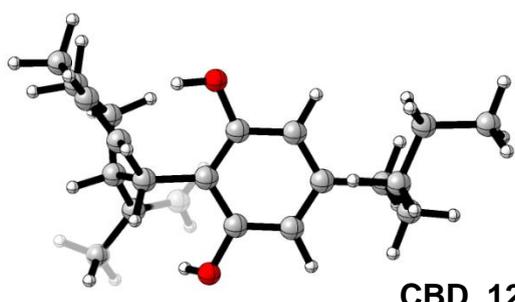
CBD_09



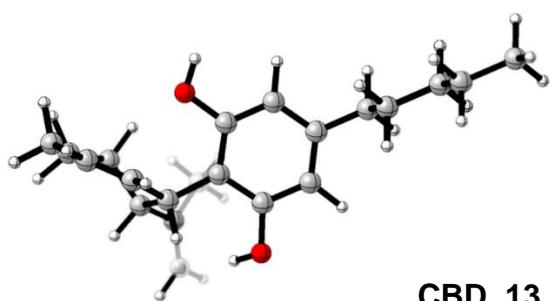
CBD_10



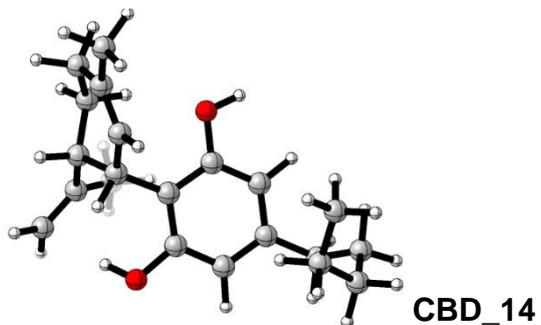
CBD_11



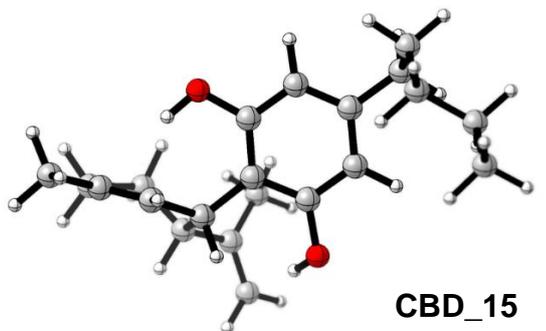
CBD_12



CBD_13

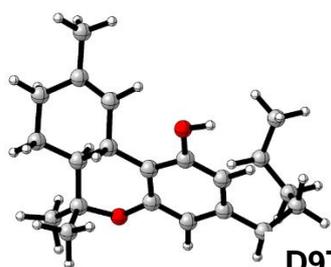


CBD_14

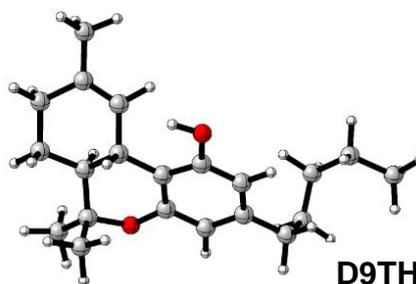


CBD_15

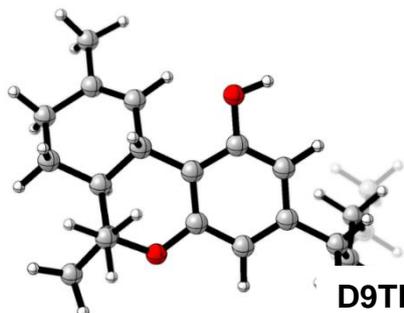
Confôrmeros do Δ^9 THC, conforme Tabela 5.1.



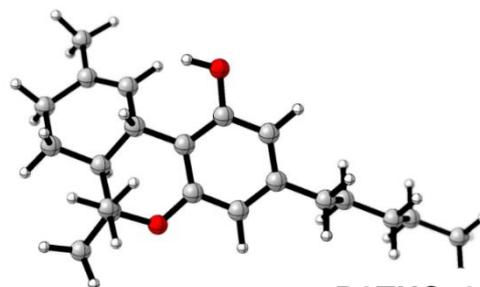
D9THC_01



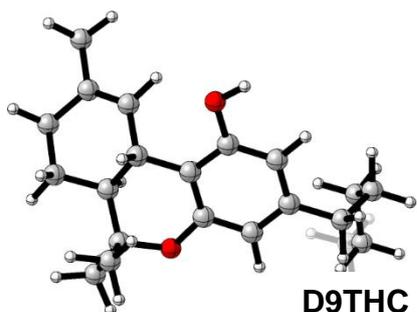
D9THC_02



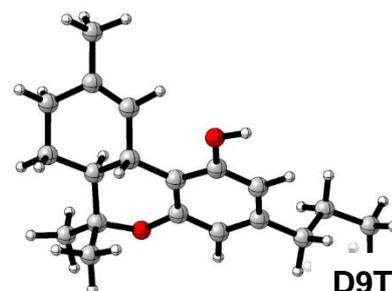
D9THC_03



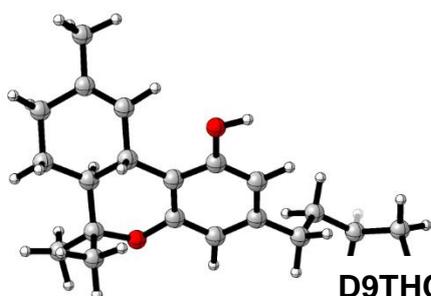
D9THC_04



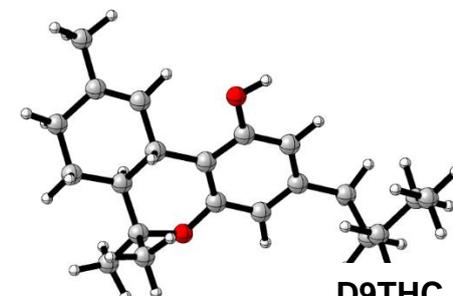
D9THC_05



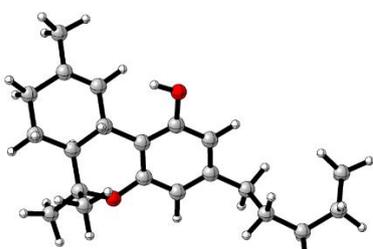
D9THC_06



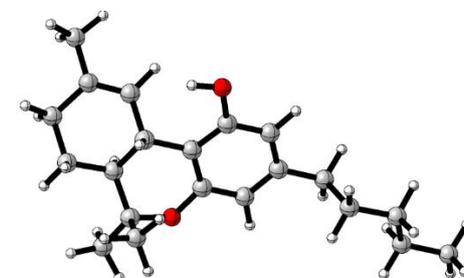
D9THC_07



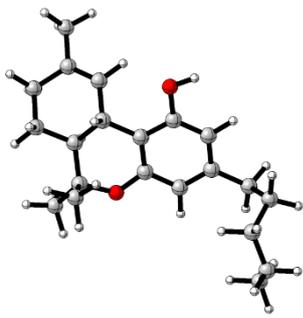
D9THC_08



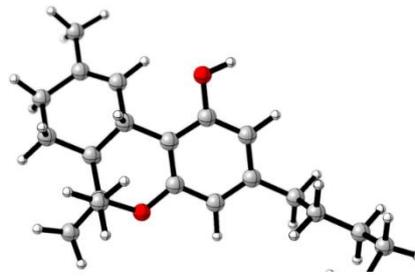
D9THC_09



D9THC_10



D9THC_11



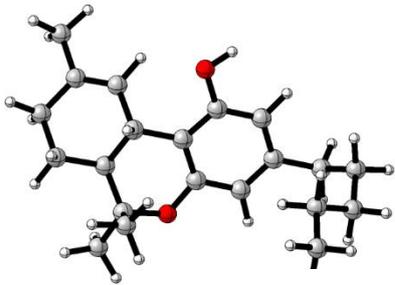
D9THC_12



D9THC_13



D9THC_14

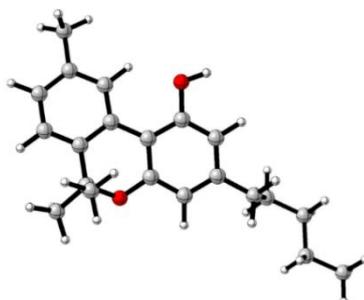


D9THC_15

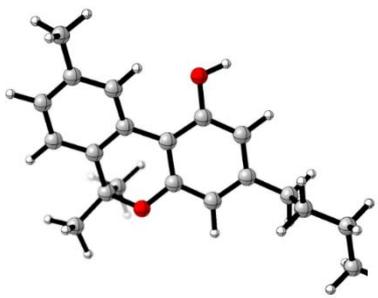
Confôrmeros do CBN, conforme Tabela 5.1.



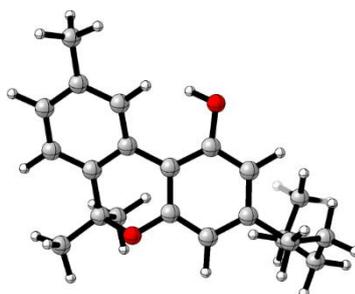
CBN_01



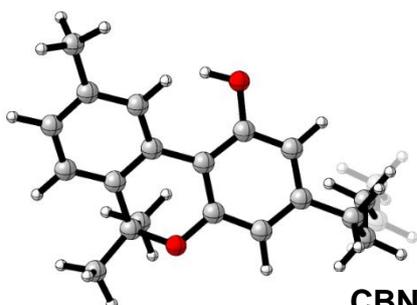
CBN_02



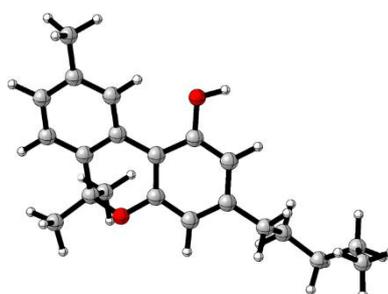
CBN_03



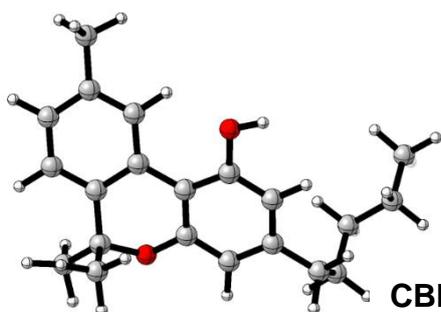
CBN_04



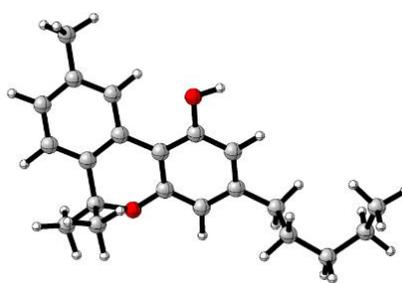
CBN_05



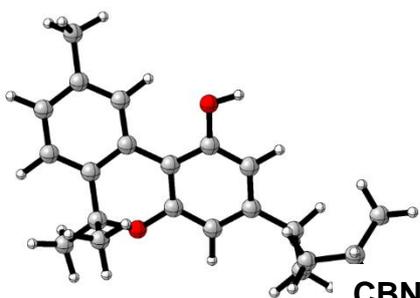
CBN_06



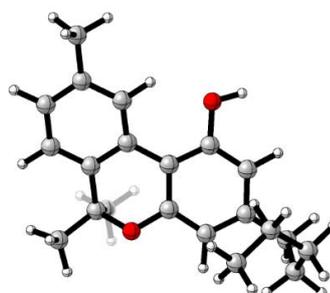
CBN_07



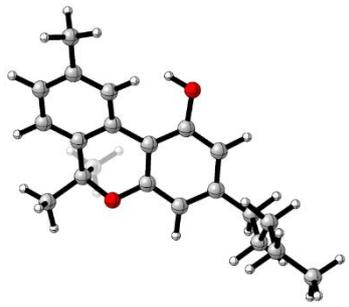
CBN_08



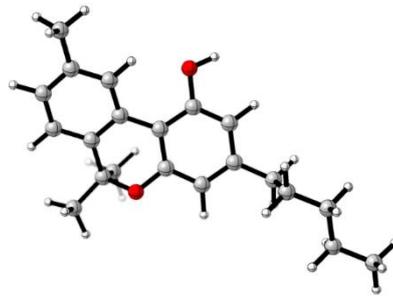
CBN_09



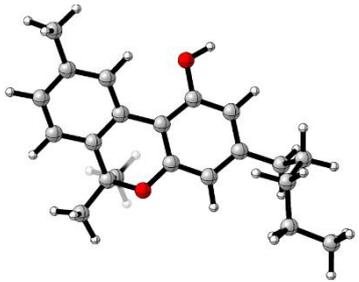
CBN_10



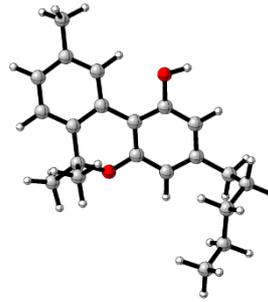
CBN_11



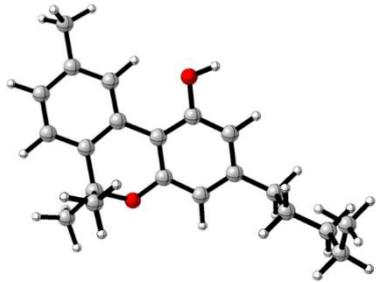
CBN_12



CBN_13



CBN_14



CBN_15

Comparativo dos deslocamentos químicos do CBD obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CD_3OD .

| CBD | | TMS | | | | | | | | Dioxano | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| # | Exp. | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 |
| 1 | 3,90 | 3,90 | 3,93 | 3,97 | 4,00 | 4,19 | 4,20 | 3,84 | 3,87 | 3,94 | 3,86 | 4,09 | 4,01 | 4,17 | 3,79 | 3,99 | 3,91 |
| 2 | 5,57 | 5,92 | 5,90 | 5,93 | 5,90 | 5,99 | 5,96 | 5,64 | 5,64 | 5,96 | 5,83 | 6,05 | 5,91 | 5,97 | 5,55 | 5,79 | 5,68 |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 2,21 | 2,23 | 2,33 | 2,14 | 2,24 | 2,26 | 2,35 | 2,15 | 2,18 | 2,27 | 2,26 | 2,26 | 2,25 | 2,24 | 1,94 | 2,30 | 2,22 |
| 5 | 1,84 | 1,90 | 1,89 | 1,83 | 1,82 | 1,93 | 1,91 | 1,77 | 1,77 | 1,94 | 1,82 | 1,95 | 1,83 | 1,91 | 1,50 | 1,92 | 1,81 |
| 6 | 2,40 | 2,78 | 2,92 | 2,79 | 2,93 | 2,93 | 3,05 | 2,70 | 2,83 | 2,82 | 2,85 | 2,91 | 2,94 | 2,91 | 2,64 | 2,85 | 2,87 |
| 7 | 1,87 | 1,87 | 1,92 | 1,77 | 1,84 | 1,82 | 1,84 | 1,82 | 1,88 | 1,91 | 1,85 | 1,89 | 1,85 | 1,80 | 1,43 | 1,97 | 1,92 |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 (E) | 4,64 | 5,33 | 5,29 | 5,22 | 3,88 | 5,22 | 5,30 | 5,08 | 5,19 | 5,37 | 5,22 | 5,34 | 3,89 | 5,20 | 4,89 | 5,23 | 5,23 |
| 9 (Z) | 4,54 | 5,07 | 5,16 | 5,08 | 5,17 | 5,07 | 5,14 | 4,95 | 5,03 | 5,11 | 5,09 | 5,20 | 5,18 | 5,05 | 4,73 | 5,10 | 5,07 |
| 10 | 1,66 | 1,52 | 1,52 | 1,45 | 1,46 | 1,53 | 1,53 | 1,39 | 1,41 | 1,56 | 1,45 | 1,57 | 1,47 | 1,51 | 1,12 | 1,54 | 1,45 |
| 1' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3' | 6,26 | 6,30 | 6,48 | 6,34 | 6,54 | 6,25 | 6,41 | 6,21 | 6,41 | 6,34 | 6,41 | 6,46 | 6,55 | 6,23 | 6,00 | 6,36 | 6,45 |
| 4' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5' | 6,16 | 6,59 | 6,61 | 6,61 | 6,64 | 6,51 | 6,51 | 6,45 | 6,50 | 6,63 | 6,54 | 6,73 | 6,65 | 6,49 | 6,10 | 6,60 | 6,54 |
| 6' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1'' | 2,43 | 2,42 | 2,50 | 2,41 | 2,47 | 2,48 | 2,54 | 2,36 | 2,44 | 2,46 | 2,43 | 2,53 | 2,48 | 2,46 | 2,13 | 2,51 | 2,48 |
| 2'' | 1,55 | 1,56 | 1,58 | 1,49 | 1,51 | 1,60 | 1,60 | 1,45 | 1,48 | 1,60 | 1,51 | 1,61 | 1,52 | 1,58 | 1,19 | 1,60 | 1,52 |
| 3'' | 1,29 | 1,21 | 1,21 | 1,12 | 1,14 | 1,23 | 1,22 | 1,11 | 1,13 | 1,25 | 1,14 | 1,24 | 1,15 | 1,21 | 0,81 | 1,26 | 1,17 |
| 4'' | 1,29 | 1,37 | 1,39 | 1,28 | 1,30 | 1,38 | 1,39 | 1,28 | 1,31 | 1,41 | 1,32 | 1,40 | 1,31 | 1,36 | 0,98 | 1,43 | 1,35 |
| 5'' | 0,88 | 0,96 | 0,96 | 1,00 | 0,85 | 0,88 | 0,87 | 0,90 | 0,91 | 1,00 | 0,89 | 1,12 | 0,86 | 0,86 | 0,46 | 1,05 | 0,95 |
| 2'-OH | 5,99 | 5,32 | 5,88 | 5,27 | 5,82 | 5,24 | 5,76 | 5,38 | 5,92 | 5,36 | 5,81 | 5,39 | 5,83 | 5,22 | 5,35 | 5,53 | 5,96 |
| 6'-OH | 5,02 | 4,94 | 5,24 | 4,89 | 5,18 | 4,94 | 5,19 | 5,04 | 5,33 | 4,98 | 5,17 | 5,01 | 5,19 | 4,92 | 4,78 | 5,19 | 5,37 |

Comparativo dos deslocamentos químicos do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 .

| THC | | TMS | | | | | | | | Dioxano | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| # | Exp. | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 |
| 1 | 3,20 | 3,36 | 3,41 | 3,33 | 3,43 | 3,48 | 3,53 | 3,17 | 3,23 | 3,45 | 3,24 | 3,50 | 3,52 | 3,51 | 3,49 | 3,37 | 3,34 |
| 2 | 6,31 | 6,79 | 6,73 | 6,76 | 6,96 | 6,81 | 6,77 | 6,49 | 6,45 | 6,88 | 6,56 | 6,93 | 7,05 | 6,84 | 6,73 | 6,69 | 6,56 |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-Me | 1,68 | 1,76 | 1,71 | 1,69 | 1,71 | 1,72 | 1,75 | 1,69 | 1,74 | 1,85 | 1,54 | 1,86 | 1,80 | 1,75 | 1,71 | 1,89 | 1,85 |
| 4 | 2,16 | 2,23 | 2,29 | 2,17 | 2,19 | 2,34 | 2,38 | 2,06 | 2,13 | 2,32 | 2,12 | 2,34 | 2,28 | 2,37 | 2,34 | 2,26 | 2,24 |
| 5 | 1,90 | 1,63 | 1,69 | 1,53 | 1,63 | 1,68 | 1,74 | 1,55 | 1,62 | 1,72 | 1,52 | 1,70 | 1,72 | 1,71 | 1,70 | 1,75 | 1,73 |
| 6 | 1,69 | 1,67 | 1,64 | 1,72 | 1,69 | 1,76 | 1,75 | 1,75 | 1,75 | 1,76 | 1,47 | 1,89 | 1,78 | 1,79 | 1,71 | 1,95 | 1,86 |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 1,41 | 1,00 | 1,03 | 0,93 | 0,96 | 0,94 | 0,97 | 1,00 | 1,04 | 1,09 | 0,86 | 1,10 | 1,05 | 0,97 | 0,93 | 1,20 | 1,15 |
| 9 | 1,09 | 1,35 | 1,39 | 1,26 | 1,29 | 1,25 | 1,29 | 1,31 | 1,36 | 1,44 | 1,22 | 1,43 | 1,38 | 1,28 | 1,25 | 1,51 | 1,47 |
| 1' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3' | 6,14 | 6,15 | 6,30 | 6,19 | 6,23 | 6,10 | 6,24 | 6,00 | 6,17 | 6,24 | 6,13 | 6,36 | 6,32 | 6,13 | 6,20 | 6,20 | 6,28 |
| 4' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5' | 6,27 | 6,44 | 6,46 | 6,41 | 6,49 | 6,35 | 6,37 | 6,43 | 6,38 | 6,53 | 6,29 | 6,58 | 6,58 | 6,38 | 6,33 | 6,63 | 6,49 |
| 6' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1'' | 2,42 | 2,37 | 2,41 | 2,31 | 2,44 | 2,43 | 2,47 | 2,38 | 2,39 | 2,46 | 2,24 | 2,48 | 2,53 | 2,46 | 2,43 | 2,58 | 2,50 |
| 2'' | 1,55 | 1,47 | 1,47 | 1,39 | 1,45 | 1,49 | 1,49 | 1,35 | 1,36 | 1,56 | 1,30 | 1,56 | 1,54 | 1,52 | 1,45 | 1,55 | 1,47 |
| 3'' | 1,29 | 1,25 | 1,26 | 1,16 | 1,06 | 1,26 | 1,27 | 1,17 | 1,19 | 1,34 | 1,09 | 1,33 | 1,15 | 1,29 | 1,23 | 1,37 | 1,30 |
| 4'' | 1,29 | 1,34 | 1,35 | 1,25 | 1,22 | 1,35 | 1,36 | 1,24 | 1,26 | 1,43 | 1,18 | 1,42 | 1,31 | 1,38 | 1,32 | 1,44 | 1,37 |
| 5'' | 0,87 | 0,94 | 0,94 | 0,83 | 0,80 | 0,86 | 0,86 | 0,88 | 0,90 | 1,03 | 0,77 | 1,00 | 0,89 | 0,89 | 0,82 | 1,08 | 1,01 |
| 2'-OH | 4,87 | 3,89 | 4,37 | 3,82 | 4,25 | 3,80 | 4,27 | 4,06 | 4,53 | 3,98 | 4,20 | 3,99 | 4,34 | 3,83 | 4,23 | 4,26 | 4,64 |

Comparativo dos deslocamentos químicos do Δ^9 THC obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 com inversão nas posições 8 e 9.

| THC | | TMS | | | | | | | | Dioxano | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| # | Exp. | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 |
| 1 | 3,20 | 3,36 | 3,41 | 3,33 | 3,43 | 3,48 | 3,53 | 3,17 | 3,23 | 3,45 | 3,24 | 3,50 | 3,52 | 3,51 | 3,49 | 3,37 | 3,34 |
| 2 | 6,31 | 6,79 | 6,73 | 6,76 | 6,96 | 6,81 | 6,77 | 6,49 | 6,45 | 6,88 | 6,56 | 6,93 | 7,05 | 6,84 | 6,73 | 6,69 | 6,56 |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-Me | 1,68 | 1,76 | 1,71 | 1,69 | 1,71 | 1,72 | 1,75 | 1,69 | 1,74 | 1,85 | 1,54 | 1,86 | 1,80 | 1,75 | 1,71 | 1,89 | 1,85 |
| 4 | 2,16 | 2,23 | 2,29 | 2,17 | 2,19 | 2,34 | 2,38 | 2,06 | 2,13 | 2,32 | 2,12 | 2,34 | 2,28 | 2,37 | 2,34 | 2,26 | 2,24 |
| 5 | 1,90 | 1,63 | 1,69 | 1,53 | 1,63 | 1,68 | 1,74 | 1,55 | 1,62 | 1,72 | 1,52 | 1,70 | 1,72 | 1,71 | 1,70 | 1,75 | 1,73 |
| 6 | 1,69 | 1,67 | 1,64 | 1,72 | 1,69 | 1,76 | 1,75 | 1,75 | 1,75 | 1,76 | 1,47 | 1,89 | 1,78 | 1,79 | 1,71 | 1,95 | 1,86 |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 1,09 | 1,35 | 1,39 | 1,26 | 1,29 | 1,25 | 1,29 | 1,31 | 1,36 | 1,44 | 1,22 | 1,43 | 1,38 | 1,28 | 1,25 | 1,51 | 1,47 |
| 9 | 1,41 | 1,00 | 1,03 | 0,93 | 0,96 | 0,94 | 0,97 | 1,00 | 1,04 | 1,09 | 0,86 | 1,10 | 1,05 | 0,97 | 0,93 | 1,20 | 1,15 |
| 1' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3' | 6,14 | 6,15 | 6,30 | 6,19 | 6,23 | 6,10 | 6,24 | 6,00 | 6,17 | 6,24 | 6,13 | 6,36 | 6,32 | 6,13 | 6,20 | 6,20 | 6,28 |
| 4' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5' | 6,27 | 6,44 | 6,46 | 6,41 | 6,49 | 6,35 | 6,37 | 6,43 | 6,38 | 6,53 | 6,29 | 6,58 | 6,58 | 6,38 | 6,33 | 6,63 | 6,49 |
| 6' | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1'' | 2,42 | 2,37 | 2,41 | 2,31 | 2,44 | 2,43 | 2,47 | 2,38 | 2,39 | 2,46 | 2,24 | 2,48 | 2,53 | 2,46 | 2,43 | 2,58 | 2,50 |
| 2'' | 1,55 | 1,47 | 1,47 | 1,39 | 1,45 | 1,49 | 1,49 | 1,35 | 1,36 | 1,56 | 1,30 | 1,56 | 1,54 | 1,52 | 1,45 | 1,55 | 1,47 |
| 3'' | 1,29 | 1,25 | 1,26 | 1,16 | 1,06 | 1,26 | 1,27 | 1,17 | 1,19 | 1,34 | 1,09 | 1,33 | 1,15 | 1,29 | 1,23 | 1,37 | 1,30 |
| 4'' | 1,29 | 1,34 | 1,35 | 1,25 | 1,22 | 1,35 | 1,36 | 1,24 | 1,26 | 1,43 | 1,18 | 1,42 | 1,31 | 1,38 | 1,32 | 1,44 | 1,37 |
| 5'' | 0,87 | 0,94 | 0,94 | 0,83 | 0,80 | 0,86 | 0,86 | 0,88 | 0,90 | 1,03 | 0,77 | 1,00 | 0,89 | 0,89 | 0,82 | 1,08 | 1,01 |
| 2'-OH | 4,87 | 3,89 | 4,37 | 3,82 | 4,25 | 3,80 | 4,27 | 4,06 | 4,53 | 3,98 | 4,20 | 3,99 | 4,34 | 3,83 | 4,23 | 4,26 | 4,64 |

Comparativo dos deslocamentos químicos do CBN obtidos nos diferentes níveis de teoria para RMN de ^1H em CDCl_3 .

| CBN | | TMS | | | | | | | | Dioxano | | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| # | Exp. | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | G8 | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 8,16 | 8,76 | 8,76 | 8,93 | 8,95 | 8,94 | 8,97 | 8,42 | 8,42 | 8,59 | 8,59 | 8,76 | 8,78 | 8,77 | 8,80 | 8,25 | 8,25 | |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-Me | 2,38 | 2,41 | 2,42 | 2,56 | 2,61 | 2,65 | 2,69 | 2,36 | 2,39 | 2,24 | 2,25 | 2,39 | 2,44 | 2,48 | 2,52 | 2,19 | 2,22 | |
| 4 | 7,07 | 7,23 | 7,26 | 7,52 | 7,64 | 7,53 | 7,64 | 7,09 | 7,18 | 7,06 | 7,09 | 7,35 | 7,47 | 7,36 | 7,47 | 6,92 | 7,01 | |
| 5 | 7,14 | 7,23 | 7,26 | 7,53 | 7,67 | 7,57 | 7,69 | 7,08 | 7,20 | 7,06 | 7,09 | 7,36 | 7,50 | 7,40 | 7,52 | 6,91 | 7,03 | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 1,60 | 1,44 | 1,45 | 1,55 | 1,59 | 1,67 | 1,71 | 1,40 | 1,29 | 1,27 | 1,28 | 1,38 | 1,42 | 1,50 | 1,54 | 1,23 | 1,12 | |
| 9 | 1,60 | 1,65 | 1,66 | 1,76 | 1,81 | 1,87 | 1,90 | 1,65 | 1,81 | 1,48 | 1,49 | 1,59 | 1,64 | 1,70 | 1,73 | 1,48 | 1,64 | |
| 1' | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2' | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3' | 6,29 | 6,05 | 6,11 | 6,35 | 6,62 | 6,35 | 6,52 | 6,01 | 6,21 | 5,88 | 5,94 | 6,18 | 6,45 | 6,18 | 6,35 | 5,84 | 6,04 | |
| 4' | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5' | 6,44 | 6,54 | 6,55 | 6,80 | 6,85 | 6,77 | 6,81 | 6,51 | 6,55 | 6,37 | 6,38 | 6,63 | 6,68 | 6,60 | 6,64 | 6,34 | 6,38 | |
| 6' | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1'' | 2,50 | 2,35 | 2,36 | 2,55 | 2,62 | 2,71 | 2,76 | 2,34 | 2,51 | 2,18 | 2,19 | 2,38 | 2,45 | 2,54 | 2,59 | 2,17 | 2,34 | |
| 2'' | 1,63 | 1,51 | 1,51 | 1,64 | 1,64 | 1,83 | 1,83 | 1,42 | 1,38 | 1,34 | 1,34 | 1,47 | 1,47 | 1,66 | 1,66 | 1,25 | 1,21 | |
| 3'' | 1,32 | 1,45 | 1,45 | 1,58 | 1,61 | 1,79 | 1,81 | 1,42 | 1,44 | 1,28 | 1,28 | 1,41 | 1,44 | 1,62 | 1,64 | 1,25 | 1,27 | |
| 4'' | 1,32 | 1,48 | 1,48 | 1,60 | 1,62 | 1,81 | 1,82 | 1,43 | 1,45 | 1,31 | 1,31 | 1,43 | 1,45 | 1,64 | 1,65 | 1,26 | 1,28 | |
| 5'' | 0,89 | 0,98 | 0,98 | 1,08 | 1,08 | 1,21 | 1,21 | 0,95 | 0,93 | 0,81 | 0,81 | 0,91 | 0,91 | 1,04 | 1,04 | 0,78 | 0,76 | |
| 2'-OH | 5,13 | 4,11 | 4,23 | 4,28 | 4,86 | 4,32 | 4,89 | 4,34 | 4,75 | 3,94 | 4,06 | 4,11 | 4,69 | 4,15 | 4,72 | 4,17 | 4,58 | |

Comparativo dos deslocamentos químicos dos melhores níveis de teoria para o CBD versus Método HF correspondente.

| CBD | | ¹ H TMS | | ¹ H Dioxano | | CBD | | ¹³ C TMS | | ¹³ C Dioxano | |
|-------|------|--------------------|------|------------------------|-------|-------|-------|---------------------|--------|-------------------------|--------|
| #H | Exp. | G7 | G7* | G7 | G7* | #C | Exp | G5 | G5* | G5 | G5* |
| 1 | 3,90 | 3,84 | 6,23 | 3,99 | 3,82 | 1 | 37,50 | 47,56 | 34,85 | 43,91 | 40,11 |
| 2 | 5,57 | 5,64 | 8,16 | 5,79 | 5,74 | 2 | 127,3 | 131,31 | 137,45 | 127,66 | 142,70 |
| 3 | | | | | | 3 | 134,2 | 145,39 | 149,09 | 141,74 | 154,35 |
| 4 | 2,21 | 2,15 | 4,63 | 2,30 | 2,21 | 4 | 30,7 | 35,91 | 29,37 | 32,26 | 34,63 |
| 5 | 1,84 | 1,77 | 3,67 | 1,92 | 1,25 | 5 | 31,7 | 28,53 | 23,07 | 24,88 | 28,33 |
| 6 | 2,40 | 2,70 | 4,69 | 2,85 | 2,27 | 6 | 46,40 | 55,28 | 43,91 | 51,63 | 49,17 |
| 7 | 1,87 | 1,82 | 3,13 | 1,97 | 0,72 | 7 | 23,7 | 25,81 | 23,10 | 22,16 | 28,36 |
| 8 | | | | | | 8 | 150,3 | 166,80 | 165,73 | 163,15 | 170,99 |
| 9 (E) | 4,64 | 5,08 | 6,92 | 5,23 | 4,51 | 9 (E) | 110,5 | 114,25 | 117,49 | 110,60 | 122,74 |
| 9 (Z) | 4,54 | 4,95 | 6,10 | 5,10 | 3,69 | 9 (Z) | | | | | |
| 10 | 1,66 | 1,39 | 2,79 | 1,54 | 0,37 | 10 | 19,5 | 22,88 | 20,03 | 19,23 | 25,29 |
| 1' | | | | | | 1' | 115,9 | 115,88 | 113,75 | 112,23 | 119,00 |
| 2' | | | | | | 2' | 157,5 | 161,69 | 168,06 | 158,04 | 173,31 |
| 3' | 6,26 | 6,21 | 7,20 | 6,36 | 4,78 | 3' | 108,3 | 111,38 | 114,47 | 107,73 | 119,72 |
| 4' | | | | | | 4' | 142,7 | 147,42 | 157,38 | 143,77 | 162,64 |
| 5' | 6,16 | 6,45 | 7,94 | 6,60 | 5,52 | 5' | 108,3 | 114,24 | 115,80 | 110,59 | 121,05 |
| 6' | | | | | | 6' | 150,3 | 160,43 | 165,75 | 156,78 | 171,01 |
| 1'' | 2,43 | 2,36 | 4,58 | 2,51 | 2,16 | 1'' | 36,6 | 39,97 | 30,76 | 36,32 | 36,02 |
| 2'' | 1,55 | 1,45 | 3,87 | 1,60 | 1,45 | 2'' | 32 | 38,04 | 30,52 | 34,39 | 35,78 |
| 3'' | 1,29 | 1,11 | 3,23 | 1,26 | 0,81 | 3'' | 32,6 | 35,14 | 26,83 | 31,49 | 32,08 |
| 4'' | 1,29 | 1,28 | 3,28 | 1,43 | 0,86 | 4'' | 23,6 | 26,99 | 22,06 | 23,34 | 27,31 |
| 5'' | 0,88 | 0,90 | 2,37 | 1,05 | -0,04 | 5'' | 14,4 | 15,31 | 15,42 | 11,66 | 20,67 |
| 2'-OH | 5,99 | 5,38 | 8,12 | 5,53 | 5,70 | 2'-OH | | | | | |
| 6'-OH | 5,02 | 5,04 | 5,57 | 5,19 | 3,16 | 6'-OH | | | | | |

Comparativo dos deslocamentos químicos dos melhores níveis de teoria para o Δ^9 THC versus Método HF correspondente.

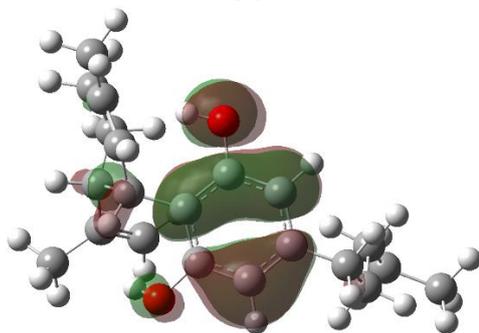
| D9THC | | ¹ H TMS | | ¹ H Dioxano | | D9THC | | ¹³ C TMS | | ¹³ C Dioxano | |
|-------|------|--------------------|------|------------------------|------|-------|-------|---------------------|--------|-------------------------|--------|
| #H | Exp. | G5 | G5* | G5 | G5* | #C | Exp | G6 | G6* | G6 | G6* |
| 1 | 3,20 | 3,48 | 2,96 | 3,51 | 3,37 | 1 | 33,6 | 40,51 | 30,03 | 35,55 | 33,93 |
| 2 | 6,31 | 6,81 | 6,61 | 6,84 | 7,02 | 2 | 123,7 | 129,19 | 134,33 | 124,23 | 138,22 |
| 3 | | | | | | 3 | 134,3 | 144,19 | 145,09 | 139,23 | 148,99 |
| 3-Me | 1,68 | 1,72 | 1,69 | 1,75 | 2,10 | 3-Me | 23,4 | 25,76 | 23,10 | 20,80 | 26,99 |
| 4 | 2,16 | 2,34 | 1,90 | 2,37 | 2,31 | 4 | 31,2 | 36,95 | 29,97 | 31,99 | 33,86 |
| 5 | 1,90 | 1,68 | 1,43 | 1,71 | 1,84 | 5 | 25 | 30,02 | 24,26 | 25,06 | 28,15 |
| 6 | 1,69 | 1,76 | 1,46 | 1,79 | 1,87 | 6 | 45,8 | 51,13 | 43,20 | 46,17 | 47,10 |
| 7 | | | | | | 7 | 76,7 | 84,90 | 71,83 | 79,94 | 75,73 |
| 8 | 1,09 | 0,94 | 0,93 | 0,97 | 1,34 | 8 | 19,3 | 18,64 | 18,77 | 13,68 | 22,67 |
| 9 | 1,41 | 1,25 | 1,27 | 1,28 | 1,68 | 9 | 27,6 | 28,16 | 27,33 | 23,20 | 31,22 |
| 1' | | | | | | 1' | 110,8 | 110,81 | 112,07 | 105,85 | 115,96 |
| 2' | | | | | | 2' | 154,7 | 159,68 | 165,00 | 154,72 | 168,89 |
| 3' | 6,14 | 6,10 | 6,23 | 6,13 | 6,64 | 3' | 107,5 | 108,75 | 109,43 | 103,79 | 113,33 |
| 4' | | | | | | 4' | 142,8 | 147,39 | 157,91 | 142,43 | 161,81 |
| 5' | 6,27 | 6,35 | 6,54 | 6,38 | 6,95 | 5' | 110,1 | 110,98 | 113,04 | 106,02 | 116,94 |
| 6' | | | | | | 6' | 154,2 | 159,50 | 165,93 | 154,54 | 169,82 |
| 1'' | 2,42 | 2,43 | 2,23 | 2,46 | 2,64 | 1'' | 35,5 | 42,67 | 35,25 | 37,71 | 39,14 |
| 2'' | 1,55 | 1,49 | 1,25 | 1,52 | 1,66 | 2'' | 30,6 | 39,52 | 33,85 | 34,56 | 37,75 |
| 3'' | 1,29 | 1,26 | 1,01 | 1,29 | 1,42 | 3'' | 31,5 | 37,49 | 31,45 | 32,53 | 35,34 |
| 4'' | 1,29 | 1,35 | 1,10 | 1,38 | 1,51 | 4'' | 22,5 | 28,78 | 24,65 | 23,82 | 28,55 |
| 5'' | 0,87 | 0,86 | 0,86 | 0,89 | 1,27 | 5'' | 14 | 15,18 | 15,32 | 10,22 | 19,22 |
| 2'-OH | 4,87 | 3,80 | 3,98 | 3,83 | 4,39 | 2'-OH | | | | | |

Comparativo dos deslocamentos químicos dos melhores níveis de teoria para o CBN versus Método HF correspondente.

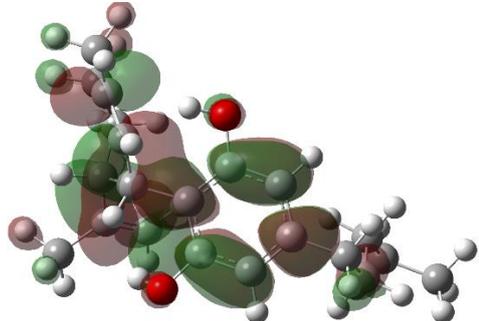
| CBN | | ¹ H TMS | | ¹ H Dioxano | | CBN | | ¹³ C TMS | | ¹³ C Dioxano | |
|-------|------|--------------------|------|------------------------|------|-------|-------|---------------------|--------|-------------------------|--------|
| #H | Exp. | G2 | G2* | G2 | G2* | #C | Exp | G6 | G6* | G6 | G6* |
| 1 | | | | | | 1 | 108,7 | 131,77 | 137,72 | 127,23 | 141,61 |
| 2 | 8,16 | 8,76 | 8,95 | 8,59 | 8,24 | 2 | 126,3 | 129,61 | 133,75 | 125,07 | 137,65 |
| 3 | | | | | | 3 | 136,9 | 141,87 | 145,80 | 137,33 | 149,70 |
| 3-Me | 2,38 | 2,42 | 2,55 | 2,25 | 1,84 | 3-Me | 21,5 | 23,27 | 20,37 | 18,73 | 24,27 |
| 4 | 7,07 | 7,26 | 7,56 | 7,09 | 6,85 | 4 | 127,6 | 129,97 | 132,90 | 125,43 | 136,79 |
| 5 | 7,14 | 7,26 | 7,58 | 7,09 | 6,88 | 5 | 122,6 | 125,22 | 130,65 | 120,68 | 134,54 |
| 6 | | | | | | 6 | 136,9 | 139,74 | 143,22 | 135,20 | 147,12 |
| 7 | | | | | | 7 | 77,5 | 86,21 | 72,10 | 81,67 | 76,00 |
| 8 | 1,60 | 1,45 | 1,45 | 1,28 | 0,74 | 8 | 27,1 | 27,51 | 26,60 | 22,97 | 30,49 |
| 9 | 1,60 | 1,66 | 1,72 | 1,49 | 1,01 | 9 | 27,1 | 27,64 | 26,86 | 23,10 | 30,76 |
| 1' | | | | | | 1' | 110,8 | 111,72 | 111,00 | 107,18 | 114,90 |
| 2' | | | | | | 2' | 154,7 | 158,93 | 163,65 | 154,39 | 167,54 |
| 3' | 6,29 | 6,11 | 6,49 | 5,94 | 5,78 | 3' | 109,8 | 110,53 | 109,79 | 105,99 | 113,68 |
| 4' | | | | | | 4' | 144,5 | 149,74 | 160,51 | 145,20 | 164,41 |
| 5' | 6,44 | 6,55 | 6,80 | 6,38 | 6,09 | 5' | 110,8 | 112,38 | 113,75 | 107,84 | 117,64 |
| 6' | | | | | | 6' | 153 | 159,87 | 166,51 | 155,33 | 170,41 |
| 1'' | 2,5 | 2,36 | 2,33 | 2,19 | 1,62 | 1'' | 35,6 | 42,54 | 34,77 | 38,00 | 38,67 |
| 2'' | 1,63 | 1,51 | 1,32 | 1,34 | 0,62 | 2'' | 30,4 | 39,28 | 33,24 | 34,74 | 37,13 |
| 3'' | 1,32 | 1,45 | 1,28 | 1,28 | 0,57 | 3'' | 31,5 | 37,41 | 31,05 | 32,87 | 34,94 |
| 4'' | 1,32 | 1,48 | 1,31 | 1,31 | 0,60 | 4'' | 22,5 | 27,25 | 22,97 | 22,71 | 26,87 |
| 5'' | 0,89 | 0,98 | 0,98 | 0,81 | 0,27 | 5'' | 14,00 | 14,71 | 14,66 | 10,17 | 18,56 |
| 2'-OH | 5,13 | 4,23 | 5,06 | 4,06 | 4,35 | 2'-OH | | | | | |

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBD_3

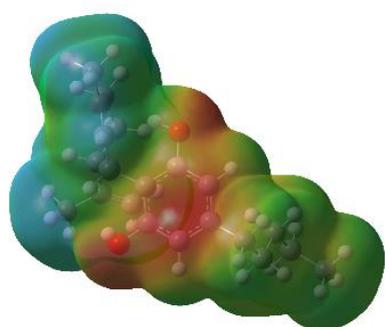
G5



G5_CBD_3_HOMO

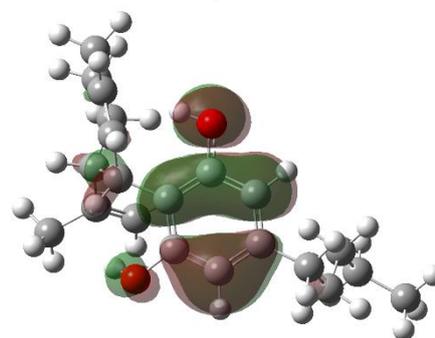


G5_CBD_3_LUMO

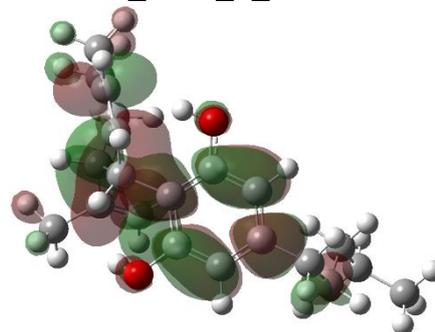


G5_CBD_3_MPE

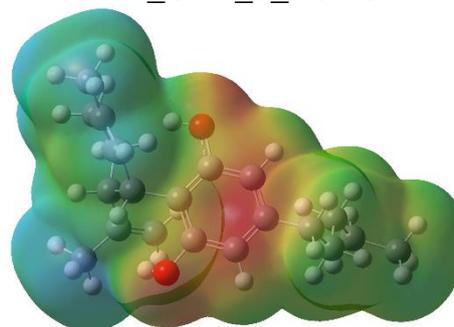
G7



G7_CBD_3_LUMO



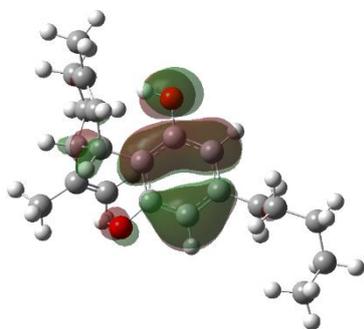
G7_CBD_3_LUMO



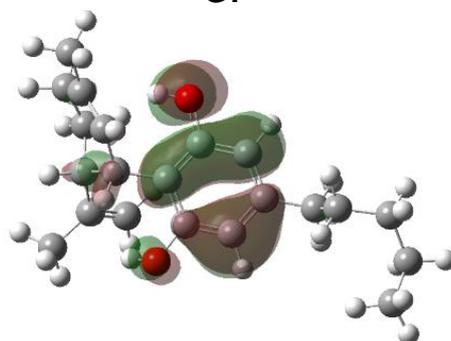
G7_CBD_3_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBD_09

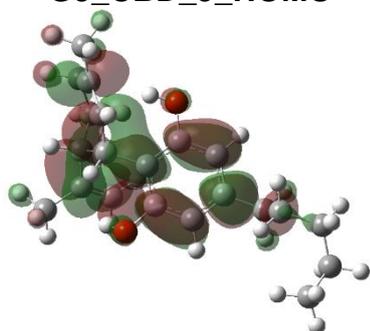
G5



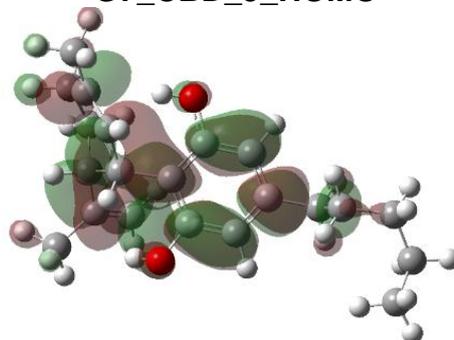
G7



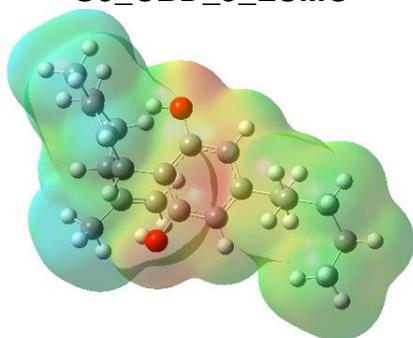
G5_CBD_9_HOMO



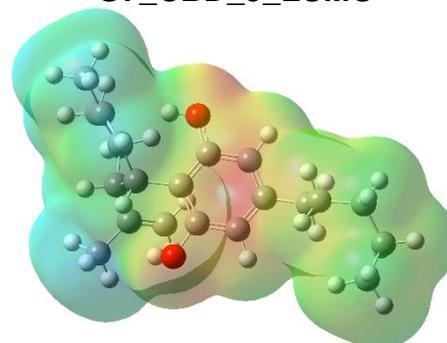
G7_CBD_9_HOMO



G5_CBD_9_LUMO



G7_CBD_9_LUMO

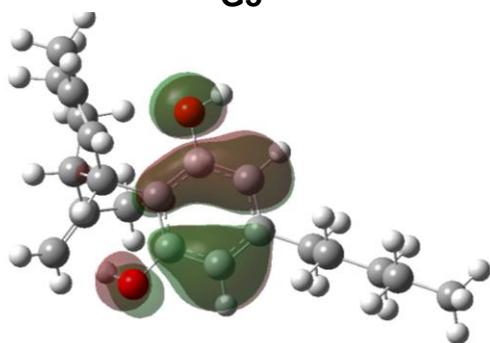


G5_CBD_9_MPE

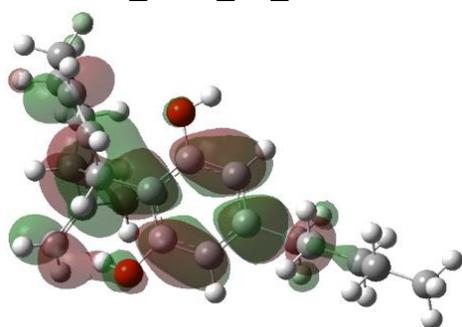
G7_CBD_9_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBD_13.

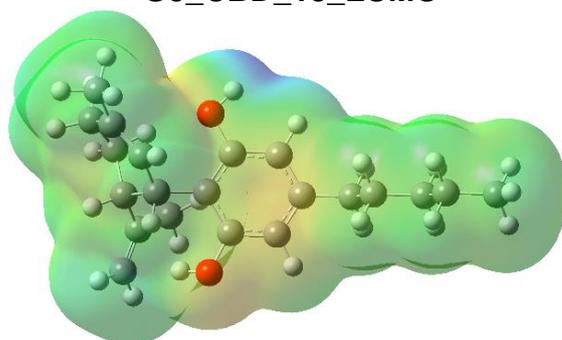
G5



G5_CBD_13_HOMO

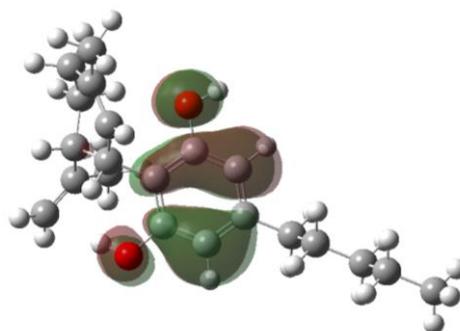


G5_CBD_13_LUMO

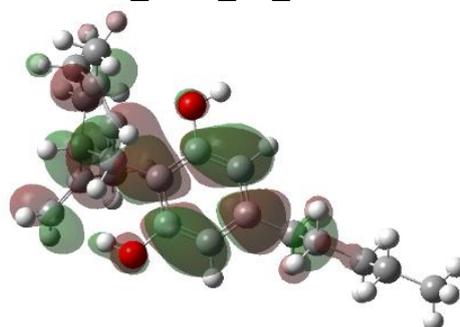


G5_CBD_13_MPE

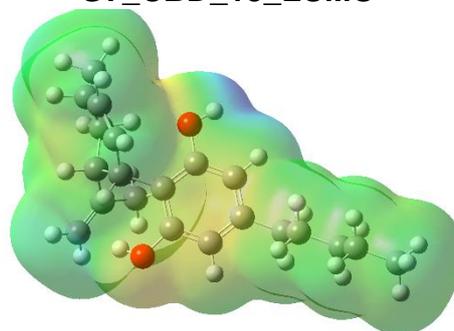
G7



G7_CBD_13_HOMO



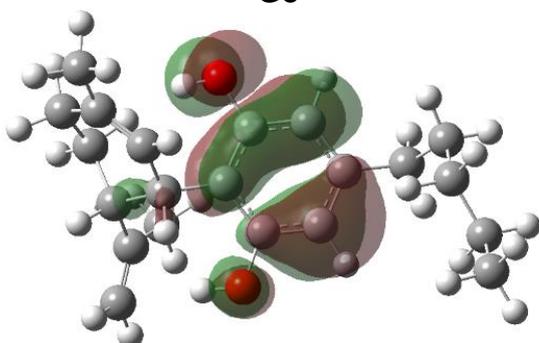
G7_CBD_13_LUMO



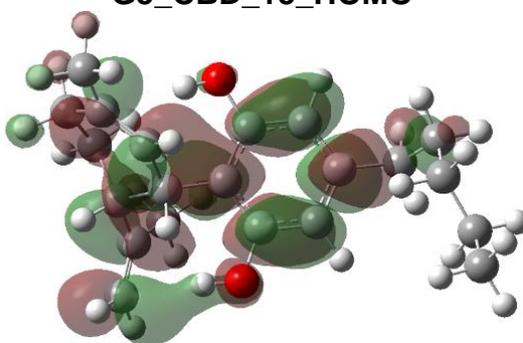
G7_CBD_13_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBD_15.

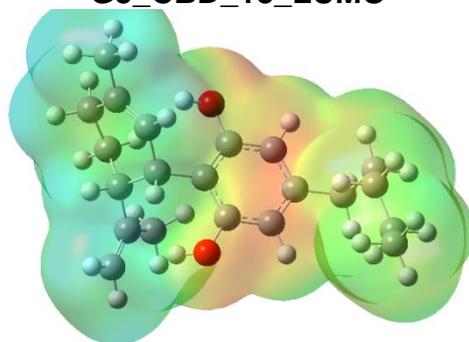
G5



G5_CBD_15_HOMO

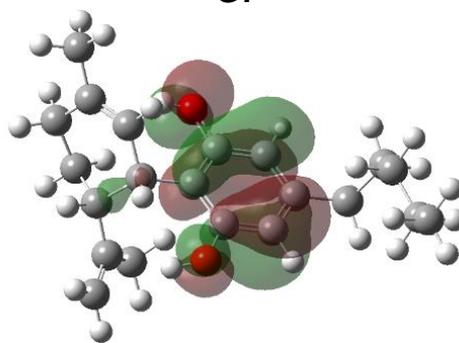


G5_CBD_15_LUMO

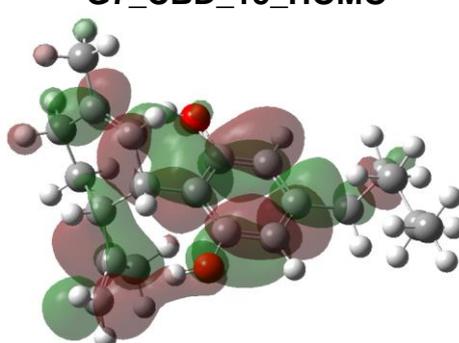


G5_CBD_15_MPE

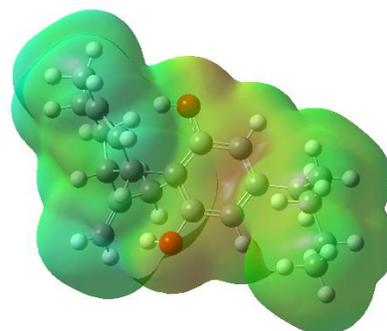
G7



G7_CBD_15_HOMO



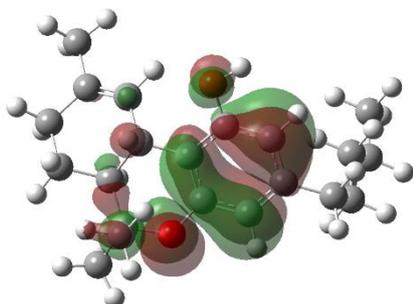
G7_CBD_15_LUMO



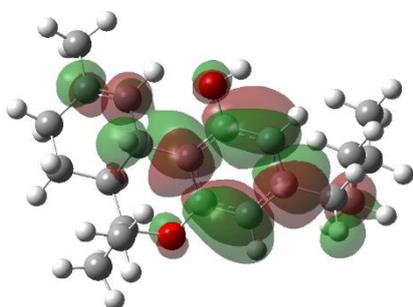
G7_CBD_15_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero D9THC_03

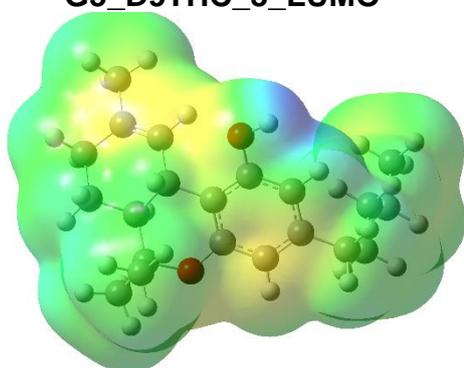
G5



G5_D9THC_3_HOMO

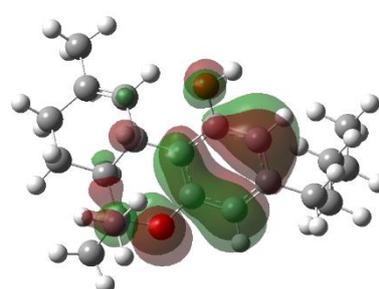


G5_D9THC_3_LUMO

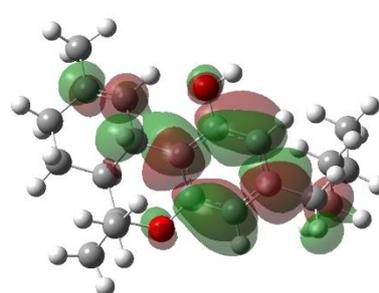


G5_D9THC_3_MPE

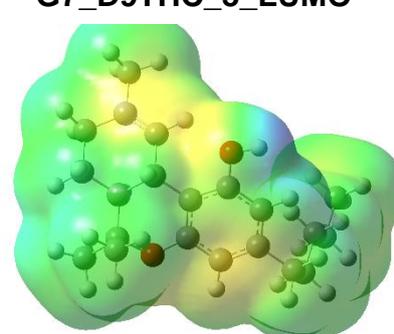
G6



G7_D9THC_3_HOMO



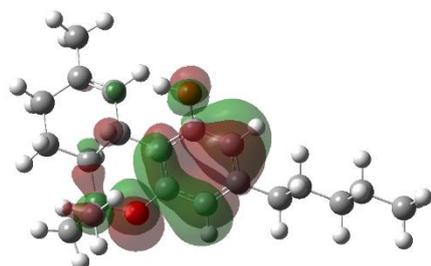
G7_D9THC_3_LUMO



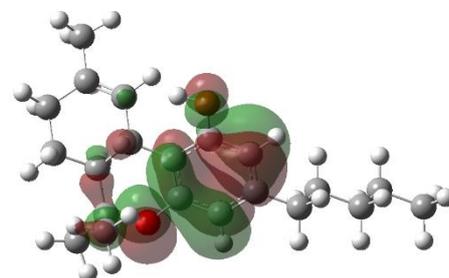
G7_D9THC_3_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confômero D9THC_04

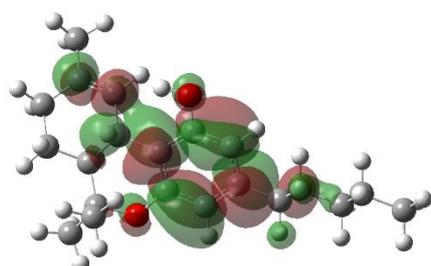
G5



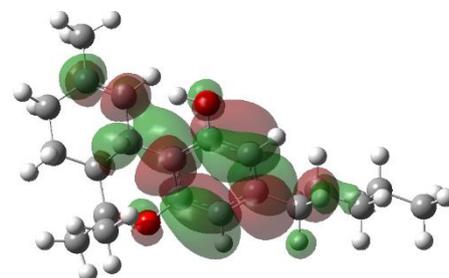
G6



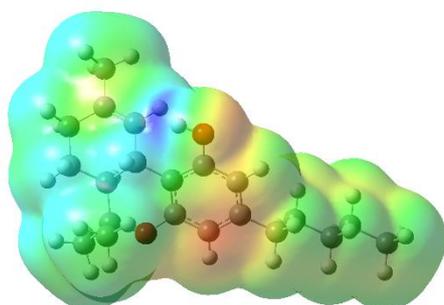
G5_D9THC_4_HOMO



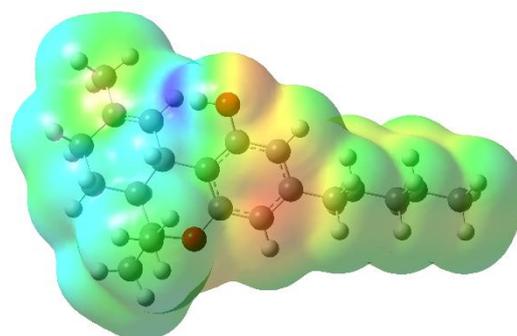
G7_D9THC_4_HOMO



G5_D9THC_4_LUMO



G7_D9THC_4_LUMO



G5_D9THC_4_MPE

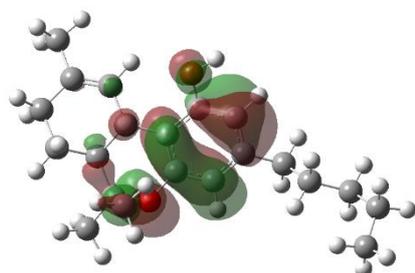


G7_D9THC_4_MPE

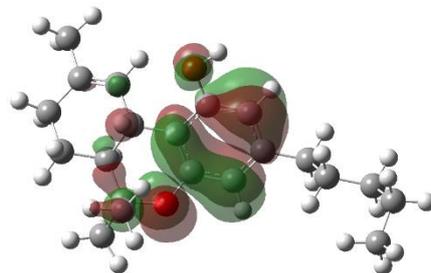


Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero D9THC_12.

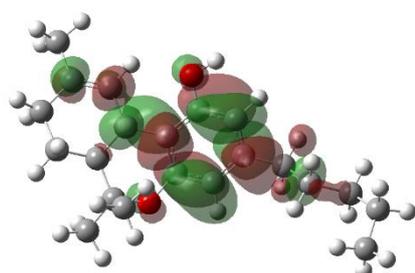
G5



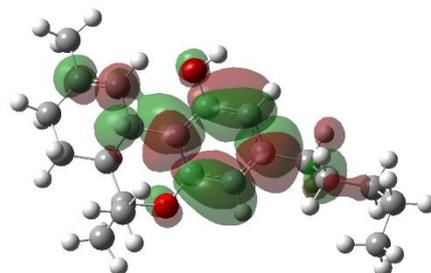
G6



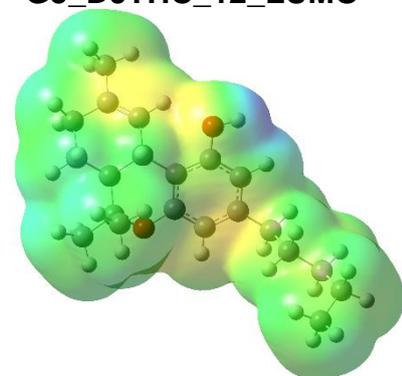
G5_D9THC_12_HOMO



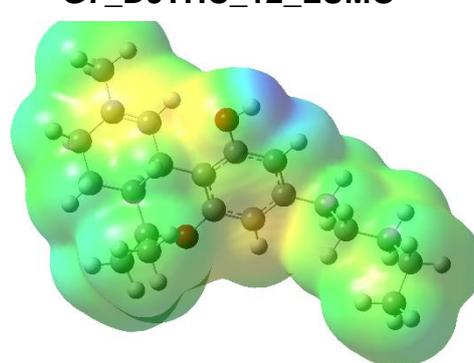
G7_D9THC_12_HOMO



G5_D9THC_12_LUMO



G7_D9THC_12_LUMO

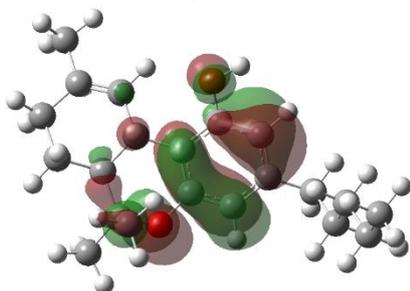


G5_D9THC_12_MPE

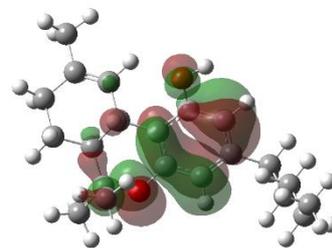
G7_D9THC_12_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero D9THC_14

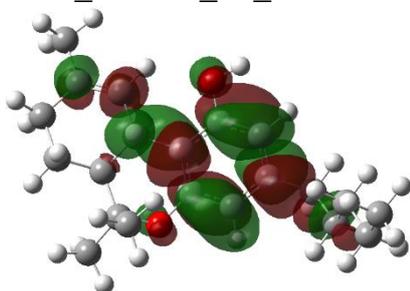
G5



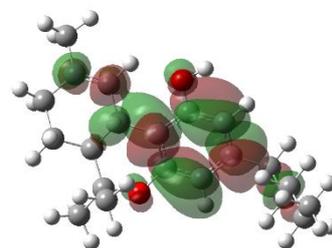
G6



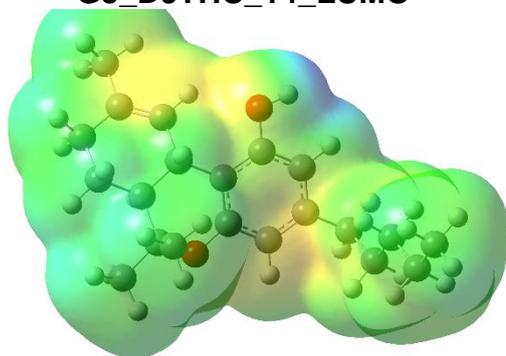
G5_D9THC_14_HOMO



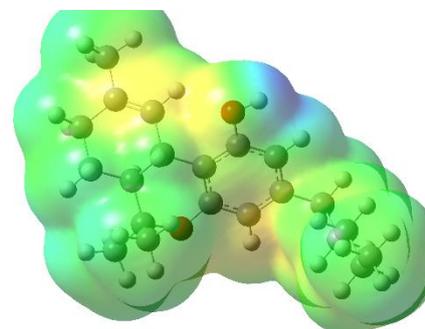
G7_D9THC_14_HOMO



G5_D9THC_14_LUMO



G7_D9THC_14_LUMO

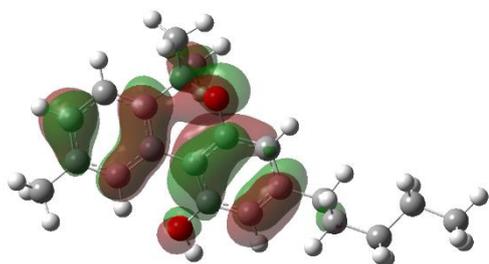


G5_D9THC_14_MPE

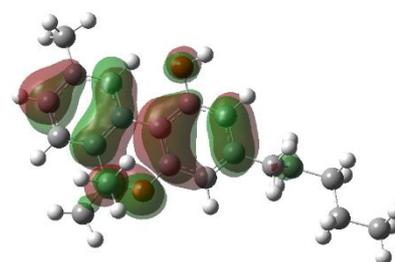
G7_D9THC_14_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBN_02

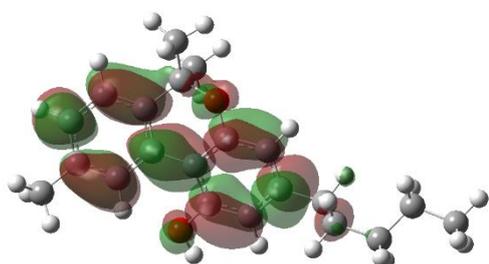
G2



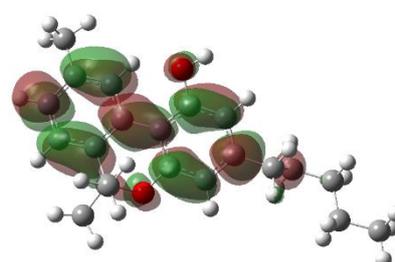
G6



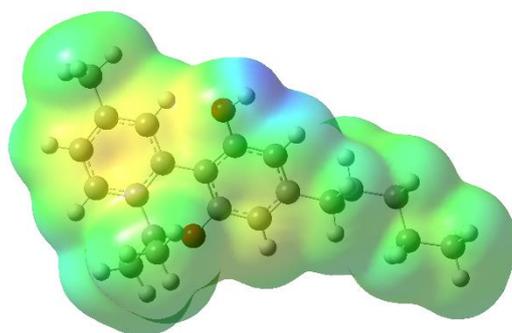
G2_CBN_2_HOMO



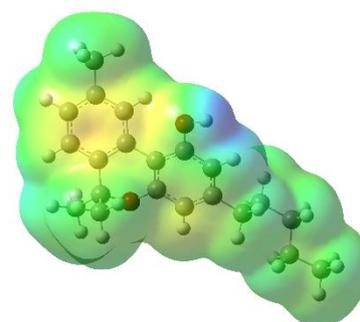
G6_CBN_2_HOMO



G2_CBN_2_LUMO



G6_CBN_2_LUMO

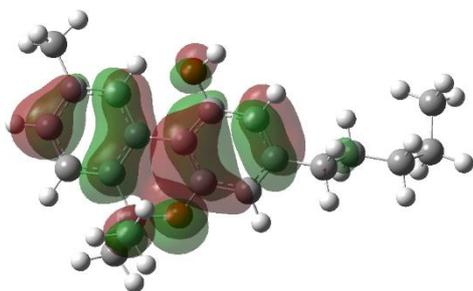


G2_CBN_2_MPE

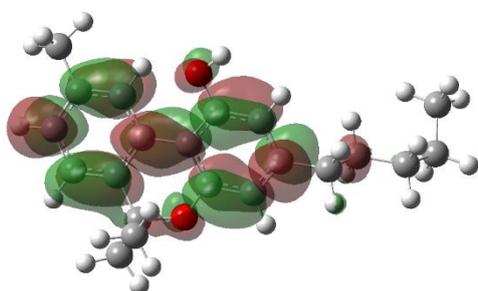
G6_CBN_2_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBN_03

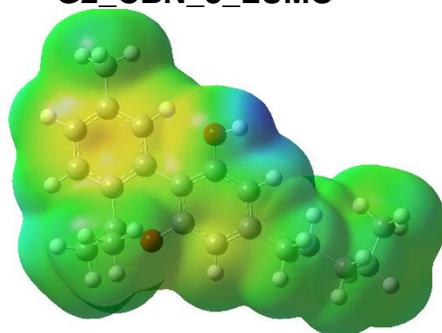
G2



G2_CBN_3_HOMO

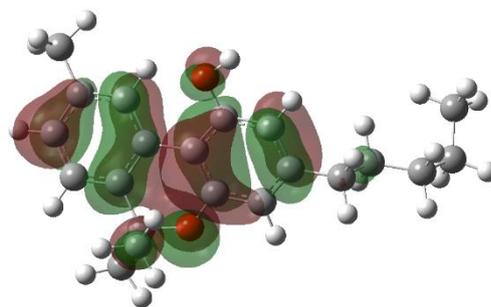


G2_CBN_3_LUMO

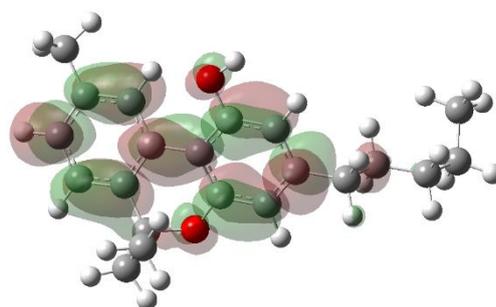


G2_CBN_3_MPE

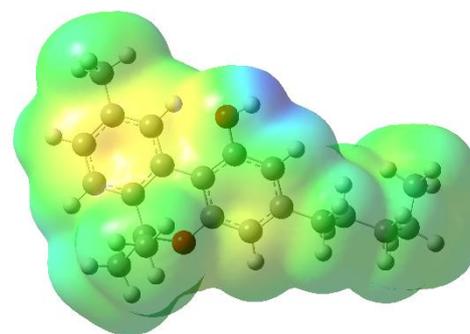
G6



G6_CBN_3_HOMO



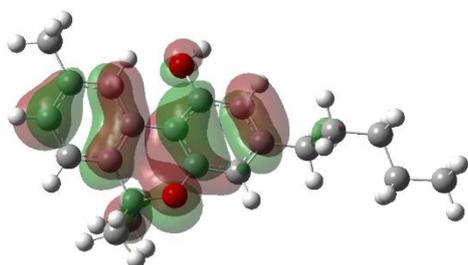
G6_CBN_3_LUMO



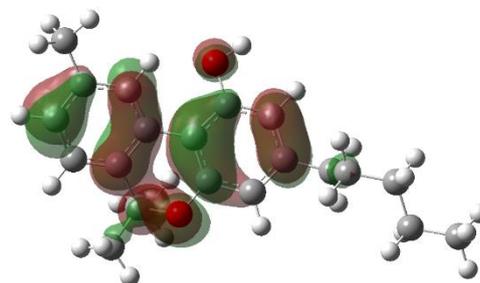
G6_CBN_3_MPE

Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBN_12

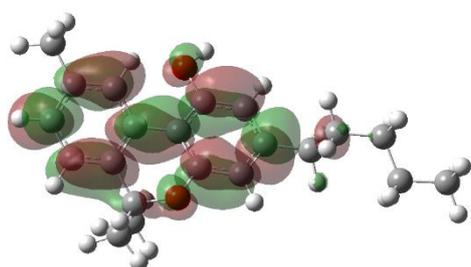
G2



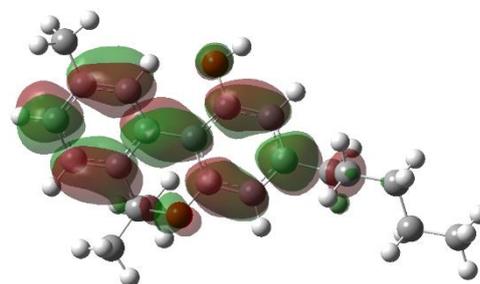
G6



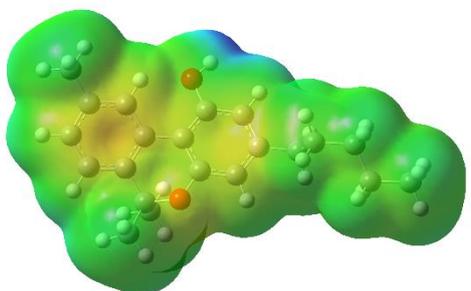
G2_CBN_12_HOMO



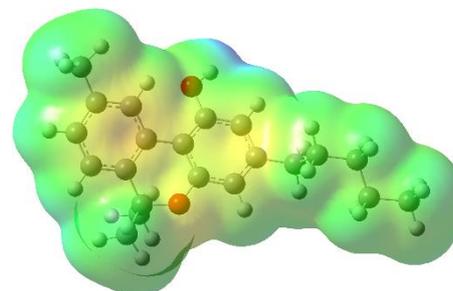
G6_CBN_12_HOMO



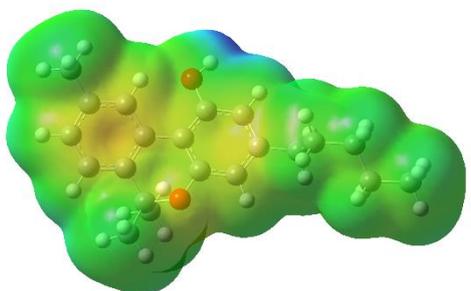
G2_CBN_12_LUMO



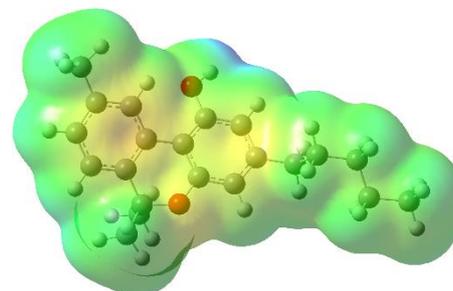
G6_CBN_12_LUMO



G2_CBN_12_MPE

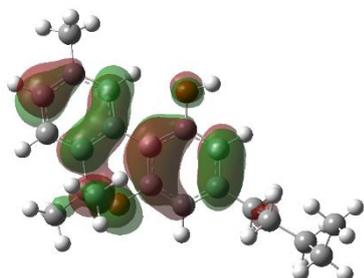


G6_CBN_12_MPE

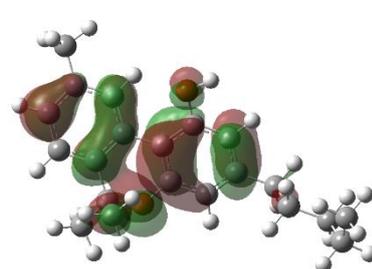


Representação dos orbitais HOMO, LUMO e do MPE do confôrmero CBN_15

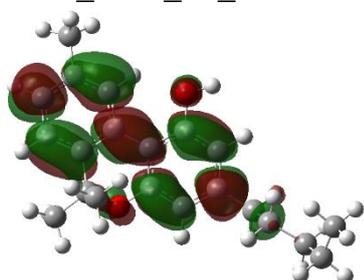
G2



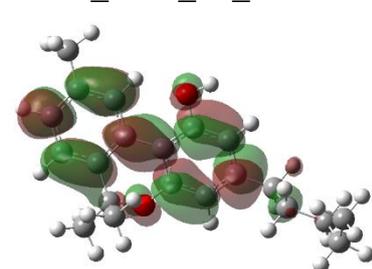
G6



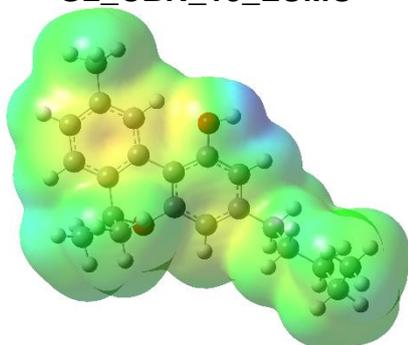
G2_CBN_15_HOMO



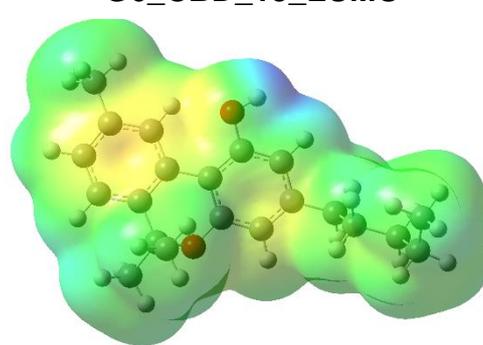
G6_CBN_15_HOMO



G2_CBN_15_LUMO



G6_CBD_15_LUMO



G2_CBN_15_MPE

G6_CBN_15_MPE

