



Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Departamento de Química  
Programa de Pós Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

**Estudo da Computação de Descritores de Reatividade de um Sistema Polipeptídico Usando Hamiltonianos Semi-empíricos**

Igor Barden Grillo

Orientador: Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

*João Pessoa*

*-Fevereiro de 2019-*



Universidade Federal da Paraíba  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Departamento de Química  
Programa de Pós Graduação em Química

Dissertação de Mestrado

**Estudo da Computação de Descritores de Reatividade de um Sistema Polipeptídico Usando Hamiltonianos Semi-empíricos**

Igor Barden Grillo

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

*João Pessoa*

*-Fevereiro de 2019-*

# Estudo da computação de descritores de reatividade de um sistema polipeptídico usando Hamiltonianos semi-empíricos.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Igor Barden Grillo e aprovada pela banca examinadora em 25 de fevereiro de 2019.



---

Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha  
Orientador/Presidente



---

Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana  
Examinador



---

Prof. Dr. Wagner de Mendonça Faustino  
Examinador

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

G859e Grillo, Igor Barden.

Estudo da Computação de Descritores de Reatividade de um  
Sistem Polipeptídico Usando Hamiltonianos  
Semi-empíricos / Igor Barden Grillo. - João Pessoa,  
2019.

71f. : il.

Orientação: Gerd Bruno da Rocha.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Descritores de Reatividade. 2. Métodos  
semi-empíricos. 3. Teoria do Funcional da Densidade. 4.  
Proteína. 5. TRP-cage. I. da Rocha, Gerd Bruno. II.  
Título.

UFPB/CCEN

*'Num passado remotíssimo, ele causou perturbações profundas num pequeno grupo aleatório de átomos que cruzavam o espaço vazio e estéril, fazendo com que se agrupassem das maneiras mais extraordinárias. Estes agrupamentos rapidamente aprenderam a se reproduzir (era essa uma das características mais extraordinárias deles) e acabaram causando perturbações muito sérias em todos os planetas onde foram parar. Foi assim que começou a vida no Universo.'* -  
Douglas Adams

---

## Agradecimentos

---

Agradeço primeiramente ao aumento global da entropia, que tornou tudo isso possível.

Meus agradecimentos posteriores serão direcionados a pessoas/instituições que foram fundamentais no período da produção do presente trabalho.

- Minha mãe, Niura Freitas Barden, e minha avó, Odette Freitas Barden, por apoiar na minha mudança.
- Meu orientador, Gerd Bruno da Rocha, por me guiar no processo do desenvolvimento das minhas ideias, recebendo me muito bem no seu grupo de pesquisa e na sua cidade.
- Júlio Carvalho Maia e sua mãe, Maria Carvalho, por ter me recebido na sua casa debilitado.
- Luiz Eduardo Gomes da Cruz, pela ajuda na adaptação a universidade, cidade e a oportunidade de parceria de moradia.
- Aos amigos que deixei no Rio Grande do Sul e aos que fiz na Paraíba, obrigado pela força.
- Aos criadores e mantenedores do GNU/Linux, Gabedit, Pymol, LaTeX, C++, Python, R, e GAMESS.
- Ao CNPq pela bolsa concedida.
- Ao projeto do Edital Biologia Computacional 51/2013, processo AUXPE1375/2014 da CAPES.
- Ao CENAPAD/SP pelos recursos computacionais utilizados.
- À FINEP

## Resumo

Descritores de Reatividade são quantidades obtidas teoricamente a partir da estrutura eletrônica de um sistema molecular, convenientes para o estudo preliminar de reações e/ou sua racionalização. Uma classe desses descritores, baseados em variáveis de resposta da densidade eletrônica, vem sendo empregada largamente para o estudo teórico de reações envolvendo moléculas comuns à química orgânica. Devido ao seu menor custo computacional, comparado com a simulação de uma reação inteira, esses descritores se tornam um alternativa atrativa para o estudo preliminar de macromoléculas com grande apelo no campo do desenvolvimento de drogas. Ainda assim, o custo computacional para obter essas quantidades usando métodos *ab-initio*/DFT ainda é muito grande para proteínas inteiras. O uso de métodos quânticos com maior nível de aproximações, como os semi-empíricos, pode ser uma via de obter essas informações de reatividade de forma prática. Esses métodos foram pouco explorados para essa questão específica, e, por isso, no presente estudo foi testada sua utilização realizando uma comparação dos descritores de reatividade da *Conceptual Density Functional Theory* entre um frequente protocolo de cálculo do DFT e Hamiltonianos Semi-empíricos de um polipeptídeo. Uma comparação sistemática foi conduzida explorando descritores de reatividade globais e locais bem estabelecidos para pequenas moléculas, usando diferentes métodos de aproximação e representação encontradas na literatura. Foi demonstrado que é possível usar Hamiltonianos semi-empíricos como método de estrutura eletrônica no cálculo dos descritores de reatividade para macromoléculas. O melhor desempenho foi obtido usando as energias e densidade dos orbitais de fronteira como aproximação combinados com a técnica de escalonamento linear de Orbitais Moleculares Localizados MOZYME.

**Palavras-chave:** Descritores de Reatividade; Métodos Semi-empíricos; Teoria da Densidade Funcional; Proteínas; TRP-cage.

## Abstract

Reactivity descriptors are theoretical quantities retrieved from the molecular electronic structure, convenient to preliminary reactions study and/or their rationalization. A class of these reactivity descriptors, based on the electronic density response variables, have been largely employed to the theoretical study of chemical reactions involving organic molecules. Due to the lower computational cost, compared to the entire reaction simulation, these descriptors become an attractive alternative to preliminary reactivity studies of macromolecules relevant to drug development. Still, the computational cost using ab-initio/DFT methods to calculate macromolecules make the calculations impractical. Approximated methods, such as semiempirical Hamiltonians, may be the way to turn these reactivity descriptors calculations possible. These methods are not well explored to get such quantities, and therefore in this study we propose the comparison of reactivity descriptors from Conceptual Density Functional Theory between an often used DFT calculation protocol and semiempirical Hamiltonians for a protein-like structure. A systematic comparison was conducted exploring well established global and local reactivity descriptors with different approximations and representation types found in literature which are successfully applied for small molecules. We showed that it is possible to use semiempirical Hamiltonians as electronic structure method to calculate reactivity descriptors for macromolecules. The best performance was achieved using frontier orbital energies and densities combined with the Localized Molecular Orbital scheme MOZYME.

**Keywords:** Reactivity Descriptors; Semiempirical methods; Density Functional Theory; TRP-cage.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Agradecimentos</b>                                     | <b>i</b>  |
| <b>1 Introdução</b>                                       | <b>1</b>  |
| 1.1 Objetivos . . . . .                                   | 3         |
| 1.1.1 Objetivo Geral . . . . .                            | 3         |
| 1.1.2 Objetivos específicos . . . . .                     | 3         |
| <b>2 Referencial Teórico</b>                              | <b>4</b>  |
| 2.1 Descritores de Reatividade . . . . .                  | 5         |
| 2.1.1 Descritores Globais . . . . .                       | 6         |
| 2.1.2 Descritores Locais . . . . .                        | 9         |
| <b>3 Metodologia</b>                                      | <b>14</b> |
| 3.1 Cálculos dos Descritores de Reatividade . . . . .     | 16        |
| 3.2 Comparações dos Descritores de Reatividade . . . . .  | 17        |
| <b>4 Resultados e Discussões</b>                          | <b>19</b> |
| 4.1 Descritores de Reatividade Global . . . . .           | 21        |
| 4.2 Descritores de Reatividade Local . . . . .            | 23        |
| 4.2.1 Representação Gráfica . . . . .                     | 23        |
| 4.2.2 Representação Condensada para Átomos . . . . .      | 30        |
| 4.3 Comparação entre Descritores de Reatividade . . . . . | 33        |
| 4.4 Discussões . . . . .                                  | 39        |
| <b>5 Conclusões</b>                                       | <b>42</b> |
| <b>6 Perspectivas</b>                                     | <b>44</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Referências Bibliográficas</b>              | <b>46</b> |
| <b>7 Apêndice</b>                              | <b>53</b> |
| 7.1 Descritores de Reatividade Local . . . . . | 53        |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.1 | Representação molecular da estrutura minimizada da TRP-cage A) Representação <i>cartoon</i> com os nomes dos resíduos B) Representação de <i>sticks</i> dos átomos com código de cores .   | 15 |
| 4.1 | Descritores de reatividade locais calculadas com B3LYP(AOC). Canto superior esquerdo: susceptibilidade a ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Canto superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui. . . . .     | 24 |
| 4.2 | Descritores de reatividade local Local calculada com B3LYP(DF). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Canto superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui. . . . . | 25 |
| 4.3 | Dureza Local obtida com B3LYP(DF). O grupo guanidínio da arginina-16 está circulado em azul e anel aromático da cadeia lateral do triptofano-6 está circulado em vermelho. .   | 26 |
| 4.4 | Descritores de reatividade local calculados com PM3(AOC). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Canto superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui. . . . .       | 27 |
| 4.5 | Descritores de reatividade local calculados com RM1-OML(AOC). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade a ataque eletrofílico; Cano superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui. . . . .     | 28 |
| 4.6 | Descritores locais calculados com RM1(DF). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Cano superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui. . . . .                       | 29 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 4.7  | Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade calculados com B3LYP(DF) e HSE(DF) . . . . .   | 34 |
| 4.8  | Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade global calculados com B3LYP(DF) e HSE(AK) . . . . .  | 34 |
| 4.9  | Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade local calculados com B3LYP(AOC) e HSE(AOC) . . . . .   | 35 |
| 4.10 | Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade local calculados com B3LYP(DF) e HSE(DF) . . . . .   | 36 |
| 4.11 | Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade local calculados com B3LYP(DF) e HSE(AOC) . . . . .  | 37 |
| 4.12 | Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade condensados calculados com B3LYP(DF) e HSE(DF) . . . . .   | 38 |
| 4.13 | Susceptibilidade ao ataque eletrofílico obtidos com B3LYP(DF) em comparação com as densidade dos orbitais moleculares obtidos com HSE, com e sem esquema de Orbitais Moleculares Localizados. . . . . | 40 |
| 7.1  | Descritores locais calculados com AM1(DF) . . . . .   | 54 |
| 7.2  | Descritores locais calculados com AM1(AOC) . . . . .  | 54 |
| 7.3  | Descritores locais calculados com AM1-OML(AOC) . . . . .  | 55 |
| 7.4  | Descritores locais calculados com RM1(AOC) . . . . .  | 55 |
| 7.5  | Descritores locais calculados com PM3(DF) . . . . .   | 56 |
| 7.6  | Descritores locais calculados com PM3-OML(AOC) . . . . .  | 56 |
| 7.7  | Descritores locais calculados com PM6(DF) . . . . .   | 57 |
| 7.8  | Descritores locais calculados com PM6(AOC) . . . . .  | 57 |
| 7.9  | Descritores locais calculados com PM6(AOC) . . . . .  | 58 |
| 7.10 | Descritores locais calculados com PM7(DF) . . . . .   | 58 |
| 7.11 | Descritores locais calculados com PM7(AOC) . . . . .  | 59 |
| 7.12 | Descritores locais calculados com PM7-OML(DF) . . . . .   | 59 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 3.1 | Definição matemática dos DR globais em cada aproximação utilizada no presente trabalho  | 16 |
| 3.2 | Definição matemática dos DRs locais em cada aproximação utilizada no presente trabalho  | 17 |
| 4.1 | Energia eletrônicas dos cálculos de estrutura eletrônica convergidos . . . . .  | 20 |
| 4.2 | Descritores de reatividade global obtidos através da aproximação de Koopmans . . . . .  | 21 |
| 4.3 | Descritores globais obtidos com a aproximação de diferenças finitas . . . . .   | 22 |
| 4.4 | Os dez átomos mais reativos para cada DR obtidos com B3LYP/3-21G. . . . .   | 31 |
| 4.5 | Os dez átomos mais reativos segundo a sua susceptibilidade ao ataque eletrofílico para os Hamiltonianos considerados. . . . . | 32 |
| 4.6 | Os dez átomos mais reativos segundo a sua susceptibilidade ao ataque nucleofílico para os Hamiltonianos considerados. . . . . | 33 |

# CAPÍTULO 1

---

Introdução

---

A área da modelagem molecular possui diversas ferramentas úteis para explorar problemas biológicos relevantes, de forma a mitigar desperdício de recursos em estratégias experimentais de tentativa e erro.<sup>[1]</sup> O Docking e a dinâmica molecular são exemplos de algumas dessas técnicas largamente utilizadas e com baixo custo computacional, em relação aos métodos quânticos, mas que negligenciam importantes contribuições advindos da estrutura eletrônica das moléculas, que por sua vez só podem ser tratados com métodos de Mecânica Quântica (MQ).<sup>[2]</sup>

Dentro desse contexto, Descritores de Reatividade (DRs) baseados em variáveis de resposta da densidade/energia eletrônica vem se mostrando uma alternativa para o estudo de sistemas biológicos nas últimas duas décadas.<sup>[3,4]</sup> Esses DRs são quantidades matematicamente bem definidas dentro da *Density Functional Theory* (DFT), e foram associadas a conceitos químicos de reatividade formando o que hoje se conhece como *Conceptual Density Functional Theory* (CDFT).<sup>[5]</sup>

Parr e colaboradores<sup>[6,7]</sup> geraram as primeiras contribuições para o CDFT, definindo métodos de cálculo, aproximações e interpretações para conceitos populares de reatividade como dureza e moleza química de Pearson, eletronegatividade, susceptibilidade de ataques eletrofílicos e nucleofílicos, e outros. OS DRs descrevem processos globais de transferências de carga,<sup>[8,9]</sup> polarizabilidade e interações eletrostáticas.<sup>[10,11]</sup> Também são utilizados para obter informações locais de reatividade, sendo aplicados em estudos de racionalização de reações,<sup>[12-14]</sup> QSAR<sup>[15,16]</sup> e regioselectividade.<sup>[17-20]</sup>

O CDFT é uma teoria que foi apresentada com sucesso para o estudo teórico de reações envolvendo moléculas comuns a química orgânica.<sup>[5]</sup> A aplicação para sistemas biológicos é mais incipiente e pode ser encontrada na literatura na forma de estudos de determinação de estados de protonação,<sup>[21-25]</sup> predição de posição de ligantes em proteínas<sup>[26,27]</sup> e regioselectividade de reações enzimáticas.<sup>[21,28,29]</sup>

Os DRs são uma forma de obter informações preliminares de reatividade, sendo utilizados de forma complementar a estudos de perfis energéticos de reações enzimáticas. Nesses trabalhos a estrutura eletrônica do sistema só é calculada para um fragmento, usando métodos híbridos de MQ/mecânica clássica.<sup>[24,25,30-32]</sup> Esses protocolos são necessários devido ao custo computacional inerente ao tamanho dos sistemas de interesse biológico.

Khandogin e colaboradores<sup>[26]</sup> testaram um conjunto de DRs para a caracterização química do sítio ativo de uma proteína usando o Hamiltoniano semi-empírico AM1, que por sua vez é um método quântico que introduz diversas aproximações no cálculo da estrutura eletrônica, tornando a computação muito mais rápida em relação a métodos *ab initio*/DFT. Fukushima e colaboradores<sup>[33]</sup> usaram o mesmo Hamiltoniano semi-empírico para mostrar, a partir de um conjunto de 112 proteínas, que os resíduos pertencentes ao sítio ativo co-localizam com os seus orbitais moleculares de fronteira.

Portanto, os Hamiltonianos semi-empíricos demonstram potencialidade para a obtenção de informações de reatividade, tendo como principal vantagem a computação de macromoléculas em tempo hábil. Atualmente há vários Hamiltonianos semi-empíricos disponíveis, métodos de escalonamento linear e DRs que ainda não foram explorados para biomoléculas ou mesmo sistemas similares. Nesse trabalho nós propomos uma comparação sistemática entre DRs obtidos com DFT e com os Hamilto-

nianos modernos mais utilizados para uma mini-proteína, com objetivo de indicar as aproximações e Hamiltonianos que retornam os DRs com maior semelhança a métodos convencionais.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo Geral

O principal objetivo desse trabalho é calcular descritores de reatividade para um sistema polipeptídico, similar a macromoléculas de interesse em problemas biológicos, afim de comparar os DRs obtidos com Hamiltonianos semi-empíricos e com o método de estrutura eletrônica mais comum para o cálculo dessas propriedades, que é a funcional do DFT B3LYP. Com isso se espera indicar as aproximações e os DRs que podem ser calculados semi-empírico, que permitiriam o cálculo de estruturas ainda maiores e em tempo hábil, de forma que representem qualitativamente/quantitativamente as mesmas informações de reatividade.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Calcular os descritores de reatividade para a mini-proteína TRP-cage, utilizando os Hamiltonianos semi-empíricos modernos mais utilizados, funcional do DFT B3LYP como método de estrutura eletrônica de referência.
- Realizar comparação numérica entre os dois tipos de métodos de estrutura eletrônica considerados, semi-empírico e DFT, dos descritores globais e locais disponíveis na literatura para os métodos aproximados e os de referência, utilizando tanto a aproximação por orbitais de fronteira quanto método de diferenças finitas, e representação dos descritores junto a estrutura com valores condensados ao átomos e com a representação volumétrica renderizada.

## CAPÍTULO 2

---

Referencial Teórico

---

## 2.1 Descritores de Reatividade

Generalização das características químicas com a estrutura molecular das substâncias é um tema central para os químicos.<sup>[34]</sup> Mesmo com formulação da Mecânica Quântica postulando que encontrando a solução da função de onda para um sistema todas as suas informações seriam conhecidas,<sup>[35]</sup> a aplicação da teoria para sistemas moleculares era extramente limitada nos meados do século XX. Com o estudo de interações entre dois sistemas moleculares e simulações de etapas de reação sendo impraticáveis, Mulliken definiu uma forma de estimar a eletronegatividade  $\chi$  de átomos usando potenciais de ionização (PI) e afinidade eletrônica (AE) (Equação 2.1) retirados de cálculos quânticos.<sup>[36]</sup> Essa quantidade foi muito útil para o entendimento e previsão de várias reações, baseado somente na estrutura eletrônica do substrato.<sup>[37]</sup>

$$\chi = \frac{E_{PI} + E_{AE}}{2} \quad (2.1)$$

Dentro do mesmo contexto, Fukui usou teoria da perturbação para estudar as principais origens na variação de energia quando dois sistemas interagem, no caso daqueles contendo elétrons pi.<sup>[38]</sup> Nesses estudos, Fukui encontrou que a sobreposição máxima dos orbitais de fronteira dos sistemas reagentes é a maior força que leva a quebra e formação de ligações, dando origem a teoria dos elétrons de fronteira.<sup>[39]</sup> A partir dessa nova teoria, índices de reatividade de super-deslocalizabilidade foram definidos, indicando os lugares onde há a maior tendência de a densidade eletrônica se deslocalizar quando o sistema for perturbado.<sup>[40]</sup>

Contemporâneo aos trabalhos do Fukui, Pearson criou a teoria dos ácidos e bases duros e moles para explicar a reatividade de ácidos e bases de Lewis, na qual ácidos moles tendem a reagir com bases moles e ácidos duros com bases duras.<sup>[41]</sup> Sendo os ácidos definidos como substâncias aceptoras de elétrons e as bases doadoras. As substâncias moles tendo como principais características sistemas bastante polarizáveis, volumosos e pouco carregadas, e as duras pouco polarizáveis, pequenas e bastante carregadas. A classificação de átomos e moléculas nesses termos ajudou a racionalizar diversas reações, mas era deficiente em base teórica e não possuía definição matemática para a moleza e dureza química.<sup>[42]</sup>

Até 1978 essas correntes de teorias de reatividade se desenvolviam de forma independente, quando Parr e colaboradores propuseram a definição do potencial químico eletrônico do DFT e sua equivalência com a eletronegatividade de Mulliken.<sup>[6]</sup> Outra grande contribuição do mesmo grupo foi a definição dos índices de reatividade do Fukui no formalismo do DFT.<sup>[7]</sup> Esses trabalhos iniciaram o que hoje é conhecido como *Conceptual Density Functional Theory* (CDFT), onde vários conceitos químicos de reatividade bem estabelecidos ganharam definições matemáticas, aproximações e interpretações, formando um conjunto de descritores reatividade globais e locais.<sup>[5]</sup>

### 2.1.1 Descritores Globais

O DFT é uma teoria de estrutura eletrônica desenvolvida logo após a formulação da equação de Schrödinger. Essa teoria foi motivada pela dificuldade que se tinha no início da mecânica quântica de calcular funções de uma única partícula (orbitais), transformando a densidade eletrônica em um termo variacional para uma equação de minimização da energia.<sup>[43]</sup> Porém, até 1950 essa teoria não era útil para descrever ligações químicas, quando Slater definiu uma funcional da densidade que permitia a estimativa de troca e correlação dos elétrons.<sup>[44]</sup>

O DFT então seguiu sendo utilizado para o estudo de materiais sólidos até 1964, quando Hohenberg e Kohn definiram as funcionais do DFT em termos de orbitais de uma única partícula, como soluções para o estado quântico de referência para uma coleção de elétrons movendo-se em uma caixa com um potencial externo constante.<sup>[45]</sup> A quantidade central dessa teoria, densidade eletrônica  $\rho(r)$  em cada ponto  $r$ , é definida como o produto entre a função de onda do estado de referência  $\Psi$  e o seu complexo conjugado  $\Psi^*$  (Equação 2.2), podendo então definir um Hamiltoniano molecular para o DFT.

$$\rho(r) = \Psi^* \Psi \quad (2.2)$$

O primeiro Teorema do DFT de Hohenberg-Kohn estabelece que tudo sobre um sistema é definido pela densidade eletrônica do estado fundamental  $\rho(r)_0$ .<sup>[46]</sup> A equação diferencial fundamental do DFT (Equação 2.3) estabelece a relação entre a variação da energia eletrônica  $E$  com o número de elétrons, densidade eletrônica  $\rho(r)$  e potencial externo  $v$  (potencial eletrostático positivo em relação a densidade eletrônica gerado pelo núcleo dos átomos).

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) dv(r) dr \quad (2.3)$$

Considerando que para a densidade eletrônica ótima a energia não varia, e com um potencial externo constante a equação de minimização se torna

$$\delta(E - \mu \rho(r)) = 0 \quad (2.4)$$

Onde  $\mu$  é o multiplicador de Lagrange da que encontra a densidade eletrônica correspondente ao estado fundamental com a condição de normalização da integração da densidade dando o número de elétrons (Equação 2.4).

$$N = \int \rho(r) dr \quad (2.5)$$

Esse multiplicador de Lagrange veio a ser interpretado como uma quantidade central do CDFT, o Potencial Químico Eletrônico (PQE)  $\mu$ , e pode ser dito como o primeiro descritor global, definido como a derivada da energia eletrônica em respeito à variação do número de elétrons (Equação 2.6), sendo tendência do sistema de doar elétrons.

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (2.6)$$

Esse descritor é dito global por que o seu valor é idêntico para todas as partes do sistema. O seu nome vem da analogia com o potencial químico da termodinâmica clássica, pois quando dois sistemas são colocados juntos o de maior PQE vai transferir elétrons para o de menor até a igualdade.<sup>[47]</sup> Devido a descontinuidade no número de elétrons, a derivada da Equação 2.6 tem de ser aproximada pelo métodos de Diferenças Finitas (DF) usando energia eletrônica de estados de carga catiônico e aniônico nas mesmas geometrias, Equação 2.7, observando a exigência do potencial externo constante. Das definições do PI e EA se dá a equivalência do PQE com a eletronegatividade de Mulliken, como já citado anteriormente.

$$\mu = -\chi = \frac{E_{N-1} - E_{N+1}}{2} \quad (2.7)$$

O teorema de Koopmans estabelece que o PI pode ser aproximado pela energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e AE com a energia do orbital molecular desocupado de menor energia, (LUMO).<sup>[5]</sup> Dessa forma o potencial químico e a eletronegatividade de Mulliken podem ser definidas usando somente as energias dos orbitais moleculares de fronteira do sistema (Equação 2.8), sendo conhecida como aproximação de Koopmans.

$$\mu = -\chi = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (2.8)$$

O conceito de dureza química definido por Pearson também recebeu uma definição matemática dentro do DFT, sendo associado a segunda derivada da energia eletrônica em relação ao número de elétrons, ou mesmo a derivada do PQE em relação ao número de elétrons, Equação 2.10. A dureza ganha mais uma interpretação, sendo considerada a resistência da variação do número de elétrons do sistema.

$$\eta = 1/S = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v \quad (2.9)$$

Dentro da ótica do DFT, para o sistema reagir ele tem que variar o seu número de elétrons ou seu potencial externo, sendo então a dureza química uma medida da estabilidade química. Isso de fato foi demonstrado por Ayers e colaboradores,<sup>[46]</sup> que aplicaram o método variacional da equação diferencial do DFT (Equação 2.3) numa expansão de Taylor de segunda ordem, resultando em que o valor máximo possível de dureza é alcançado com o mínimo de energia eletrônica. Essa identidade no DFT é conhecida como princípio da dureza máxima, que indica que todo sistema tende a maximizar o seu valor de dureza minimizando a energia eletrônica.

No entanto, dentro dessa formulação a energia de estabilização de uma interação duro-duro seria muito pequena e portanto pouco provável de ocorrer. Isso acontece porque a definição dos descritores

globais a partir dessas equações negligenciam a variação no potencial externo, contabilizando somente as interações que ocorrerão com transferência de elétrons de uma espécie para outra. As interações duro-duro são características de espécies pouco polarizáveis e com carga elétrica concentrada em um pequeno espaço, fazendo com que as forças que causam a interação são de natureza eletrostática.<sup>[48]</sup> exemplo dessas interações são reações envolvendo espécies iônicas, e como exemplo mais específico as transferências de prótons e hidretos, que são espécies iônicas com densidade de carga bem alta.

Interações Van der Waals, ou interações fracas, são também de natureza duro-duro, onde o sistema se estabiliza a minimizando a repulsão eletrônica intermolecular sem a transferência de elétrons entre as moléculas. Um exemplo dessas interações são as ligações de hidrogênio.<sup>[11]</sup>

A definição do DFT para a moleza química é dada pelo recíproco da Dureza (Equação 2.9), sendo interpretado como uma propriedade que mede a tendência do sistema reagir através de processos de transferência de elétrons. O cálculo das derivadas indicadas na Equação 2.9 são realizadas por DF, como indicado na (Equação 2.8) , ou usando a aproximação de Koopmans (Equação 2.11).

$$\eta = 1/S = \frac{E_{N+1} - E_{N-1} - 2E_N}{2} \quad (2.10)$$

$$\eta = 1/S = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2 \quad (2.11)$$

Com essa definição matemática para a moleza química, esse descritor foi relacionado com a ordem de ligação em moléculas.<sup>[49]</sup> Isso é explicado pela natureza das interações mole-mole que ocorrem através de uma transferência de elétrons entre duas espécies polarizáveis, formando um aduto de forte caráter covalente (com a densidade eletrônica distribuída uniformemente na região internuclear). Vela e Gazquez mostraram também que a moleza apresenta uma relação linear com a polarizabilidade de dipolo estático para uma campo elétrico uniforme,<sup>[10]</sup> graças ao tratamento matemático desenvolvido no CDFT.

Klopman definiu que há duas principais forças que levam à reação química, derivadas através de seu estudo da energia de perturbação na interação entre dois sistemas.<sup>[50]</sup> A primeira sendo transferência de carga entre duas espécies, onde a seletividade é determinada pela sobreposição de orbitais moleculares e assim chamada de reação controlada por orbital e por interações eletrostáticas, onde a reação é chamada de controlada por carga. O próprio Pearson adaptou essas regras depois que as quantidades de moleza e dureza já tinham sido definidas no CDFT para caracterizar as interações do tipo mole-mole, que seria a controlada por orbital, e a duro-duro, correspondendo a reação controlada por carga.<sup>[42]</sup>

Com isso, os descritores globais de moleza e dureza, junto com o PQE, começaram a ser utilizados para estimar a energia de estabilização quando um sistema reage trocando elétrons. A integração da expansão de Taylor em segunda ordem da (Equação 2.3), com potencial externo constante, serve de aproximação para a variação de energia eletrônica de  $\Delta E$  de quando um sistema perde ou ganha elétrons

$$\Delta E = \mu\Delta N + 1/2\eta\Delta N^2 \quad (2.12)$$

As interações mole-mole também são utilizadas para descrever reações de formações de homodímeros, como os que ocorrem em processos de polimerização. O que tem de especial nesse caso são que as moléculas envolvidas são bem mais moles que duras mas não é possível estimar uma energia de estabilização oriunda de transferência carga de uma para outra devido ao valor igual de potencial químico eletrônico das mesmas. O que explica a ocorrência dessas reações por interações mole-mole é que ao passo que as estruturas monoméricas se aproximam, uma polariza a outra, sendo as duas mais moles que duras e portanto polarizáveis. A polarização das duas espécies aumentam conforme a interação se intensifica, o que é chamado de polarização em cascata, até que haja uma deslocalização de densidade eletrônica suficiente para o rearranjo de algumas ligações.<sup>[42]</sup>

Na perspectiva dos orbitais moleculares essas reações ocorrem com a transferência de elétrons do HOMO de uma das moléculas para o orbital LUMO de outra. Quanto mais mole e polarizáveis forem essas moléculas menor será a diferença de energia HOMO-LUMO, tornando esse processo mais provável.<sup>[51]</sup>

Outros descritores globais podem ser derivados para descrever processos de transferência de carga, que são úteis para caracterizar reações químicas. Um deles é o número máximo de elétrons que um sistema pode receber  $N_{max}$  de um doador ideal (Equação 2.13), e a respectiva energia eletrônica de estabilização desse processo chamada de eletrofilicidade total (ET) (Equação 2.14).<sup>[52]</sup>

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (2.13)$$

$$ET = \mu^2 S \quad (2.14)$$

### 2.1.2 Descritores Locais

A base dos DRs locais é a função de Fukui, que é definida como a derivada da densidade eletrônica em respeito ao número de elétrons, com potencial externo constante (Equação 2.15)<sup>[7]</sup>

$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v \quad (2.15)$$

A função de Fukui indica a reatividade intramolecular, o que a torna útil para identificar a regioselectividade para um dado ataque eletrofílico, nucleofílico ou radical. A região do sistema com o valor máximo da função de Fukui é indicado onde a densidade eletrônica vai se concentrar para formar uma nova ligação. Devido a mesma questão de descontinuidade no número de elétrons a Equação 2.15 é resolvida com o método de DF, definindo os descritores locais de susceptibilidade à ataque eletrofílico

(SAE) (Equação 2.16), susceptibilidade à ataque nucleofílico (SAN) Equação 2.17) e a susceptibilidade à ataque radicalar (SAR) (Equação 2.18).<sup>[53]</sup>

$$SAE = f^-(r) = \rho(r)_N - \rho(r)_{N-1} \quad (2.16)$$

$$SAN = f^+(r) = \rho(r)_{N+1} - \rho(r)_N \quad (2.17)$$

$$SAR = f^0(r) = \frac{\rho(r)_{N+1} - \rho(r)_{N-1}}{2} \quad (2.18)$$

Para representar ao mesmo tempo os DRs SAE e SAN um descritor foi criado combinando essas duas outras funções de Fukui, batizada de Fukui Dual.<sup>[54]</sup> A definição desse descritor é simplesmente a diferença entre o SAN e o SAE (Equação 2.19). O DR Fukui dual é útil em estudos de moléculas que apresentam simultaneamente grupos doadores e aceptores de elétrons. A interpretação da função é baseado no sinal dos seus valores, onde nas regiões com valores positivos a maior probabilidade de um nucleófilo interagir e negativos com um eletrófilo.

$$\Delta f^\pm = f^+(r) - f^-(r) \quad (2.19)$$

De forma similar aos DRs globais, os locais também podem ser aproximados por orbitais de fronteira, uma abordagem chamada de aproximação dos orbitais congelados (AOC).<sup>[55]</sup> A definição para função de Fukui em relação aos orbitais moleculares foi dada por Parr e colaboradores,<sup>[6]</sup> mostrando ser equivalente matematicamente dentro do CDFT às definições por diferenças finitas. A função de Fukui negativa  $f^-$  sendo definida com respeito da variação da densidade do orbital  $M$  com a variação do número de elétrons, correspondente ao HOMO e ao relaxamento dos orbitais internos (mostrado na Equação 2.20).

$$f^- = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\partial \rho_{M+\delta}(r)}{\partial N} = |\psi_M(r)|^2 + \sum_i^{M-1} \frac{\partial \psi_i}{\partial N} \quad (2.20)$$

A função de Fukui positiva  $f^+$  é definida em função da variação da densidade do orbital  $M + 1$  com a variação do número de elétrons, correspondente ao LUMO e ao relaxamento dos orbitais internos (mostrado na Equação 2.20).

$$f^+ = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\partial \rho_{M+\delta}(r)}{\partial N} = |\psi_{M+1}(r)|^2 + \sum_i^M \frac{\partial \psi_i}{\partial N} \quad (2.21)$$

A aproximação em si consiste em negligenciar o segundo termo da equação que é relaxação dos orbitais internos. Assim, o SAE é aproximado pela densidade do HOMO (Equação 2.22) e o SAN pela densidade do LUMO (Equação 2.23). Como na aproximação DF, o SAR é calculado como a média aritmética do SAE e SAN (Equação 2.24). Entretanto, a densidade do orbital molecular singularmente ocupado (SOMO) pode ser usada para estimar o SAR (Equação 2.25).

$$f^-(r) = \rho(HOMO) \quad (2.22)$$

$$f^+(r) = \rho(LUMO) \quad (2.23)$$

A pura interpretação matemática da definição do SAR pode levar a conclusão de que ele seja somente o cálculo da função de Fukui média.<sup>[5]</sup> Assumindo que isso seja verdade, a interpretação dos seus valores devem ser alterados de forma que não indique os locais mais propensos para reações radicalares e sim somente como os locais mais reativos, independente da natureza de um possível sistema atacante. A Fukui Dual continua como a diferença entre o SAN e SAE Equação 2.26.

$$f^0(r) = \frac{\rho(HOMO) + \rho(LUMO)}{2} \quad (2.24)$$

$$f^0(r) = \rho(SOMO) \quad (2.25)$$

$$\Delta f^\pm = f^+(r) - f^-(r) = \rho(HOMO) - \rho(LUMO) \quad (2.26)$$

As funções de Fukui definidas até agora são campos escalares do espaço tridimensional dos sistema, normalmente representados como curvas de contorno em duas dimensões ou gráficos em três dimensões com as iso-superfícies renderizadas. Outra forma de representar os valores desses DRs locais é a atribuição para cada centro atômico do sistema, chamados de DRs condensados. As funções de Fukui são calculadas substituindo a densidade eletrônica pela carga parcial  $q$  de cada átomo  $k$  em diferentes estados de carga, obtida por análise populacional. Os DRs locais condensados são definidos nas seguintes equações: Equação 2.27, Equação 2.28, Equação 2.29 e Equação 2.30.

$$f^-(r)_k = q_N - q_{N-1} \quad (2.27)$$

$$f^+(r)_k = q_{N+1} - q_N \quad (2.28)$$

$$f^0(r)_k = \frac{q_{N+1} + q_{N-1}}{2} \quad (2.29)$$

$$\Delta f(r)_k = \frac{q_{N+1} - q_{N-1}}{2} \quad (2.30)$$

Outros DRs locais comumente utilizados são combinações das funções de Fukui com DRs globais, como moleza local, dureza local e eletrofilicidade local. Esses DRs estendem a interpretação dos DRs globais para as regiões do sistema, ponderados pelas funções de Fukui. A moleza local é definida substituindo o número de elétrons por sua versão localizada, que é a densidade eletrônica. Como

mostrado na Equação 2.31 a moleza local é a distribuição da quantidade global pelo produto da função de Fukui.<sup>[56]</sup>

$$s(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_v = \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_v \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v = Sf(r) \quad (2.31)$$

Essas definições tornam a função de Fukui e a moleza local de certa forma redundantes para a descrever a reatividade intramolecular, já que a moleza global é uma constante para todo o sistema. No entanto, a moleza local se torna útil no momento de comparar a regioseletividade de dois compostos distintos, que terão valores de moleza globais diferentes, o que serve para explicar a reatividade local intermolecular.<sup>[57]</sup> A eletrofilicidade local também é definida da mesma forma, já que a ET é proporcional à moleza global (Equação 2.32).

$$\omega(r) = \omega f(r) \quad (2.32)$$

A dureza local é um DR bem mais complicado de lidar, devido a ambiguidade em sua definição (Equação 2.33). A origem do problema é que sua integração somente retorna a quantidade global quando a interação é realizada com o produto da função de Fukui, como é mostrado na Equação 2.34, por causa da identidade mostrada na Equação 2.35.<sup>[58]</sup>

$$\eta(r) = \left( \frac{\partial \mu}{\partial \rho(r)} \right)_v \quad (2.33)$$

$$\eta = \int \eta(r) f(r) \quad (2.34)$$

$$\partial \rho(r) = f(r) dN \quad (2.35)$$

Em princípio a dureza local não pode ser pensada como uma função de reatividade local que distribui o valor dureza global na molécula. Entretanto, diversos desenvolvimentos posteriores trabalharam em formas práticas de definição desse DR para descrever interações duro-duro locais. Uma primeira aproximação foi definida usando a abordagem de Thomas-Fermi-Dirac (TFD) do DFT, resultando a dureza local como a contribuição das interações elétron-elétron para o potencial eletrostático molecular (Equação 2.36).<sup>[57]</sup>

$$\eta^{TFD}(r) = -\frac{V_{el}(r)}{2N} \quad (2.36)$$

Alguns estudos aproximaram ainda mais essa definição usando as cargas parciais dos átomos ou mapas de potencial eletrostático molecular.<sup>[26,59]</sup> Porém, nessa forma, a conexão da dureza local com o seu equivalente local é perdida. A principal razão na qual a dureza local não surge tão naturalmente como a moleza local é que não existe uma versão local do potencial químico eletrônico similarmente ao caso da densidade eletrônica como versão local do número de elétrons. Gal e colaboradores<sup>[60]</sup>

propuseram uma nova abordagem para a dureza local através do desenvolvimento de uma função local para o PQE. A principal vantagem dessa abordagem é que ela usa a quantidade global de dureza, lembrando a ideia da distribuição dessa quantidade nas regiões do sistema. Tal aproximação é mostrada na Equação 2.37 e será utilizada nesse estudo para calcular a dureza local.

$$\eta(r) = \left( \rho(HOMO) - \frac{\rho(r)}{N} \right) \frac{\mu}{2N} + \frac{\rho(r)}{N} \eta \quad (2.37)$$

## CAPÍTULO 3

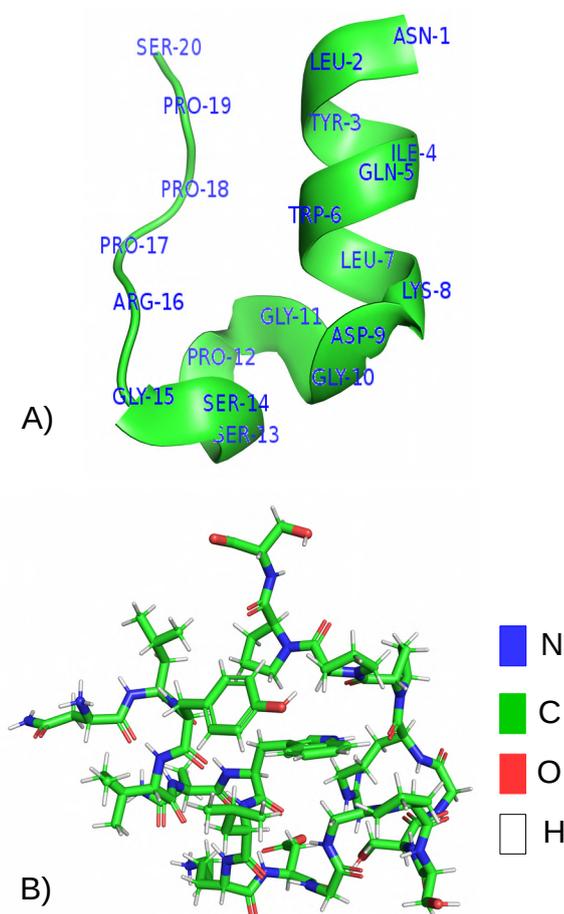
---

Metodología

---

A mini-proteína TRP-cage (PDB:1L2Y)<sup>[61]</sup> foi utilizada como modelo químico para realizar os cálculos. Esse é um sistema que frequentemente é utilizado como estrutura de teste para novos protocolos/métodos ou validações. A primeira estrutura encontrada no arquivo PDB foi preparada com uma otimização de geometria usando campo de força clássico.

A adição de átomos de hidrogênios a esse estrutura foi realizada usando o programa *pdb2gmx*, contido no pacote do GROMACS,<sup>[62]</sup> considerando o pH 7,0, no qual a estrutura apresentou carga total de +1, definido então como o estado de referência de carga. A estrutura foi solvatada usando o modelo de água SPC216<sup>[63]</sup> em uma caixa cúbica de simulação de lado 9,15nm. Todo o sistema foi minimizado usando o campo de força AMBER94<sup>[64]</sup> através de 5000 passos do algoritmo Steepest Descent. A estrutura minimizada da TRP-cage que será utilizada em todos os cálculos quânticos está representada Figura 3.1.



**Figura 3.1:** Representação molecular da estrutura minimizada da TRP-cage A) Representação *cartoon* com os nomes dos resíduos B) Representação de *sticks* dos átomos com código de cores

### 3.1 Cálculos dos Descritores de Reatividade

Todos os DRs foram calculados a partir das informações dos cálculos com os métodos de estrutura eletrônica na estrutura molecular minimizada da TRP-cage. O método de estrutura eletrônica usado como referência foi o DFT com funcional B3LYP e conjunto de funções de base 3-21G, sendo utilizado métodos de solvente implícito PCM no pacote GAMESS.<sup>[65]</sup>

Os métodos de estrutura eletrônica usando Hamiltonianos semi-empíricos (HSE) foram: AM1,<sup>[66]</sup> RM1,<sup>[67]</sup> PM3,<sup>[68]</sup> PM6<sup>[69]</sup> e PM7.<sup>[70]</sup> Os cálculos dos HSE foram realizados no pacote MOPAC2016,<sup>[71,72]</sup> com e sem a técnica de escalonamento linear MOZYME, que usa Orbitais Moleculares Localizados (OML),<sup>[73]</sup> usando o método de solvente implícito COSMO.

A diferença na escolha de métodos de solvatação implícita para cada tipo de cálculo de estrutura eletrônica se deveu a questões técnicas e práticas no uso de cada um dos softwares, sendo que não há diferença significativa que possa ser esperada do uso de um ou de outro como já foi apontado por Klamt e colaboradores.<sup>[74]</sup>

Para cada método cálculos *single point* foram realizados para a estrutura minimizada para três estados de carga diferentes: estado de referência considerado da TRP-cage com carga total +1; estado com  $N - 1$  elétrons com carga total de +2; e estado com  $N + 1$  elétrons com carga total de 0. Esses cálculos são requeridos para computar os DRs com o método de diferenças finitas. Para os HSE com OML não foi possível calcular com estados de carga diferentes do neutro para a TRP-cage devido a limitação do algoritmo MOZYME.

Os descritores globais calculados foram os que estão indicados na Tabela 3.1, usando a aproximação de Koopmans (AK) e Diferenças Finitas (DF). A coluna de Definição indica a equação na qual o cálculo desse DRs é baseado no CDFT.

**Tabela 3.1:** Definição matemática dos DR globais em cada aproximação utilizada no presente trabalho

| DR        | Definição    | AK                          | DF                               |
|-----------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|
| PQE       | Equação 2.6  | $(E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2$ | $(E_{N-1} - E_{N+1}) / 2$        |
| Dureza    | Equação 2.9  | $(E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2$ | $(E_{N+1} - E_{N-1} - 2E_N) / 2$ |
| Moleza    | Equação 2.9  | $2 / (E_{LUMO} - E_{HOMO})$ | $2 / (E_{N+1} - E_{N-1} - 2E_N)$ |
| ET        | Equação 2.14 | $\mu_{AK}^2 S_{AK}$         | $\mu_{DF}^2 S_{DF}$              |
| $N_{max}$ | Equação 2.13 | $-\mu_{AK} / \eta_{AK}$     | $-\mu_{DF} / \eta_{DF}$          |

Os DRs locais utilizados nesse trabalho estão listados na Tabela 3.2, assim como suas formas de cálculo nas abordagens AOC e DF. A segunda coluna da Tabela 3.2 indica a equação da seção

de Referencial Teórico onde esse DR está definido no CDFT, a terceira e quarta colunas indicam as equações das formas de cálculo para cada tipo de aproximação e a quinta para os DRs condensados. No caso da dureza local, a diferença entre AOC e FD estão nos parâmetros globais utilizados, que são calculados com as aproximações equivalentes. Os descritores locais de moleza e eletrofilicidade não foram utilizados nesse estudo, já que eles são uma distribuição dessas quantidades globais ponderados pela função de Fukui, e portanto os teste com os DRs selecionados já devem indicar a qualidades desses outros DRs que são dependentes.

**Tabela 3.2:** Definição matemática dos DRs locais em cada aproximação utilizada no presente trabalho

| DR                           | AOC          | DF volumetrico | DF condensado |
|------------------------------|--------------|----------------|---------------|
| Electrophilic Susceptibility | Equação 2.16 | Equação 2.22   | Equação 2.27  |
| Nucleophilic Susceptibility  | Equação 2.17 | Equação 2.23   | Equação 2.28  |
| Radical Susceptibility       | Equação 2.18 | Equação 2.24   | Equação 2.29  |
| Dual Fukui function          | Equação 2.19 | Equação 2.26   | Equação 2.30  |
| Local Hardness               | Equação 2.37 | Equação 2.37   | –             |

Devido ao número de combinações entre métodos de estrutura eletrônica, tipos de aproximação, representação volumétrica ou condensada e uso dos OML ou não, foi estabelecido uma nomenclatura para cada um desses procedimentos para a obtenção dos DR. A definição do procedimento é dada por uma compactação das abreviações na forma de "método de estrutura eletrônica(aproximação)", onde a primeira parte pode se referir ao funcional do DFT utilizado nesse estudo ou um dos vários HSE. Por exemplo, B3LYP(DF) é o nosso procedimento de referência e esse nome significa que foi utilizado o B3LYP para a obtenção da estrutura eletrônica da TRP-cage e o método de diferenças finitas para o cálculo dos DRs. Para o caso dos HSE o esquema de orbitais moleculares localizados pode ter sido utilizado ou não no procedimento, e então a notação utilizada é HSE-OML(aproximação). Portanto, AM1(KA), PM6(AOC), PM3(FD) e RM1-LMO(AOC) são todos nomes de procedimentos válidos usados nesses estudo.

## 3.2 Comparações dos Descritores de Reatividade

Para realizar comparações quantitativas da similaridade entre os descritores calculados a partir de HSE e do B3LYP foram definidas métricas de erro absoluto para cada tipo de DR. Para os DRs globais o erro absoluto entre os DRs obtidos com DFT e HSE é simplesmente a diferença absoluta dos valores. Como indicado na Equação 3.1, para cada  $k$  DR global o erro absoluto vai ser calculado pelo módulo

das diferenças entre os valores dos DRs obtidos com DFT e HSE.

$$\Delta GlobalRD^k = |GlobalRD_{DFT}^k - GlobalRD_{HSE}^k| \quad (3.1)$$

Para os descritores globais em sua representação volumétrica, o índice numérico para representar a diferença absoluta é calculada para cada  $k$  DR local como mostrado na Equação 3.2. O índice é obtido através da integral em todo o espaço do módulo da diferença dos valores dos descritores para DFT e HSE. Esse índice de erro especialmente é uma das formas utilizadas para calcular similaridade química entre dois sistemas através da diferença de suas densidade eletrônicas.<sup>[75]</sup>

$$\Delta LocalRD^k(r) = \int |LocalRD^k(r)_{DFT} - LocalRD^k(r)_{SEH}| dr \quad (3.2)$$

Para os DR condensados o índice numérico de diferença entre os dois tipos de métodos de estrutura eletrônica vai ser a soma do valor da diferença absoluta do DR  $k$  em cada centro atômico  $n$  (Equação 3.3), que vamos chamar de Soma dos Erros Absolutos.

$$ABS^k = \sum_{n=1}^{atoms} |LocalRD_{DFT}^k(n) - LocalRD_{SEH}^k(n)| \quad (3.3)$$

## CAPÍTULO 4

---

Resultados e Discussões

---

Os resultados dos DRs calculados, suas comparações e as discussões dos mesmos estarão dispostos nas próximas seções. Dados de energia eletrônica dos cálculos quânticos convergidos para a obtenção dos DRs estão na Tabela 4.1. É possível observar que a diferença das energias eletrônicas entre os diferentes estados de carga calculados pelos Hamiltonianos semi-empíricos são bem pequenas. Isso vai refletir nos cálculos dos descritores globais para o método de diferenças finitas. Para o B3LYP, as energia de IP e EA, calculadas com as energias dos orbitais de fronteira, também estão bem próximas e comprometem os resultados dos descritores globais para a aproximação de Koopmans.

**Tabela 4.1:** Energia eletrônicas dos cálculos de estrutura eletrônica convergidos

| Método  | Energia (eV) | $Energia_{N-1}$ (eV) | $Energia_{N+1}$ (eV) | PI (eV) | AE (eV) |
|---------|--------------|----------------------|----------------------|---------|---------|
| B3LYP   | -202439,884  |                      |                      | 4,329   | 4,185   |
| AM1     | -802960,597  | -802953,982          | -802967,037          | 7,014   | 5,761   |
| AM1-OML | -699001,834  | -                    | -                    | 9,022   | 4,205   |
| RM1     | -803677,655  | -803671,060          | -803684,301          | 7,176   | 5,919   |
| RM1-OML | -699718,663  | -                    | -                    | 8,798   | 4,330   |
| PM3     | -798400,392  | -798391,107          | -798407,041          | 7,343   | 6,028   |
| PM3-OML | -694442,919  | -                    | -                    | 8,733   | 4,781   |
| PM6     | -800680,452  | -800672,841          | -800687,314          | 7,611   | 6,862   |
| PM6-OML | -696718,771  | -                    | -                    | 9,717   | 5,268   |
| PM7     | -805503,252  | -805496,138          | -805509,577          | 7,476   | 5,695   |
| PM7-OML | -701542,333  | -                    | -                    | 9,081   | 4,782   |

## 4.1 Descritores de Reatividade Global

Os valores dos DRs globais estão apresentados na Tabela 4.2 para AK e na Tabela 4.3 para a aproximação DF. Devido à valores não convencionais das energias dos orbitais de fronteira, valor muito pequeno de diferença das energia do HOMO e LUMO,<sup>[76]</sup> os resultados do B3LYP(AK) foram considerados não confiáveis para comparação. Os valores de PQE apresentaram baixa variância entre todos os métodos, com exceção do próprio B3LYP(AK) e PM6(AK) que obteve uma energia abaixo da maioria para o LUMO.

**Tabela 4.2:** Descritores de reatividade global obtidos através da aproximação de Koopmans

| Método  | PQE (eV) | Dureza (eV) | Moleza ( $eV^{-1}$ ) | ET (eV)  | $N_{Max}$ |
|---------|----------|-------------|----------------------|----------|-----------|
| B3LYP   | -4,25722 | 0,0721      | 13,8676              | 125,6684 | 29,51887  |
| AM1     | -6,3875  | 0,6265      | 1,5961               | 32,5619  | 5,09777   |
| AM1-OML | -6,6135  | 2,4085      | 0,4152               | 9,0800   | 1,37295   |
| RM1     | -6,5475  | 0,6285      | 1,5910               | 34,1048  | 5,20883   |
| RM1-OML | -6,564   | 2,2340      | 0,4476               | 9,6432   | 1,46911   |
| PM3     | -6,6855  | 0,6575      | 1,5209               | 33,9892  | 5,08403   |
| PM3-OML | -6,757   | 1,9760      | 0,5060               | 11,5529  | 1,70977   |
| PM6     | -7,102   | 0,8520      | 1,1737               | 29,6000  | 4,16784   |
| PM6-OML | -7,4925  | 2,2245      | 0,4495               | 12,6180  | 1,68409   |
| PM7     | -6,5855  | 0,8905      | 1,1229               | 24,3508  | 3,69764   |
| PM7-OML | -6,9315  | 2,1495      | 0,4652               | 11,1760  | 1,61235   |

No caso do B3LYP(DF) os resultados foram bem diferentes do procedimento com AK. Para os HSE(DF) os resultados não parecem diferenciar significativamente dos HSE(AK), com exceção do RM1(DF) que apresentou valores estranhos para moleza e dureza e, conseqüentemente, para os outros que dependem dessas quantidades. Isso se deve as diferenças pequenas das energias eletrônicas dos diferentes estados de carga calculados com o RM1 (Tabela 4.1).

**Tabela 4.3:** Descritores globais obtidos com a aproximação de diferenças finitas

| Método | PQE (eV) | Dureza (eV) | Moleza ( $eV^{-1}$ ) | ET (eV)    | $N_{Max}$  |
|--------|----------|-------------|----------------------|------------|------------|
| B3LYP  | -3,35804 | 2,52203     | 0,39651              | 2,23559    | 0,66574    |
| AM1    | -6,52764 | 0,08768     | 11,40446             | 242,97285  | 37,22213   |
| RM1    | -6,62043 | -0,02575    | -38,84249            | -851,23378 | -128,57691 |
| PM3    | -7,96704 | 1,31744     | 0,75904              | 24,08968   | 3,02367    |
| PM6    | -7,23664 | 0,37439     | 2,67098              | 69,93821   | 9,66445    |
| PM7    | -6,71962 | 0,39440     | 2,53553              | 57,24383   | 8,5189     |

Para os resultados considerados válidos dos cálculos com o funcional do DFT, o B3LYP(DF) resultou em valores que indicam a estrutura da TRP-cage como mais dura do que mole. Esse tipo de resultado só foi reproduzido com os Hamiltonianos que foram combinados com Orbitais Moleculares Localizados na aproximação de Koopmans.

## 4.2 Descritores de Reatividade Local

Os resultados dos descritores de reatividade local estão divididos em suas subseções de acordo com o tipo de representação utilizado.

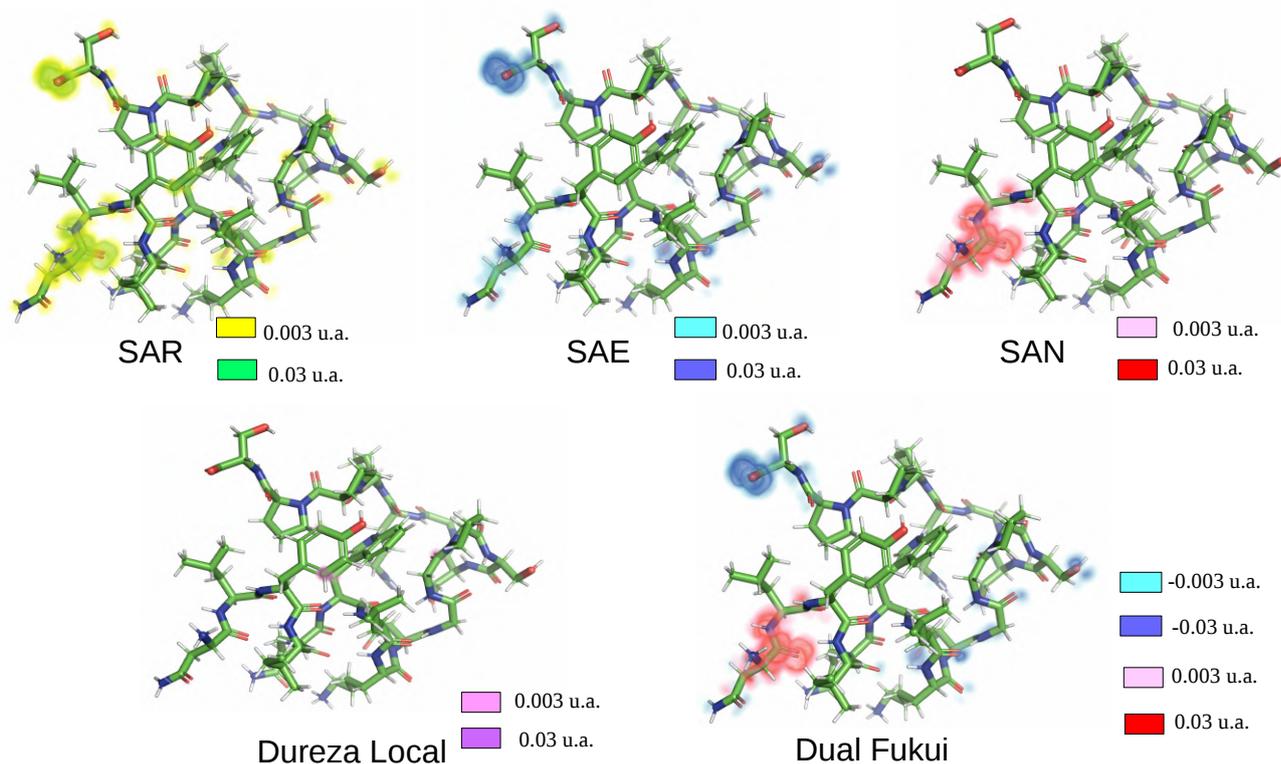
### 4.2.1 Representação Gráfica

Os DRs local na representação volumétrica foram calculados e renderizados para os procedimentos utilizados. A renderização foi realizada usando dois valores de iso-superfície para os descritores que só podem possuir valores positivos, e quatro para o Dual Fukui que pode ter valores negativos. Esses valores foram escolhidos de forma que se pudesse ser visualizado da melhor forma a concentração dos DRs para os resultados do procedimento de referência, B3LYP(DF). Os valores foram fixados para os outros procedimentos para tornar possível uma comparação visual de similaridade entre os DRs.

Mais especificamente, nessa seção serão mostradas imagens referentes aos resultados dos DRs locais para o nosso procedimento de referência ( B3LYP(DF)), B3LYP(AOC) e para os procedimentos de HSE que mais se aproximaram da referência, contemplando as duas aproximações, visuais e nos índices de comparação com o procedimento de referência. Os resultados dos DRs para os procedimentos não apresentados nessa seção, os mesmos são mostrados nos apêndices dessa dissertação.

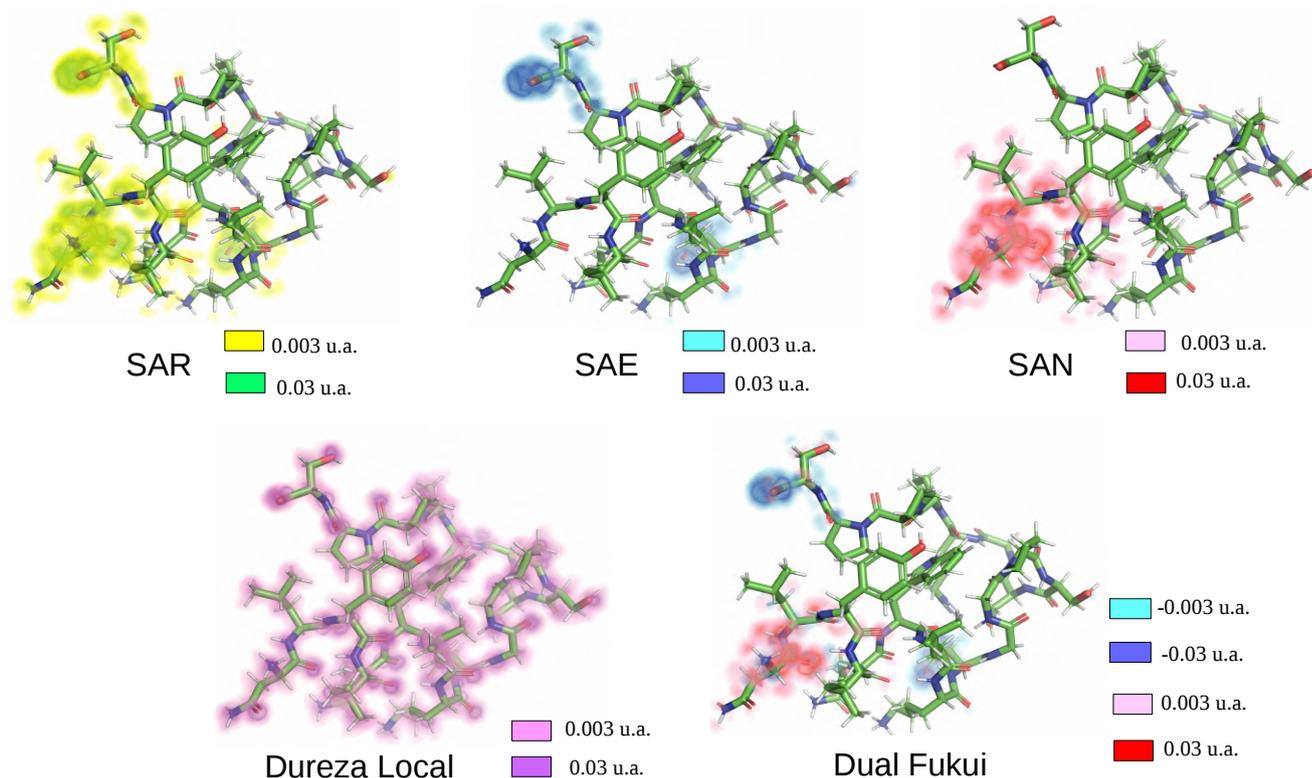
A Figura 4.1 mostra os cinco DRs locais calculados com B3LYP(AOC). É possível observar que todos os descritores se concentram em alguns poucos átomos/resíduos específicos, com exceção da dureza local. O DR SAE apresenta concentração local no grupo de ácido carboxílico do resíduo serina-20. Também é possível visualizar ocorrência de valores de DRs nos átomos de nitrogênio dos dois primeiros resíduos e em outros oxigênios espalhados pela estrutura da TRP-cage.

A localização do SAN nos átomos do resíduo asparagina-1 e na região da ligação peptídica desse resíduo com a leucina-2 também pode observada na Figura 4.1. A SAR e Dual Fukui mostram os mesmos locais de concentração visualizados com SAN e SAE. A dureza local resultou em valores praticamente nulos para toda estrutura devido aos valores das quantidade globais obtidas com B3LYP(AK) que foram utilizadas no cálculo.



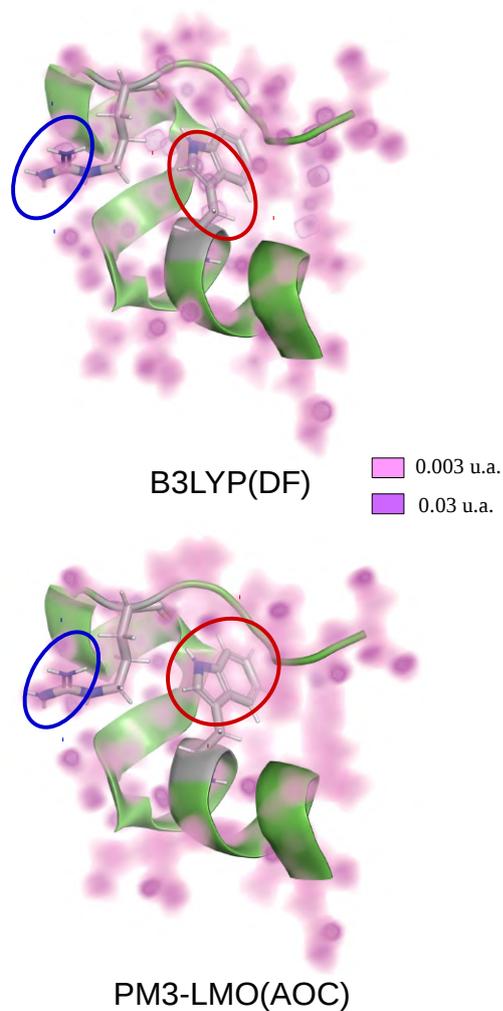
**Figura 4.1:** Descritores de reatividade locais calculadas com B3LYP(AOC). Canto superior esquerdo: susceptibilidade a ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Canto superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui.

Os resultados para B3LYP(DF) estão dispostos na Figura 4.2. As principais áreas da TRP-cage onde SAE se concentra para o B3LYP(AOC) se mantiveram quando utilizada com DF. No entanto houve a aparição no resíduo asparagina-9. Para SAN também aparece em outros átomos dos resíduos asparagina-1 e leucina-2 e de forma mais dispersa. Também tem ocorrência desse DR na cadeia lateral da leucina-2 e na região da sua ligação peptídica com o resíduo tirosina-3. Para o DR Dual Fukui houve uma mitigação da reatividade em relação à susceptibilidade ao ataque nucleofílico nos dois primeiros resíduos. O SAR continuou mostrando as áreas mais reativas apontadas pela SAE e SAN.



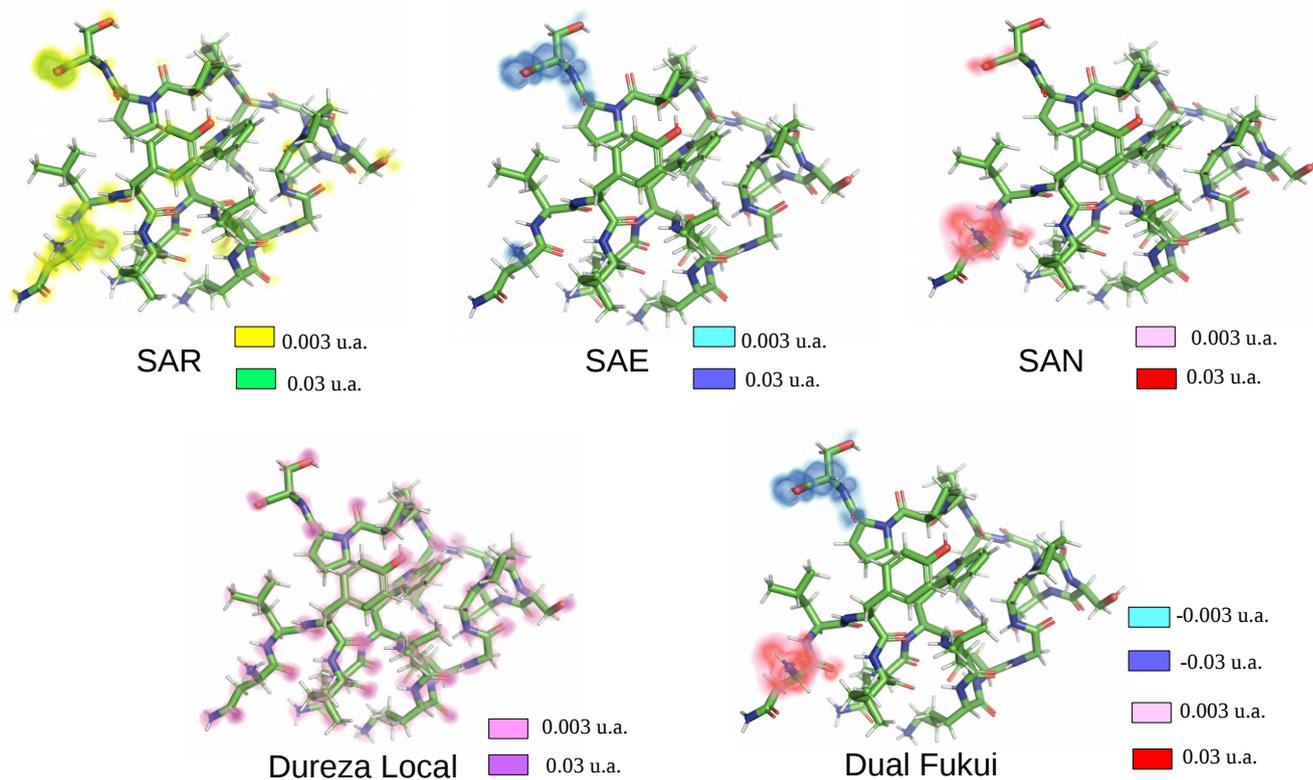
**Figura 4.2:** Descritores de reatividade local Local calculada com B3LYP(DF). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Canto superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui.

Para B3LYP(DF) a dureza local se mostrou concentrar mais nos oxigênios, provavelmente pelo fato deles concentrarem mais elétrons e a dureza local ser fortemente dependente da distribuição da densidade eletrônica. Entretanto, com uma inspeção visual mais detalhada é possível identificar alguns átomos de carbono do triptofano-6 nos nitrogênios do grupo guanidínio da arginina-16. Esses detalhes podem ser visualizados na Figura 4.3, onde é mostrada a dureza local renderizada para outro ângulo da TRP-cage. Esses padrões parecem seguir o comportamento encontrado para a dureza local de pequenas moléculas, como reportado no trabalho que definiu a quantidade utilizada nesse estudo.<sup>[60]</sup>



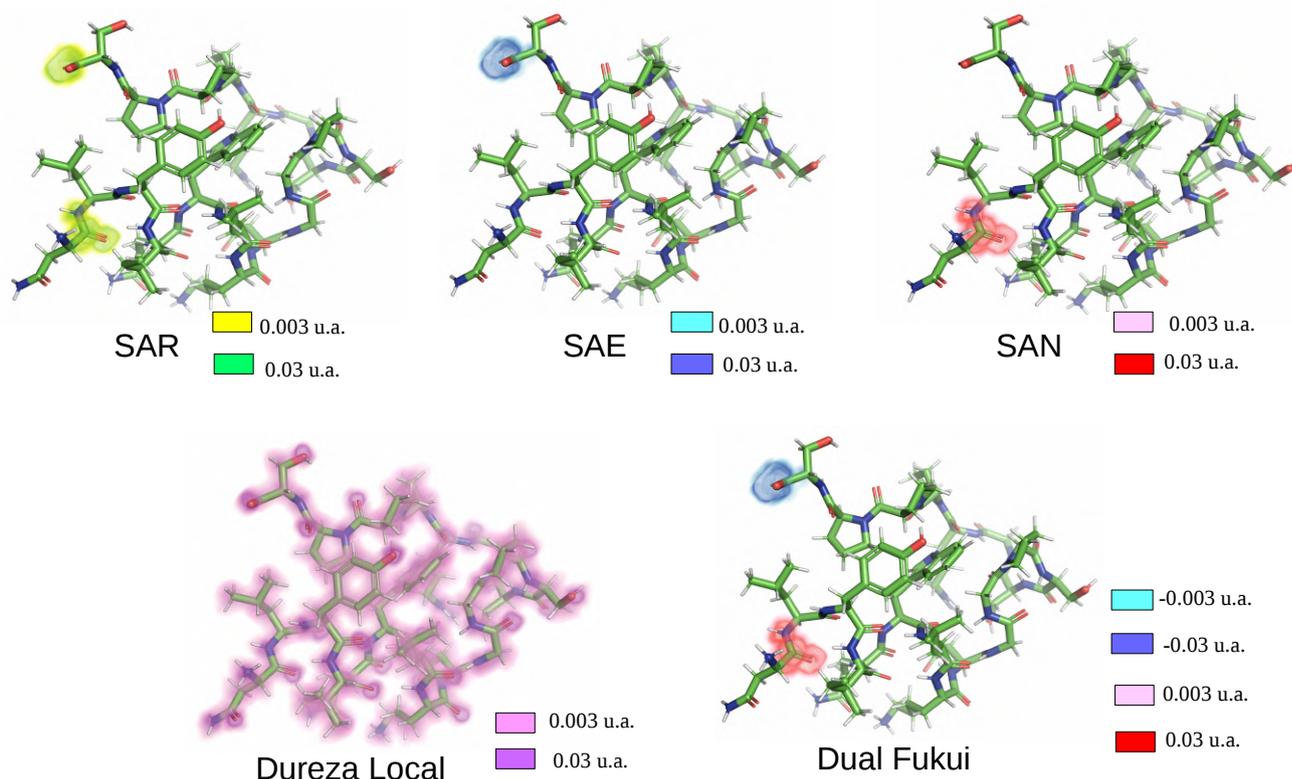
**Figura 4.3:** Dureza Local obtida com B3LYP(DF). O grupo guanidíneo da arginina-16 está circulado em azul e anel aromático da cadeia lateral do triptofano-6 está circulado em vermelho.

Os resultados para o PM3(AOC), apresentados na Figura 4.4, obtiveram uma ligeira maior similaridade com o B3LYP(DF), em relação aos outros procedimentos usando HSE com AOC. SAE e SAN continuando com a concentrações nos mesmos resíduos daqueles localizados pelos procedimentos com DFT, com exceção da localização do SAE na asparagina-9. Assim como nos procedimentos com B3LYP, SAR e Dual Fukui mantiveram os locais de concentração do SAN e SAE para PM3(AOC). Os padrões de concentração e formatos renderizados das iso-superfícies se mantiveram para os outros HSE(AOC) sem OML.



**Figura 4.4:** Descritores de reatividade local calculados com PM3(AOC). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Canto superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui.

Na Figura 4.5 os resultados para RM1-OML(FOA) são mostrados, com grande similaridade visual relação ao B3LYP(AOC). Para esse procedimento, SAE se concentra somente nos átomos de oxigênio do grupo carboxila da serina-20. SAN com RM1-OML(AOC) apresentou os mesmos formatos das iso-superfícies encontrados para o B3LYP(AOC) na concentração do descritor na região da ligação entre asparagina-1 e leucina-2. Esses padrões gráficos encontrados para SAN com RM1-OML se repetem para PM6-OML e PM7-OML. Para os outros DR, os mesmos padrões se repetem para o AM1-OML e PM3-OML. O DR Dual Fukui se mostra somente como uma combinação dos DRs SAN e SAE, assim como o SAR. Para dureza local não há diferenças visuais significativas com os outros HSE(AOC) nos quais não foi empregado o OML.

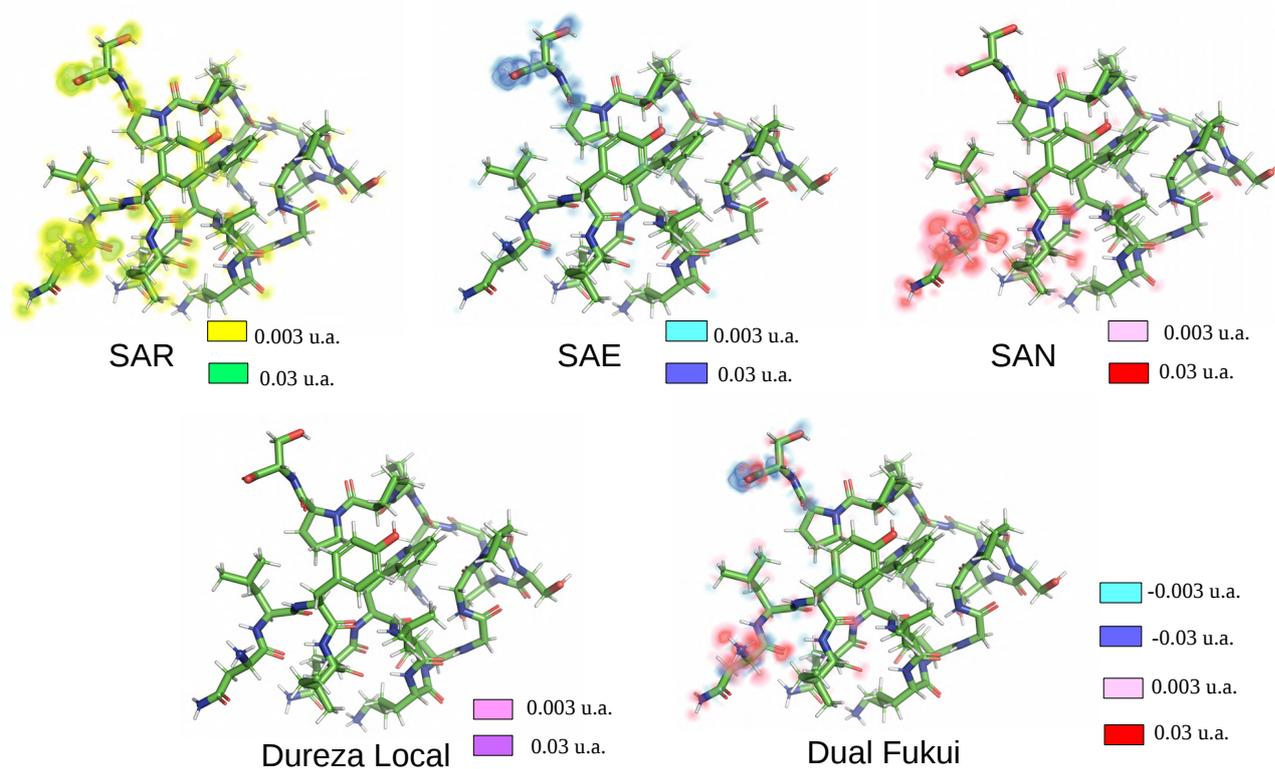


**Figura 4.5:** Descritores de reatividade local calculados com RM1-OML(AOC). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade a ataque eletrofílico; Cano superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui.

O PM3-OML(AOC) foi o procedimento com maior similaridade em relação ao B3LYP(DF) considerando somente a dureza local. Na Figura 4.3 a dureza local para os dois procedimentos são mostrados. A concentração do DR nos oxigênios é bem similar entre os dois, onde é encontrada a maior parte da concentração do DR. Nos outros locais onde é possível ver uma maior concentração de dureza sem ser a partir de átomos de oxigênio, há pequenas diferenças entre os procedimentos, onde que para o PM3-OML, a iso-superfície de maior valor é mais distribuída no anel aromático da cadeia lateral do triptofano-6 e nos nitrogênios do grupo guanidínio da arginina-16.

Os resultados para RM1(DF) estão na Figura 4.6. Com exceção da dureza local, os DRs para HSE(DF) mostram os mesmos locais de concentração que para os DRs obtidos com HSE(AOC). As diferenças se encontram nos formatos das iso-superfícies, sendo as com DF dispersas e com ocorrências residuais em outras regiões da TRP-cage. No caso mostrado na Figura 4.6 o DR Dual Fukui apresenta ocorrência de valores positivos e negativos simultaneamente nos resíduos serina-20 e asparagina-1, o que de fato não é observado no B3LYP(AOC/DF). A dureza local para o RM1-DF resultou em valores praticamente nulos para toda a estrutura, isso devido aos valores da dureza global atípicos calculadas com RM1-FD (Tabela 4.3). Assim como para todos os procedimentos calculados, o RM1-DF também não apresentou

concentração local para o SAE na asparagina-9, como obtido com B3LYP(DF).



**Figura 4.6:** Descritores locais calculados com RM1(DF). Canto superior esquerdo: susceptibilidade ao ataque radical; Meio superior: susceptibilidade ao ataque eletrofílico; Cano superior direito: susceptibilidade ao ataque nucleofílico; Canto inferior esquerdo: Dureza local; Canto inferior direito: Dual Fukui.

### 4.2.2 Representação Condensada para Átomos

Os resultados para os DRs locais condensados estarão nas próximas tabelas com os valores dos dez átomos mais reativos segundo cada DR. Os átomos estão identificados com o seu número no arquivo do pdb 1L2Y, seu símbolo atômico e o código de uma única letra para o monômero de aminoácido que eles pertencem.

A Tabela 4.4 mostra os resultados para os DRs calculados a partir das cargas parciais retiradas dos cálculos de DFT. SAE é o DR que mostrou maior concentração dos valores de reatividade para os átomos mais reativos, com altos valores para os quatro primeiros átomos. Para B3LYP, cinco átomos que pertencem ao resíduo serina-20 são os mais reativos, considerando como um possível sítio de ataque eletrofílico, com ênfase para o oxigênio-299 do grupo carboxila da serina-20. Átomos do resíduo asparagina-9 aparecem em terceiro e quarto lugar para o mesmo DR, que são os oxigênios do grupo carboxila desse resíduo.

Para SAN os valores de reatividade estão mais dispersos entre os átomos, mas concentrado no resíduo asparagina-1 que contém sete centros atômicos dentre os dez mais reativos, sendo os três restantes para a leucina-2. Para o SAR os mais reativos são átomos que apareceram nas listas do SAN e SAE, indicando mais uma vez que esse DR só indica a reatividade local média. Especialmente para o Dual Fukui são listados os cinco átomos com os maiores valores e os cinco com os menores, mostrando nenhuma diferença com o que já foi indicado com o SAN e SAE.

| EAS       |       | NAS       |       | RAS       |       | Dual Fukui |       |
|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|
| átomo/res | valor | átomo/res | Valor | átomo/res | valor | átomo/res  | valor |
| 299O/S20  | 0,20  | 3C/D1     | 0,14  | 299O/S20  | 0,10  | 3C/D1      | -0,14 |
| 165O/D9   | 0,12  | 4O/D1     | 0,10  | 3C/D1     | 0,07  | 4O/D1      | -0,10 |
| 164O/D9   | 0,11  | 26H/L2    | 0,06  | 165O/D9   | 0,06  | 26H/L2     | -0,06 |
| 296O/S20  | 0,10  | 25H/L2    | 0,06  | 164O/D9   | 0,05  | 25H/L2     | -0,06 |
| 163C/D9   | 0,08  | 14H/D1    | 0,06  | 4O/D1     | 0,05  | 14H/D1     | -0,06 |
| 295C/S20  | 0,07  | 16H/D1    | 0,06  | 296O/S20  | 0,05  | 164O/D9    | 0,08  |
| 301H/S20  | 0,04  | 9H/D1     | 0,05  | 163C/D9   | 0,04  | 296O/S20   | 0,10  |
| 168H/D9   | 0,02  | 20O/L2    | 0,04  | 295C/S20  | 0,04  | 164O/D9    | 0,11  |
| 282O/P19  | 0,02  | 11H/D1    | 0,04  | 26H/L2    | 0,03  | 165O/D9    | 0,12  |
| 303H/S20  | 0,02  | 15HD1     | 0,04  | 14H/D1    | 0,03  | 299O/S20   | 0,20  |

**Tabela 4.4:** Os dez átomos mais reativos para cada DR obtidos com B3LYP/3-21G.

Como são cinco HSE para quatro descritores condensados, os resultados foram separados em tabelas por DR. Os DR de SAR e Dual Fukui não serão apresentados, devido a sua redundância nos valores. Começando com o SAE, na Tabela 4.5 é mostrado os resultados desse DR condensados para os HSE. O SAE mostram para os HSE grande concentração de seus valores nos primeiros átomos mais reativos, até duas vezes mais que no caso do B3LYP. Para todos os Hamiltonianos, o oxigênio-299 é apontado como o mais reativo, assim como para o DFT. O PM3 é o que mostra resultados mais diferentes, apontando nitrogênios do resíduos arginina-16. Para os DRs condensados obtidos com HSE não foi localizado reatividade na asparagina-9, como foi para o DFT.

AM1 e RM1 se mostraram muito similares para esse DR, apresentando a mesma ordem dos átomos e praticamente os mesmos valores de reatividade. Com exceção do PM3, todos os Hamiltonianos apontaram na sua grande maioria centros atômicos dos resíduos serina-20 e prolina-19. Em suma, para esse DR, os HSE conseguiram acertar somente quatro átomos da lista do B3LYP, com o PM3 sendo o mais diferente de todos.

| AM1       |       | RM1       |       | PM3       |       | PM6       |       | PM7       |       |
|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| átomo/res | valor |
| 299O/S20  | 0,48  | 299O/S20  | 0,50  | 299O/S20  | 0,51  | 299O/S20  | 0,56  | 299O/S20  | 0,58  |
| 296O/S20  | 0,23  | 296O/S20  | 0,23  | 234N/R16  | 0,45  | 296O/S20  | 0,25  | 296O/S20  | 0,28  |
| 294C/S20  | 0,10  | 294C/S20  | 0,11  | 237N/R16  | 0,35  | 294C/S20  | 0,15  | 294C/S20  | 0,12  |
| 298O/S20  | 0,05  | 298O/S20  | 0,05  | 296O/S20  | 0,22  | 298O/S20  | 0,08  | 298O/S20  | 0,08  |
| 282O/P19  | 0,04  | 282O/P19  | 0,03  | 294C/S20  | 0,10  | 282O/P19  | 0,06  | 282O/P19  | 0,05  |
| 300H/S20  | 0,03  | 300H/S20  | 0,02  | 298O/S20  | 0,05  | 300H/S20  | 0,02  | 300H/S20  | 0,02  |
| 288H/P19  | 0,02  | 288H/P19  | 0,02  | 1N/D1     | 0,04  | 302H/S20  | 0,02  | 290H/P19  | 0,02  |
| 301H/S20  | 0,02  | 302H/S20  | 0,02  | 282O/P19  | 0,03  | 288H/P19  | 0,02  | 288H/P19  | 0,02  |
| 290H/P19  | 0,02  | 290H/P19  | 0,02  | 300H/S20  | 0,03  | 290H/P19  | 0,02  | 292H/P19  | 0,02  |
| 302H/S20  | 0,02  | 292H/P19  | 0,02  | 245H/R16  | 0,03  | 280C/P19  | 0,01  | 34H/L2    | 0,02  |

**Tabela 4.5:** Os dez átomos mais reativos segundo a sua susceptibilidade ao ataque eletrofílico para os Hamiltonianos considerados.

Na Tabela 4.6 são mostrados os resultados do SAN obtidos com os HSE. Os valores para esses DRs já são mais dispersos e mais parecidos com os obtidos usando as cargas parciais do B3LYP. Para todos os HSE os átomos mais reativos estão na sua maioria na asparagina-1, e com exceção do PM3, todos apontam três hidrogênios (14, 15 e 16) como os centros onde são mais prováveis que ocorra um ataque nucleofílico. Também aparecendo em todas as listas o oxigênio-4 e o carbono-2. Esses átomos aparecem na lista do B3LYP para o SAN, com exceção do carbono-2 que é substituído pelo carbono-3. PM3, PM6 e PM7 apresentam em suas listas o nitrogênio-1 como o mais reativo, com um valor especialmente alto para o PM3, e que não aparece na lista do B3LYP.

| AM1       |       | RM1       |       | PM3       |       | PM6       |       | PM7       |       |
|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| átomo/res | valor |
| 14H/D1    | 0,17  | 14H/D1    | 0,15  | 1N/D1     | 0,47  | 1N/D1     | 0,21  | 1N/D1     | 0,19  |
| 15H/D1    | 0,15  | 15H/D1    | 0,14  | 4O/D1     | 0,10  | 4O/D1     | 0,16  | 4O/D1     | 0,18  |
| 16H/D1    | 0,14  | 4O/D1     | 0,12  | 14H/D1    | 0,07  | 2C/D1     | 0,11  | 2C/D1     | 0,14  |
| 2C/D1     | 0,12  | 16H/D1    | 0,11  | 7N/D1     | 0,07  | 14H/D1    | 0,08  | 14H/D1    | 0,08  |
| 4O/D1     | 0,12  | 2C/D1     | 0,10  | 9H/D1     | 0,06  | 7N/D1     | 0,07  | 15H/D1    | 0,07  |
| 9H/D1     | 0,08  | 9H/D1     | 0,07  | 15H/D1    | 0,06  | 15H/D1    | 0,07  | 7N/D1     | 0,07  |
| 11H/D1    | 0,07  | 11H/D1    | 0,07  | 11H/D1    | 0,05  | 9H/D1     | 0,06  | 20O/L2    | 0,06  |
| 20O/L2    | 0,04  | 1N/D1     | 0,06  | 39O/W3    | 0,04  | 16H/D1    | 0,06  | 16H/D1    | 0,06  |
| 39O/W3    | 0,04  | 20O/L2    | 0,04  | 20O/L2    | 0,04  | 17N/L2    | 0,06  | 9H/D1     | 0,06  |
| 7N/D1     | 0,04  | 39O/W3    | 0,04  | 16H/D1    | 0,04  | 20O/L2    | 0,06  | 39O/W3    | 0,06  |

**Tabela 4.6:** Os dez átomos mais reativos segundo a sua susceptibilidade ao ataque nucleofílico para os Hamiltonianos considerados.

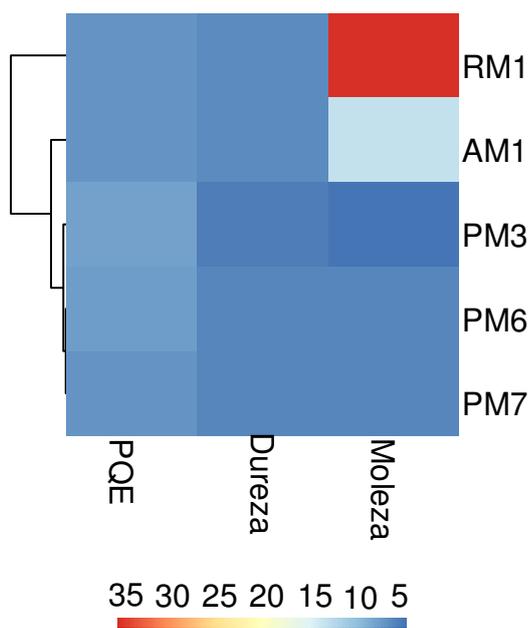
### 4.3 Comparação entre Descritores de Reatividade

Nessa seção serão apresentados os resultados dos índices numéricos de comparação entre os DRs obtidos com os dois tipos de estrutura eletrônica considerados nesse trabalho. Os DRs global para o B3LYP(AK) não foram considerados nessas comparações devido à qualidade de seus resultados. ET e  $N_{max}$  não serão considerados nas comparações dos DRs globais pois são dependentes de outras quantidades globais que já serão testadas.

Dentro dessa seção serão utilizados gráficos de mapas de calor para mostrar os índices de erro absoluto calculados como definidos nas Equação 3.1, Equação 3.2 e Equação 3.3. Os gráficos foram feitos em conjunto com a técnica de clusterização hierárquica para reorganizar os métodos conforme as suas similaridades considerando os DRs a serem comparados.

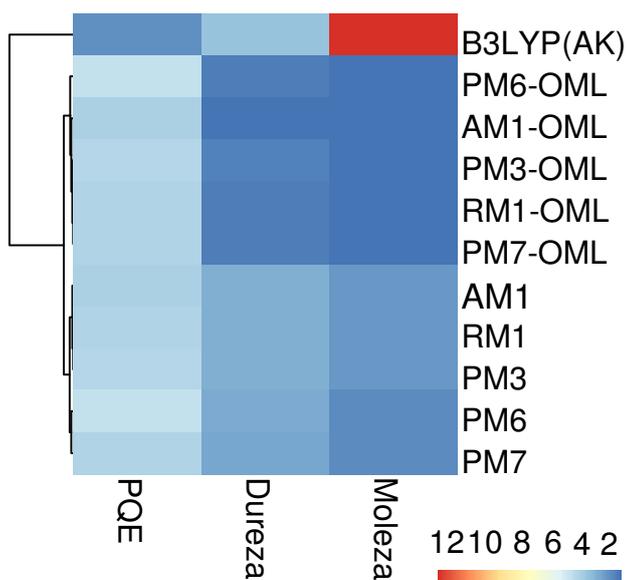
A Figura 4.7 apresenta os índices de comparação para os DRs globais entre B3LYP(DF) e HSE(DF). É possível observar que o AM1, e, principalmente, o RM1 mostram as maiores diferenças. Essas diferenças advêm da pouca, praticamente nenhuma, variação da energia eletrônica entre diferentes estados de carga calculados por esses Hamiltonianos. PM3(DF) mostrou a menor diferença para dureza e moleza

e o PQE apresentou pouca variação entre os métodos.



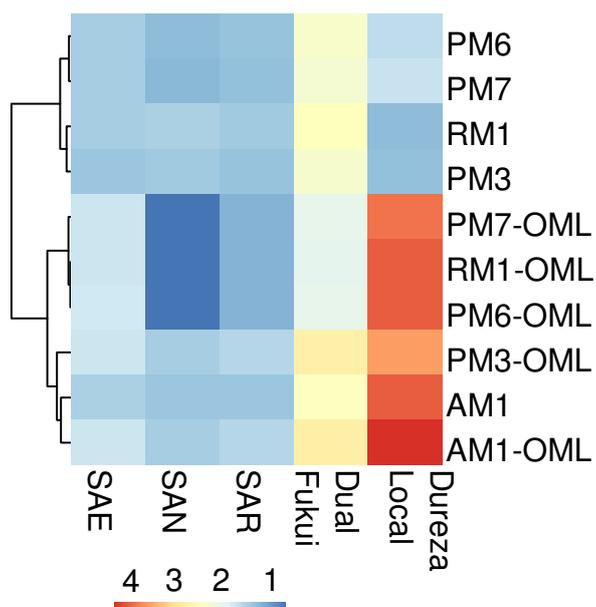
**Figura 4.7:** Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade calculados com B3LYP(DF) e HSE(DF)

A comparação dos DR obtidos com B3LYP(DF) e HSE(AK) estão na Figura 4.8. PM6 e PM7 mostraram a menor diferença para moleza e o PM6 a maior para o PQE. O restante dos DRs globais são bem semelhantes para os outros HSE(AK). O HSE-OML(AK) apresenta o mesmo padrão de variância dos valores de PQE, mas na moleza e dureza eles são bem mais similares ao B3LYP(DF).



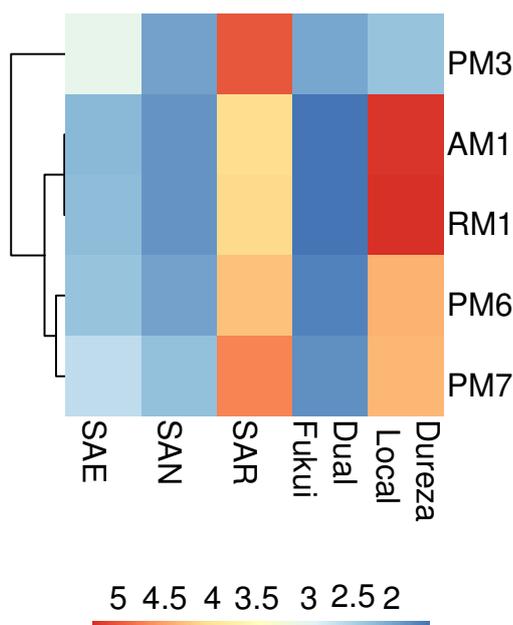
**Figura 4.8:** Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade global calculados com B3LYP(DF) e HSE(AK)

As diferenças entre os DRs locais calculados com HSE(AOC) e B3LYP(AOC) estão na Figura 4.9. A dureza local é o DR que apresentou os índices de erros maiores, mas isso não se deve aos resultados para os HSE e sim pelos resultados do B3LYP(AK) já mencionados. A Dual Fukui segue depois como o DR com mais erros na comparação, e o SAN foi o descritor que obteve maior similaridade entre os HSE. Os métodos semi-empíricos que mais se aproximaram do B3LYP(AOC) foram PM7-OML, PM6-OML e RM1-OML, que além dos formatos das iso-superfícies mostraram grande compatibilidade com os valores do SAN em relação ao B3LYP(AOC).



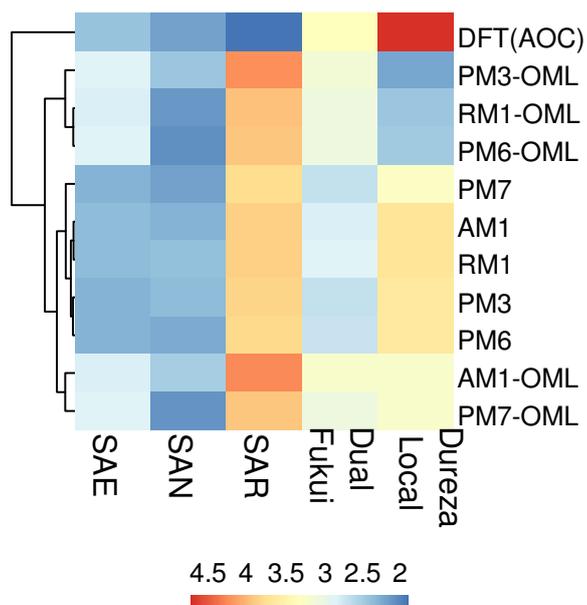
**Figura 4.9:** Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade local calculados com B3LYP(AOC) e HSE(AOC)

A comparação dos DRs locais calculados com DF entre B3LYP e os HSE está representado na Figura 4.10. Nessa comparação, o PM3(DF) se mostrou como o mais diferente, com o menor erro para dureza local e o maior para todos os outros. AM1(DF) e RM1(DF) apresentaram índices de erro bem similares, com os piores resultados para dureza local mas os menores erros para os outros quatro DRs.



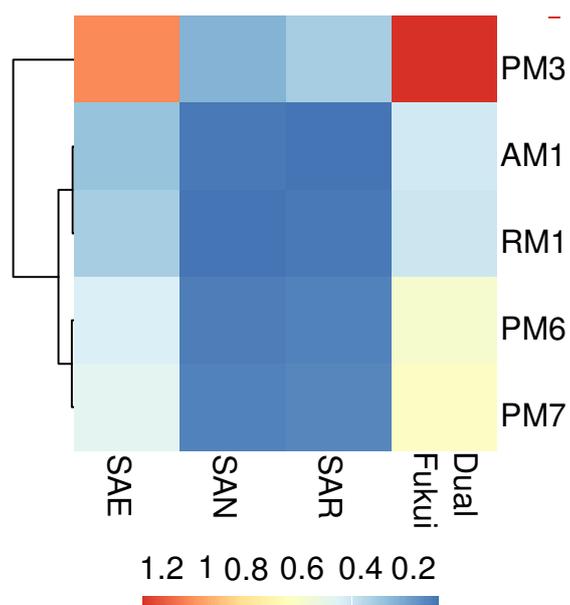
**Figura 4.10:** Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade local calculados com B3LYP(DF) e HSE(DF)

Os erros absolutos da comparação entre os HSE(AOC) e B3LYP(DF) podem ser conferidos na Figura 4.11. É possível observar que os valores de erros dos procedimentos que usaram Hamiltonianos com AOC estão na mesma ordem da comparação entre o próprio B3LYP(AOC) e B3LYP(DF). O SAR foi o DR que mais apresentou diferenças entre os HSE e o B3LYP(DF), em seguida a dureza local. Para os Hamiltonianos semi-empíricos sem utilização do OML não houve nenhuma variação relevante nos valores dos índices de erro calculados, sendo para esses procedimentos tendo bom desempenho nos DRs SAN e SAR. PM3-OML(AOC), RM1-OML(AOC) e PM6-OML(AOC) tiveram melhor desempenho na comparação com o B3LYP(DF) nos descritores de dureza local e SAN.



**Figura 4.11:** Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade local calculados com B3LYP(DF) e HSE(AOC)

Na Figura 4.12 estão dispostos os valores da Soma dos Erros Absolutos para os DRs condensados calculados com os HSE. Para esses DRs, o PM3 é o Hamiltoniano com menor similaridade com o DFT, com um dos maiores erros para Dual Fukui e SAE, e o maior para os outros dois DRs. SAE e Dual Fukui apresentam altos valores de erros para os outros HSE também. AM1 e PM3 mostraram os menores valores da Soma dos Erros absolutos, e considerados nesse estudo como os melhores Hamiltonianos para calcular os DRs condensados.



**Figura 4.12:** Mapa de calor com os índices de erro absoluto entre descritores de reatividade condensados calculados com B3LYP(DF) e HSE(DF)

## 4.4 Discussões

Os funcionais de DFT frequentemente encontram dificuldade na convergência de cálculos para sistemas químicos com muitos átomos, a partir de 80 átomos, devido ao fato do desaparecimento da diferença de energia HOMO-LUMO.<sup>[76]</sup> Isso ocorre em sua maioria nos funcionais de DFT puros, com maior efeito em sistemas isolados (sem solvente implícito ou explícito). Mesmo escolhendo um funcional híbrido nesse trabalho, os resultados para os descritores globais produzidos através das energias dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, segundo a Aproximação de Koopmans, não se mostraram ser confiáveis.

Já os resultados dos DRs globais com a aproximação de Diferenças Finitas para o B3LYP/3-31G estão na mesma escala que os resultados do estudo de Frau e colaboradores,<sup>[77]</sup> que calcularam os DRs para três polipeptídeos usando o mesmo funcional. Segundo nossos resultados, os procedimentos usando Hamiltonianos semi-empíricos que mais se aproximaram do B3LYP(DF) foram aqueles que utilizaram o esquema de Orbitais Moleculares Localizados com a aproximação de Koopmans.

O estudo do Federov e colaboradores<sup>[78]</sup> usaram funcionais de DFT em conjunto com um método de fragmentação para analisar a interação da TRP-cage com o ácido p-fenólico. Nos seus principais resultados a TRP-cage apresentou um forte efeito de estabilização com esse ligante através da interação com o resíduo asparagina-9. Para o caso desse ligante desprotonado, carregado negativamente, as interações mais importantes foram com os resíduos asparagina-1, leucina-2, glicina-5, lisina-8 e arginina-16. Para os nossos resultados de concentração dos descritores locais com B3LYP(DF), a interação com a asparagina-9 é regionalizada em locais com potencial para receber um ataque eletrofílico.

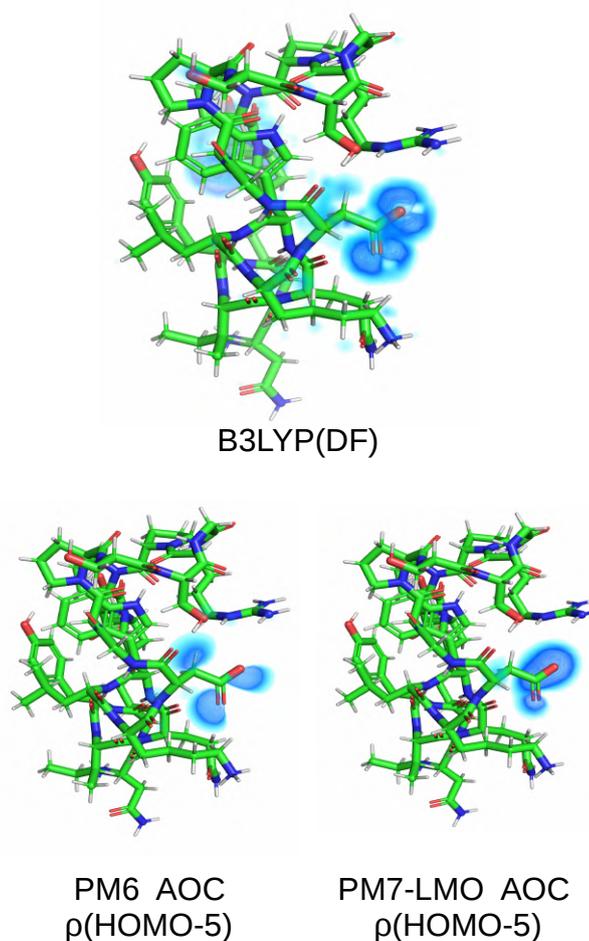
Para todos os procedimentos utilizados foi apontada uma localização de sítios para interação com um substrato nucleófilo, como no caso do ácido p-fenólico desprotonado, nos resíduos asparagina-1 e leucina-2. Também para o descritor de dureza local mostrou uma leve concentração nos nitrogênios da arginina-16. É importante enfatizar que a validação desses descritores obtidos com HSE para processos biológicos não é parte do escopo desse estudo.

Apesar dos DRs obtidos com semi-empírico não corresponderem perfeitamente aos valores obtidos com DFT, todos métodos e aproximações regionalizaram a reatividade nos mesmos locais da TRP-cage. A única exceção foi para o SAE, no qual o procedimento B3LYP(DF) foi o único a apresentar concentração dos valores na asparagina-9. Todavia, é esperado que para a aproximação que usa somente a densidade dos orbitais de fronteira que perca informação em relação a que usa as densidades eletrônicas totais. Isso é agravado ainda mais para moléculas maiores, como proteínas, que possuem um número maior de níveis de energia, com uma significativa probabilidade de alta degenerescência nos orbitais com faixa de energia próxima ao HOMO e LUMO.

No trabalho do Fukushima e seus colaboradores<sup>[33]</sup> foi confirmada a possibilidade de que os orbitais HOMO-LUMO não conseguem sumarizar toda a reatividade de sistemas biológicos, sugestionando que o papel dos orbitais moleculares com energia próxima podem conter informações relevantes para a reatividade desses sistemas. Dentro desse contexto, foi investigado no presente estudo a densidade

dos orbitais moleculares com energia próxima ao HOMO da TRP-cage, para testar se algum deles mostravam susceptibilidade a ataque eletrofílico na asparagina-9.

Nessa busca, o quinto orbital a partir do HOMO em ordem decrescente de energia foi encontrado tanto para os HSE sem OML quanto para os com OML. Esses orbitais moleculares foram renderizados e mostrados na Figura 4.13 em comparação com o SAE obtido com B3LYP(DF), com a TRP-cage representada em um ângulo diferente para mostrar melhor o resíduo em questão. O formato não é idêntico ao B3LYP(DF), mas o sítio reativo foi localizado em um orbital molecular com diferença de energia para o HOMO de aproximadamente 2eV.



**Figura 4.13:** Susceptibilidade ao ataque eletrofílico obtidos com B3LYP(DF) em comparação com as densidade dos orbitais moleculares obtidos com HSE, com e sem esquema de Orbitais Moleculares Localizados.

Polipeptídeos maiores, como enzimas, possuirão ainda mais níveis de energia e potencialmente com maior número de sítios de reatividade importantes. Isso pode indicar a necessidade de uma triagem nos orbitais moleculares próximos aos orbitais moleculares de fronteira, para calcular DRs de proteínas. Os DRs calculados com os HSE usando AOC mostraram desempenho e acurácia razoáveis, e requerem significativamente menos poder computacional que a aproximação de diferenças finitas,

além da possibilidade de utilizar outros orbitais moleculares para complementar a informação de reatividade, como visto nessa seção.

Os resultados desse trabalho sugestionam que a função Dual de Fukui e SAR podem ser vistos como descritores redundantes quando já estão sendo calculados os DRs SAE e SAN. Para a TRP-cage esses DRs não trouxeram nenhuma nova informação de reatividade, levando a conclusão de que SAR provavelmente não descreve tendências de reatividade radical para essa mini-proteína. Frau e colaboradores,<sup>[77]</sup> também calcularam Dual Fukui para polipeptídeos com DFT, resultando no mesmo comportamento e corroborando os resultados dessa dissertação.

Ainda assim, esses DRs condensam informação contidas nos SAN e SAE, podendo se utilizar do SAR para indicar as regiões/átomos mais reativos independente do tipo de ataque, e o Dual Fukui pode condensar em um único descritor local os dois tipos de reatividade que podem se apresentar em uma sistema químico.

Com esses resultados, pode-se concluir que a estrutura eletrônica obtida com Hamiltonianos semi-empíricos pode ser utilizadas para obter os DRs definidos no CDFT para polipeptídeos. Obviamente, não podemos reivindicar que isso seja verdade para todas as proteínas, ou mesmo para maioria delas, mas podemos estabelecer os meios de eficiência no uso desses métodos semi-empíricos.

Importante lembrar também que nada garante que o próprio B3LYP ou outro funcional vai funcionar para todos os sistemas para calcular essas quantidades, o que é esperado também dos HSE. No trabalho do Gould<sup>[79]</sup> foram testadas vários funcionais para obter as funções de Fukui, mostrando que nem sempre os funcionais que obtinham o melhor desempenho para calcular a energia eletrônica e a densidade tinham os melhores resultados, concluindo que as exigências convencionais de uma boa função de onda nem sempre vão estar relacionadas com uma obtenção eficiente de descritores de reatividade.

## CAPÍTULO 5

---

Conclusões

---

Nesse trabalho foram calculados os descritores de reatividade da TRP-cage a partir da estrutura eletrônica obtida com B3LYP/3-21G e outros cinco Hamiltonianos semi-empíricos. Foram explorados as aproximações de Koopmans, Orbital Congelado e diferenças finitas, e representações volumétricas e condensadas para átomos para os descritores locais. Para todos resultados considerados válidos foram feitas comparações numéricas entre os descritores obtidos com a funcional B3LYP e os Hamiltonianos semi-empíricos. As principais conclusões estão sumarizada abaixo

- Métodos semi-empíricos empregando os Orbitais Moleculares Localizados são os melhores em reproduzir os resultados dos descritores locais obtidos com o B3LYP usando diferenças finitas (método de referência) para a estrutura estudada.
- Os descritores locais calculados com os Hamiltonianos semi-empíricos usando energias eletrônicas de diferentes estados de carga não são apropriados para estudos de reatividade química, pelo menos para a TRP-cage, quando comparados com o funcional do DFT.
- Os descritores de reatividade locais obtidos a partir de DFT se concentrou em locais da TRP-cage onde são reportados na literatura forte interação com um ligante específico. Os descritores locais computados a partir de Hamiltonianos semi-empíricos usando as densidades dos orbitais moleculares de fronteira resultaram em mapas de reatividade similares aos do DFT, com ênfase aos Hamiltonianos PM3, PM6 e RM1 em conjunto com o esquema de orbitais moleculares localizados. Esses resultados também foram similares aos descritores obtidos com diferenças finitas para os Hamiltonianos AM1 e RM1 sem os orbitais moleculares localizados.
- Os descritores de reatividade condensados para os Hamiltonianos semi-empíricos mostraram concordância na localização da reatividade nos resíduos da TRP-cage com os descritores obtidos com o método de referência. Entretanto os centros atômicos apontados pelo método de referência como os mais reativos não são acertados pelos métodos semi-empírico. Os melhores Hamiltonianos semi-empírico para calcular esses descritores foram AM1 e RM1.

Em resumo, os resultados sugerem que Hamiltonianos semi-empíricos podem ser utilizados para calcular descritores de reatividade para macromoléculas com os melhores resultados sendo esperados de procedimentos usando as densidades e energias dos orbitais de fronteira.

## CAPÍTULO 6

---

Perspectivas

---

Em referência ao que foi sugerido pelas conclusões desse trabalho as questões a seguir são considerada em aberto e com possível pertinência para posterior investigação.

- A aplicação dos descritores de reatividade utilizando os hamiltonianos semi-empíricos para sistemas biológicos usuais à modelagem computacional e correlacionar com fenômenos de interesse.
- Explorar os orbitais moleculares de fronteira e os critérios para a determinação dessa fronteira para o cálculo dos descritores para sistemas biológicos.

---

## Referências Bibliográficas

---

- [1] MULHOLLAND, A. J. Modelling enzyme reaction mechanisms, specificity and catalysis. *Drug Discovery Today*, v. 10, n. 20, p. 1393–1402, 2005.
- [2] MERZ, K. M. Using quantum mechanical approaches to study biological systems. *Accounts of Chemical Research*, v. 47, n. 9, p. 2804–2811, 2014.
- [3] DUAN, X.; POEPELMEIER, K. R. *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*. 2013. v. 150.
- [4] QI, H. W.; KARELINA, M.; KULIK, H. J. Quantifying electronic effects in QM and QM/MM biomolecular modeling with the Fukui function. *Wuli Huaxue Xuebao/Acta Physico-Chimica Sinica*, v. 34, n. 1, p. 81–91, 2017.
- [5] GEERLINGS, P.; De Proft, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual density functional theory. *Chemical reviews*, v. 103, n. 5, p. 1793–1873, 2003.
- [6] PARR, R. G.; DONNELLY, R. A.; LEVY, M.; PALKE, W. E. Electronegativity: The density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics*, v. 68, n. 8, p. 3801–3807, 1978.
- [7] PARR, R. G.; YANG, W. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 106, n. 14, p. 4049–4050, 1984.
- [8] PEARSON, R. G. Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 54, n. 6, p. 1423–1430, 1989.
- [9] PADMANABHAN, J.; PARTHASARATHI, R.; SUBRAMANIAN, V.; CHATTARAJ, P. Electrophilicity-based charge transfer descriptor. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 111, n. 7, p. 1358–1361, 2007.

- [10] VELA, A.; GÁZQUEZ, J. L. A Relationship between the Static Dipole Polarizability, the Global Softness, and the Fukui Function. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 112, n. 4, p. 1490–1492, 1990.
- [11] ÖZEN, A. S.; De Proft, F.; AVIYENTE, V.; GEERLINGS, P. Interpretation of hydrogen bonding in the weak and strong regions using conceptual DFT descriptors. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 110, n. 17, p. 5860–5868, 2006.
- [12] RIVAS, P.; ZAPATA-TORRES, G.; MELIN, J.; CONTRERAS, R. Probing the hydride transfer process in the lumiflavine–1-methylnicotinamide model system using group softness. *Tetrahedron*, v. 60, n. 19, p. 4189–4196, 2004.
- [13] DOMINGO, L. R.; SÁEZ, J. A. Understanding the mechanism of polar Diels-Alder reactions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 7, n. 17, p. 3576–3583, 2009.
- [14] BENDJEDDOU, A. Studies on Chemical Reactivity of p-aminophenyl Benzene- Fused Bis Tetrathiafulvalenes Through Quantum Chemical Approaches. *American Journal of Applied Chemistry*, v. 4, n. 3, p. 104, 2016.
- [15] KARELSON, M.; LOBANOV, V. S.; KATRITZKY, A. R. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews*, v. 96, n. 3, p. 1027–1044, 1996.
- [16] VIJAYARAJ, R.; SUBRAMANIAN, V.; CHATTARAJ, P. K. Comparison of global reactivity descriptors calculated using various density functionals: A QSAR perspective. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 5, n. 10, p. 2744–2753, 2009.
- [17] De Geerlings, P. HSAB principle: Applications of its global and local forms in organic chemistry. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 80, n. 2, p. 227–235, 2000.
- [18] HEIDAR-ZADEH, F.; FIAS, S.; VÖHRINGER-MARTINEZ, E.; VERSTRAELEN, T.; AYERS, P. W. The local response of global descriptors. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 136, n. 1, p. 19, 2017.
- [19] DOMINGO, L. R.; RÍOS-GUTIÉRREZ, M.; PÉREZ, P. Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, v. 21, n. 6, 2016.
- [20] XIA, Y.; YIN, D.; RONG, C.; XU, Q.; YIN, D.; LIU, S. Impact of Lewis acids on Diels-Alder reaction reactivity: a conceptual density functional theory study. *The journal of physical chemistry. A*, v. 112, n. 40, p. 9970–7, 2008.
- [21] ROOS, G.; FOLOPPE, N.; Van Laer, K.; WYNS, L.; NILSSON, L.; GEERLINGS, P.; MESSENS, J. How thioredoxin dissociates its mixed disulfide. *PLoS Computational Biology*, v. 5, n. 8, 2009.

- [22] FRAU, J.; GLOSSMAN-MITNIK, D. Computational Prediction of the Protonation Sites of Ac-Lys-(Ala)<sub>n</sub>-Lys-NH<sub>2</sub> Peptides through Conceptual DFT Descriptors. *Molecules*, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2017.
- [23] FRAU, J.; HERNÁNDEZ-HARO, N.; GLOSSMAN-MITNIK, D. Computational prediction of the pK<sub>a</sub>s of small peptides through Conceptual DFT descriptors. *Chemical Physics Letters*, Amsterdam, v. 671, p. 138–141, 2017.
- [24] ROOS, G.; LOVERIX, S.; BROSENS, E.; Van Belle, K.; WYNS, L.; GEERLINGS, P.; MESSENS, J. The activation of electrophile, nucleophile and leaving group during the reaction catalysed by pI258 arsenate reductase. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, v. 7, n. 6, p. 981–9, 2006.
- [25] FRAU, J.; RAMIS, R.; GLOSSMAN-MITNIK, D. Computational prediction of the preferred glycation sites of model helical peptides derived from human serum albumin (HSA) and lysozyme helix 4 (LH4). *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 136, n. 4, p. 39, 2017.
- [26] KHANDOGIN, J.; YORK, D. M. Quantum descriptors for biological macromolecules from linear-scaling electronic structure methods. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, v. 56, n. 4, p. 724–737, 2004.
- [27] MERZ, K. M.; FAVER, J. Utility of the hard/soft acid-base principle via the Fukui function in biological systems. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 6, n. 2, p. 548–559, 2010.
- [28] ROY, R. K.; SAHA, S. Studies of regioselectivity of large molecular systems using DFT based reactivity descriptors. *Annual Reports Section "C"(Physical Chemistry)*, v. 106, p. 118, 2010.
- [29] RABI, S.; PATEL, A. H.; BURGER, S. K.; VERSTRAELEN, T.; AYERS, P. W. Exploring the substrate selectivity of human Seh and m. tuberculosis Ehb using QM/MM. *Structural Chemistry*, v. 28, n. 5, p. 1501–1511, 2017.
- [30] ROOS, G.; LOVERIX, S.; De Proft, F.; WYNS, L.; GEERLINGS, P. A computational and conceptual DFT study of the reactivity of anionic compounds: Implications for enzymatic catalysis. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 107, n. 35, p. 6828–6836, 2003.
- [31] ROOS, G.; MESSENS, J.; LOVERIX, S.; WYNS, L.; GEERLINGS, P. A computational and conceptual DFT study on the Michaelis complex of pI258 arsenate reductase. Structural aspects and activation of the electrophile and nucleophile. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 108, n. 44, p. 17216–17225, 2004.
- [32] LEOPOLDINI, M.; MARINO, T.; MICHELINI, M. D. C.; RIVALTA, I.; RUSSO, N.; SICILIA, E.; TOSCANO, M. The role of quantum chemistry in the elucidation of the elementary mechanisms of catalytic processes: From atoms, to surfaces, to enzymes. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 117, n. 5-6, p. 765–779, 2007.

- [33] FUKUSHIMA, K.; WADA, M.; SAKURAI, M. An insight into the general relationship between the three dimensional structures of enzymes and their electronic wave functions: Implication for the prediction of functional sites of enzymes. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, v. 71, n. 4, p. 1940–1954, 2008.
- [34] ZHUO, L.-G.; LIAO, W.; YU, Z.-X. A frontier molecular orbital theory approach to understanding the mayr equation and to quantifying nucleophilicity and electrophilicity by using homo and lumo energies. *Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 1, n. 4, p. 336–345, 2012.
- [35] DIRAC, P. A. M. Quantum mechanics of many-electron systems. *Proc. R. Soc. Lond. A*, v. 123, n. 792, p. 714–733, 1929.
- [36] MULLIKEN, R. S. A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *The Journal of Chemical Physics*, v. 2, n. 11, p. 782–793, 1934.
- [37] GORDY, W.; THOMAS, W. O. Electronegativities of the elements. *The Journal of Chemical Physics*, v. 24, n. 2, p. 439–444, 1956.
- [38] FUKUI, K.; YONEZAWA, T.; NAGATA, C. Mo-theoretical approach to the mechanism of charge transfer in the process of aromatic substitutions. *Journal of Chemical Physics*, New York, v. 27, p. 1247–1259, 1957.
- [39] FUKUI, K.; FUJIMOTO, H. An mo-theoretical interpretation of the nature of chemical reactions.: Ii. the governing principles. In: *Frontier Orbitals And Reaction Paths: Selected Papers of Kenichi Fukui*. World Scientific, 1997. p. 266–276.
- [40] FUKUI, K. Theory of orientation and stereoselection. In: *Orientation and Stereoselection*. Springer, 1970. p. 1–85.
- [41] PEARSON, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *The Journal of the American Chemical Society*, v. 83, n. 22, p. 3533–3339, 1963.
- [42] PEARSON, R. G. Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *Journal of Chemical Education*, v. 64, n. 7, p. 561, 1987.
- [43] ERNZERHOF, M.; SCUSERIA, G. E. Perspective on “inhomogeneous electron gas”. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 103, n. 3-4, p. 259–262, 2000.
- [44] SLATER, J. C. A simplification of the hartree-fock method. *Physical review*, v. 81, n. 3, p. 385, 1951.
- [45] HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.

- [46] AYERS, P. W.; PARR, R. G. Variational principles for describing chemical reactions: The Fukui function and chemical hardness revisited. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 122, n. 9, p. 2010–2018, 2000.
- [47] PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases-the evolution of a chemical concept. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 100, n. C, p. 403–425, 1990.
- [48] SCHNEIDER, H.-J. Linear free energy relationships and pairwise interactions in supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews*, v. 23, n. 4, p. 227–234, 1994.
- [49] ÁNGYÁN, J. Correlation of bond orders and softnesses. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 501, p. 379–388, 2000.
- [50] KLOPMAN, G. Chemical reactivity and the concept of charge-and frontier-controlled reactions. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 90, n. 2, p. 223–234, 1968.
- [51] FUKUI, K.; INAGAKI, S. Orbital interaction rationale for the role of catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 97, n. 16, p. 4445–4452, 1975.
- [52] PARR, R. G.; SZENTPÁLY, L. V.; LIU, S. Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 121, n. 9, p. 1922–1924, 1999.
- [53] LI, Y.; EVANS, J. N. S. The Fukui function: A key concept linking frontier molecular orbital theory and the hard-soft-acid-base principle. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 117, n. 29, p. 7756–7759, 1995.
- [54] MORELL, C.; GRAND, A.; TORO-LABBE, A. New dual descriptor for chemical reactivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 109, n. 1, p. 205–212, 2005.
- [55] GARZA, J.; VARGAS, R.; CEDILLO, A.; GALVÁN, M.; CHATTARAJ, P. K. Comparison between the frozen core and finite differences approximations for the generalized spin-dependent global and local reactivity descriptors in small molecules. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 115, n. 4, p. 257–265, 2006.
- [56] CEDILLO, A.; CONTRERAS, R. A local extension of the electrophilicity index concept. *Journal of the Mexican Chemical Society*, v. 56, n. 3, p. 257–260, 2012.
- [57] ROY, R. K.; KRISHNAMURTI, S.; GEERLINGS, P.; PAL, S. Local Softness and Hardness Based Reactivity Descriptors for Predicting Intra- and Intermolecular Reactivity Sequences: Carbonyl Compounds. *J. Phys. Chem*, v. 5639, n. 97, p. 3746–3755, 1998.
- [58] CHATTARAJ, P. K.; ROY, D. R.; GEERLINGS, P.; TORRENT-SUCARRAT, M. Local hardness: A critical account. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 118, n. 5-6, p. 923–930, 2007.

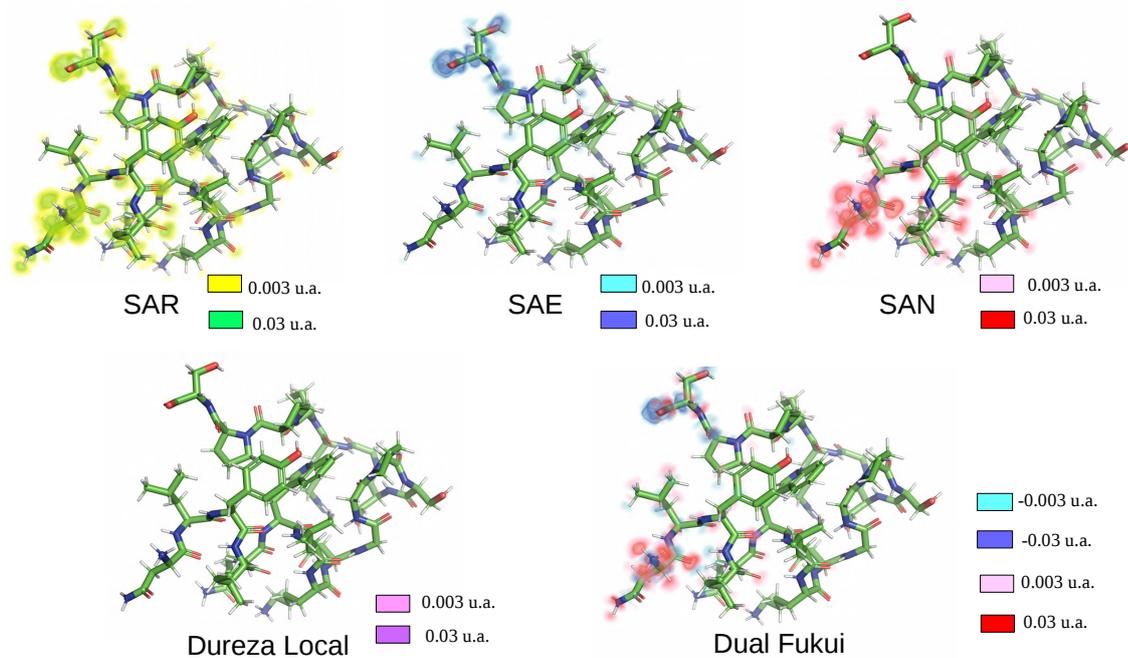
- [59] SAHA, S.; ROY, R. K. "One-into-many" model: An approach on DFT based reactivity descriptor to predict the regioselectivity of large systems. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 111, n. 32, p. 9664–9674, 2007.
- [60] GÁL, T.; GEERLINGS, P.; De Proft, F.; TORRENT-SUCARRAT, M. A new approach to local hardness. *Physical chemistry chemical physics : PCCP*, v. 13, n. 33, p. 15003–15, 2011.
- [61] Designing a 20-residue protein. *Nature Structural Biology*, v. 9, n. 6, p. 425–430, 2002.
- [62] VAN DER SPOEL, D.; LINDAHL, E.; HESS, B.; GROENHOF, G.; MARK, A. E.; BERENDSEN, H. J. Gromacs: fast, flexible, and free. *Journal of computational chemistry*, v. 26, n. 16, p. 1701–1718, 2005.
- [63] TELEMANN, O.; JÖNSSON, B.; ENGSTRÖM, S. A molecular dynamics simulation of a water model with intramolecular degrees of freedom. *Molecular Physics*, v. 60, n. 1, p. 193–203, 1987.
- [64] CORNELL, W. D.; CIEPLAK, P.; BAYLY, C. I.; GOULD, I. R.; MERZ, K. M.; FERGUSON, D. M.; SPELLMEYER, D. C.; FOX, T.; CALDWELL, J. W.; KOLLMAN, P. A. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *Journal of the American Chemical Society*, Washington, v. 117, n. 19, p. 5179–5197, 1995.
- [65] SCHMIDT, M. W.; BALDRIDGE, K. K.; BOATZ, J.; ELBERT, S.; GORDON, M. S.; JENSEN, J. H.; KOSEKI, S.; MATSUNAGA, N.; NGUYEN, K. A.; SU, S.; WINDUS, T. L.; DUPUIS, M.; MONTGOMERY, J. A. General atomic and molecular electronic structure system. *Journal of computational chemistry*, v. 14, n. 11, p. 1347–1363, 1993.
- [66] STEWART, J. J. Application of localized molecular orbitals to the solution of semiempirical self-consistent field equations. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 58, n. 2, p. 133–146, 1996.
- [67] ROCHA, G. B.; FREIRE, R. O.; SIMAS, A. M.; STEWART, J. J. Rm1: A reparameterization of am1 for h, c, n, o, p, s, f, cl, br, and i. *Journal of computational chemistry*, v. 27, n. 10, p. 1101–1111, 2006.
- [68] REPASKY, M. P.; CHANDRASEKHAR, J.; JORGENSEN, W. L. Pddg/pm3 and pddg/mndo: improved semiempirical methods. *Journal of computational chemistry*, v. 23, n. 16, p. 1601–1622, 2002.
- [69] STEWART, J. J. Optimization of parameters for semiempirical methods v: modification of nddo approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular modeling*, v. 13, n. 12, p. 1173–1213, 2007.
- [70] STEWART, J. J. Optimization of parameters for semiempirical methods vi: more modifications to the nddo approximations and re-optimization of parameters. *Journal of molecular modeling*, v. 19, n. 1, p. 1–32, 2013.
- [71] MAIA, J. D. C.; URQUIZA CARVALHO, G. A.; MANGUEIRA JR, C. P.; SANTANA, S. R.; CABRAL, L. A. F.; ROCHA, G. B. Gpu linear algebra libraries and gpgpu programming for accelerating

mopac semiempirical quantum chemistry calculations. *Journal of chemical theory and computation*, v. 8, n. 9, p. 3072–3081, 2012.

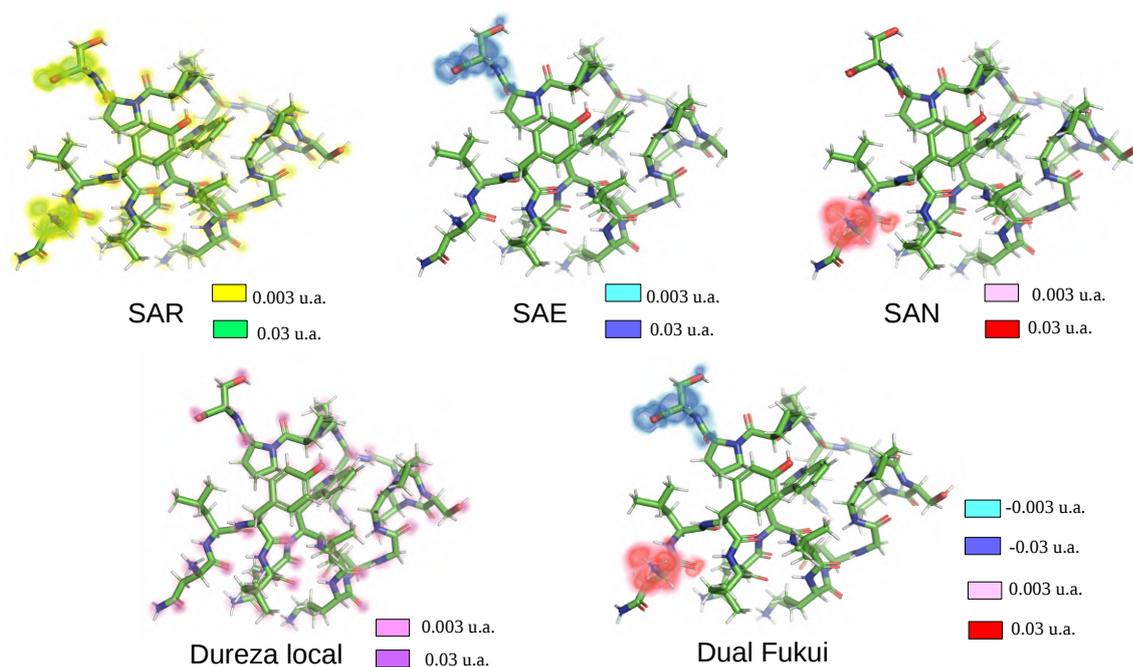
- [72] STEWART, J. J. Stewart computational chemistry. <http://openmopac.net/>, 2007.
- [73] STEWART, J. Application of localized molecular orbitals to the solution of semiempirical self-consistent field equations. *Int. J. Quantum Chem.*, v. 58, p. 133, 1996.
- [74] KLAMT, A.; MOYA, C.; PALOMAR, J. A comprehensive comparison of the iefpcm and ss (v) pe continuum solvation methods with the cosmo approach. *Journal of chemical theory and computation*, v. 11, n. 9, p. 4220–4225, 2015.
- [75] BULTINCK, P.; GIRONÉS, X.; CARBÓ-DORCAZ, R. Molecular quantum similarity: theory and applications. *Reviews in computational chemistry*, v. 21, p. 127–207, 2005.
- [76] RUDBERG, E. Difficulties in applying pure Kohn–Sham density functional theory electronic structure methods to protein molecules. *Journal of Physics: Condensed Matter, Bristol*, v. 24, n. 7, p. 072202, 2012.
- [77] FRAU, J.; RAMIS, R.; GLOSSMAN-MITNIK, D. Computational prediction of the preferred glycation sites of model helical peptides derived from human serum albumin (HSA) and lysozyme helix 4 (LH4). *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 136, n. 4, p. 39, 2017.
- [78] FEDOROV, D. G.; NAGATA, T.; KITaura, K. Exploring chemistry with the fragment molecular orbital method. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 14, n. 21, p. 7562, 2012.
- [79] GOULD, T. What Makes a Density Functional Approximation Good? Insights from the Left Fukui Function. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 13, n. 6, p. 2373–2377, 2017.

## **7.1 Descritores de Reatividade Local**

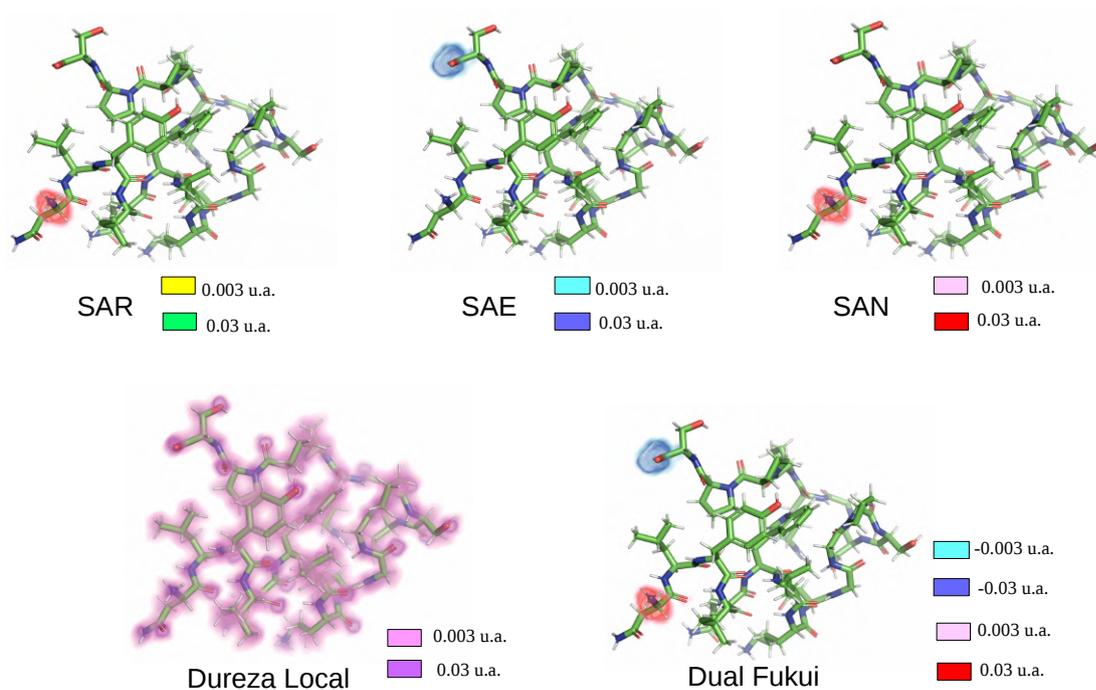
Nas próximas imagens serão apresentadas os resultados para os descritores locais em representação gráfica para os Hamiltonianos semi-empíricos e representações não discutidas no texto principal.



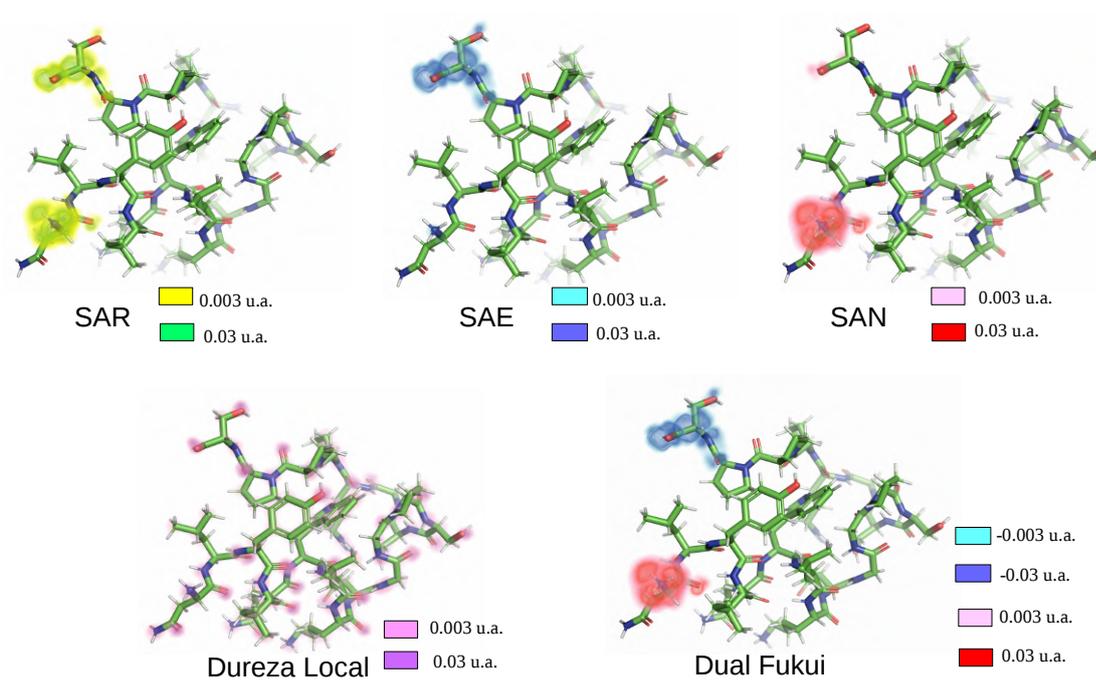
**Figura 7.1:** Descritores locais calculados com AM1(DF)



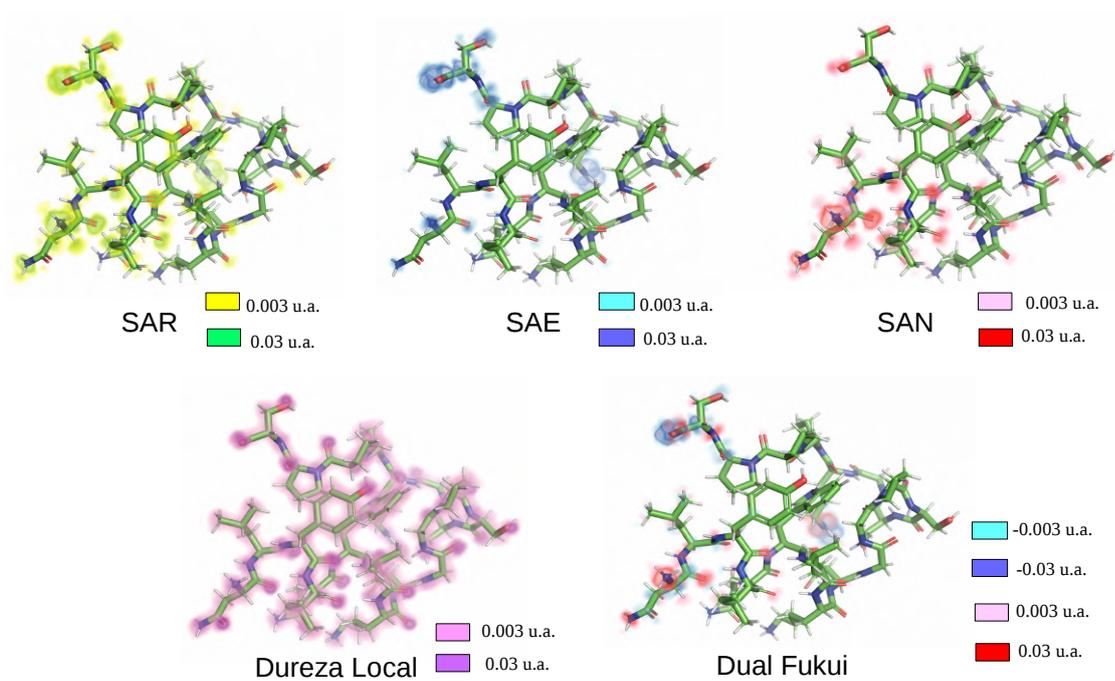
**Figura 7.2:** Descritores locais calculados com AM1(AOC)



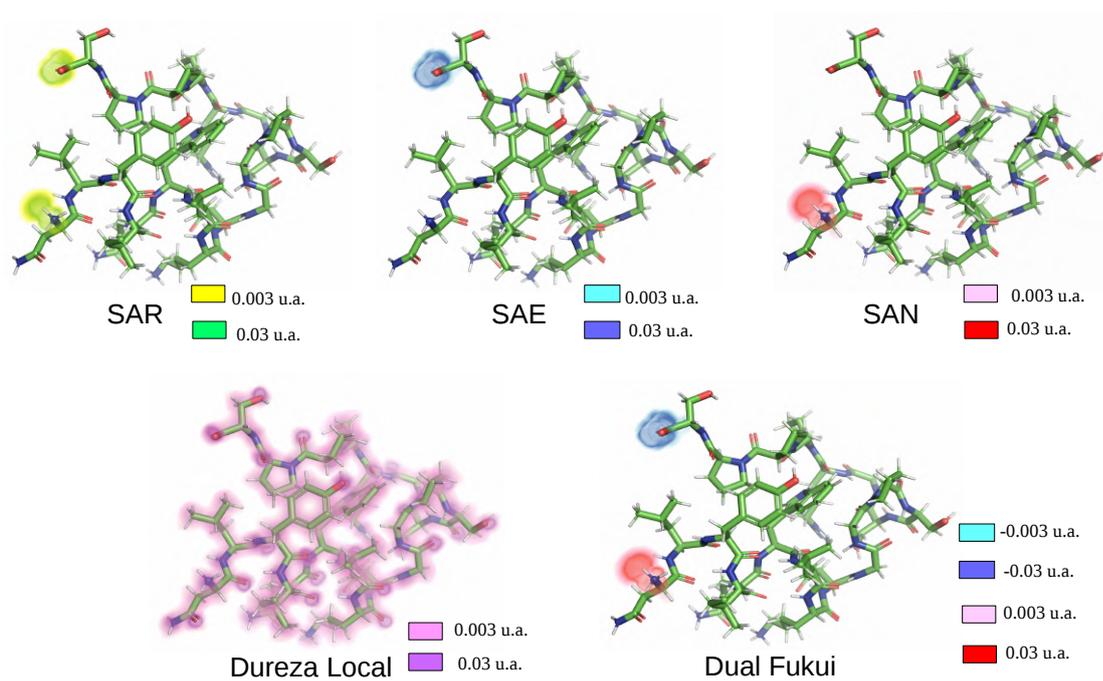
**Figura 7.3:** Descritores locais calculados com AM1-OML(AOC)



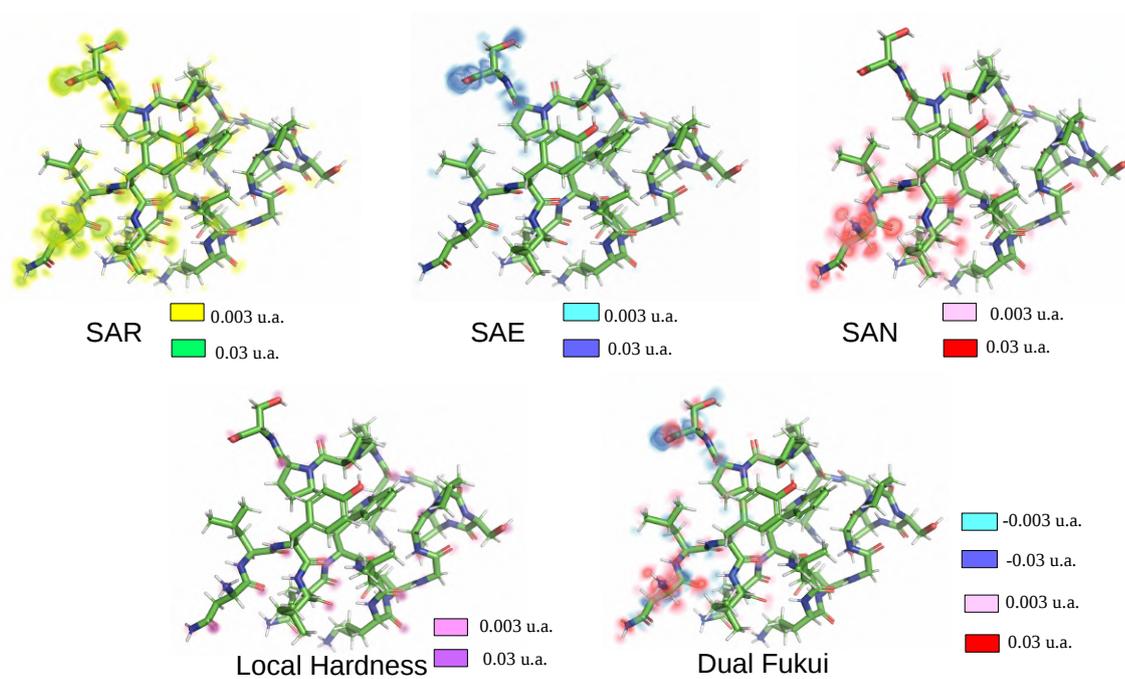
**Figura 7.4:** Descritores locais calculados com RM1(AOC)



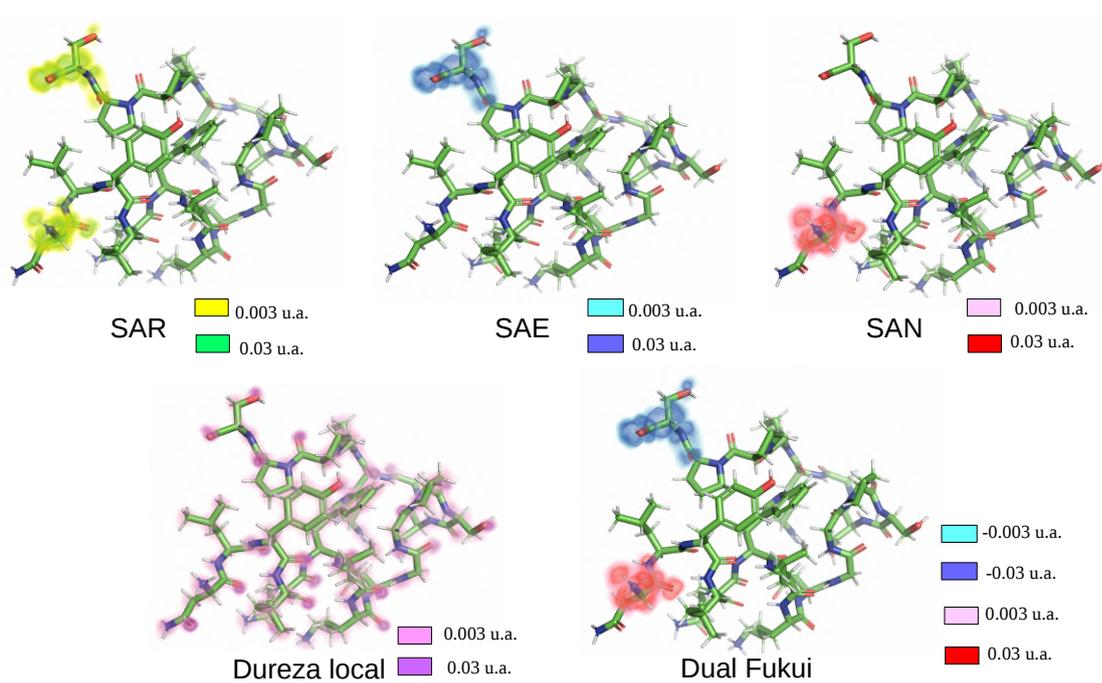
**Figura 7.5:** Descritores locais calculados com PM3(DF)



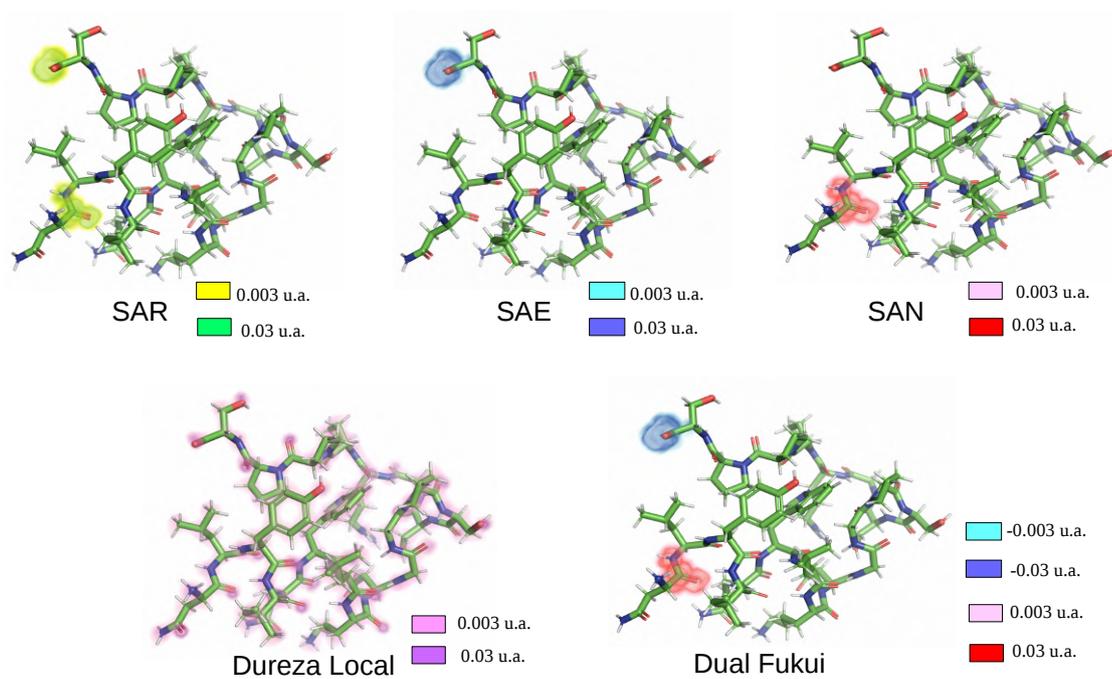
**Figura 7.6:** Descritores locais calculados com PM3-OML(AOC)



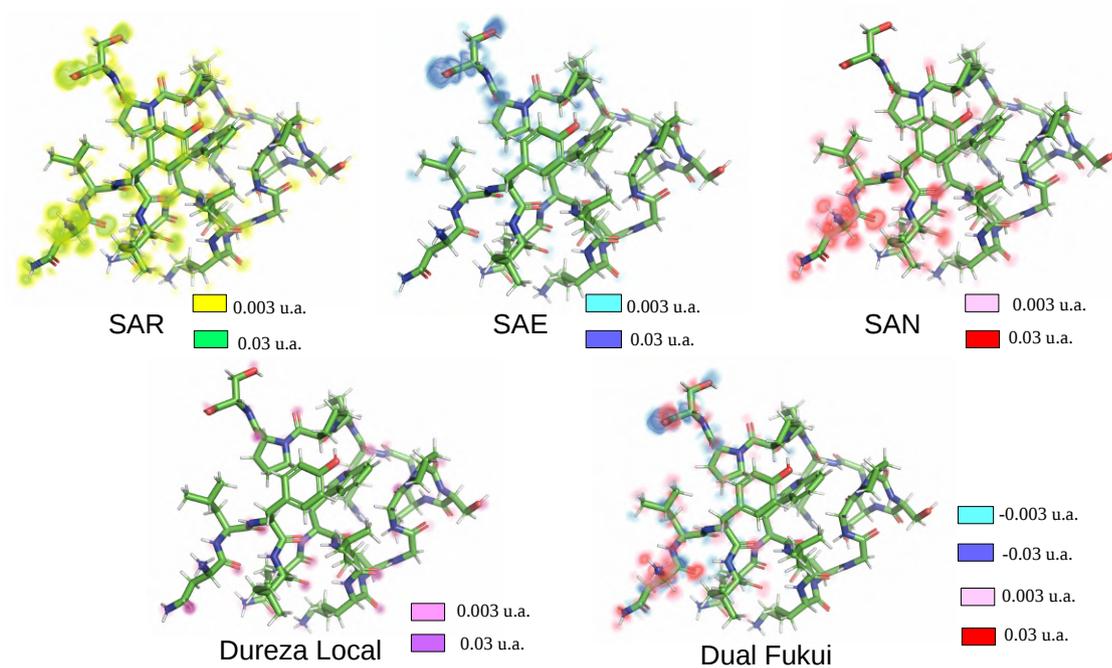
**Figura 7.7:** Descritores locais calculados com PM6(DF)



**Figura 7.8:** Descritores locais calculados com PM6(AOC)



**Figura 7.9:** Descritores locais calculados com PM6(AOC)



**Figura 7.10:** Descritores locais calculados com PM7(DF)

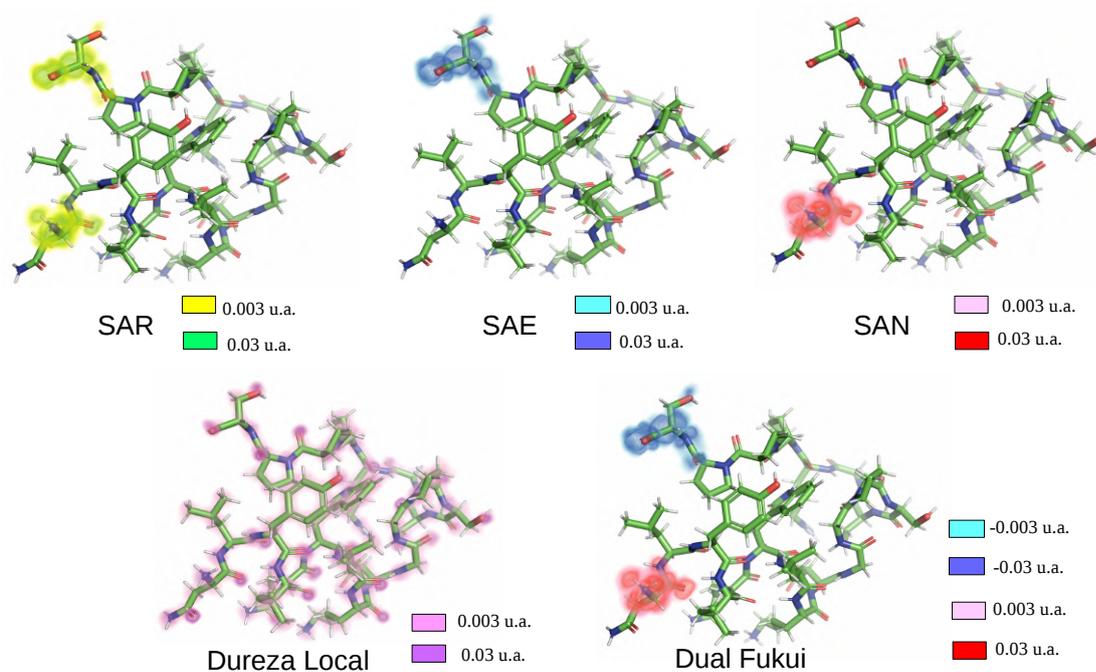


Figura 7.11: Descritores locais calculados com PM7(AOC)

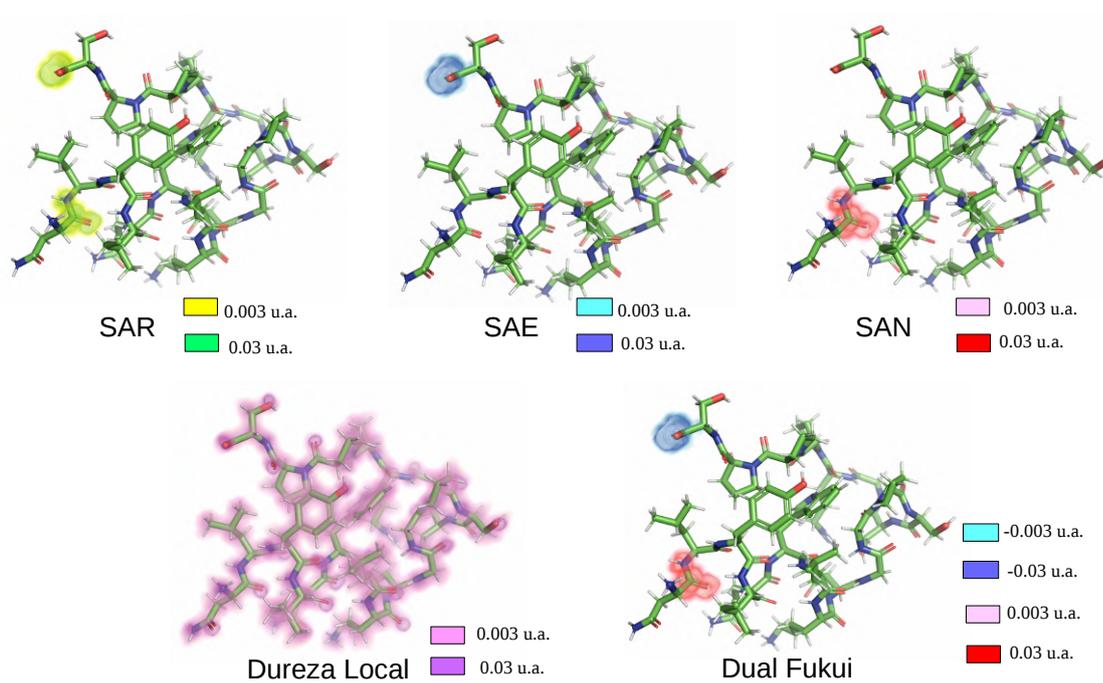


Figura 7.12: Descritores locais calculados com PM7-OML(DF)