



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**POTENCIAIS DE REDUÇÃO EM MEIO AQUOSO:
APLICAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE
PROTOCOLOS DE CÁLCULO BASEADOS EM
MODELOS IMPLÍCITOS E MÉTODOS HÍBRIDOS**

DANIEL GABRIEL DA SILVA

JOÃO PESSOA – PB
MARÇO 2020

DANIEL GABRIEL DA SILVA

Potenciais de Redução em Meio Aquoso:
Aplicação e Desenvolvimento de
Protocolos de Cálculo Baseados em
Modelos Implícitos e Métodos Híbridos

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de mestre em Química pela
Universidade Federal da Paraíba

Orientador: Dr. Otávio Luís de Santana

JOÃO PESSOA – PB
MARÇO 2020

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

S586p Silva, Daniel Gabriel da.
Potenciais de Redução em Meio Aquoso: Aplicação e Desenvolvimento de Protocolos de Cálculo Baseados em Modelos Implícitos e Métodos Híbridos / Daniel Gabriel da Silva. - João Pessoa, 2020.
97 f. : il.

Orientação: Otávio Luís de Santana.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Benchmarking, exatidão química, método híbrido. I.
de Santana, Otávio Luís. II. Título.

UFPB/BC

Potenciais de redução em meio aquoso: aplicação e desenvolvimento de protocolos de cálculo baseados em modelos implícitos e métodos híbridos.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Daniel Gabriel da Silva e aprovada pela banca examinadora em 06 de março de 2020.

Otávio Luís de Santana

Prof. Dr. Otávio Luís de Santana
Orientador/Presidente

Sidney Ramos de Santana

Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana
Examinador

Gerd Bruno da Rocha

Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha
Examinador



Johann Sebastian Bach (~1720).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que até aqui vem me ajudando nessa jornada por esse “mundão”, pois Ele sim é o único sentido da vida e de tudo que existe. Com sua grande sabedoria fez tudo que existe na sua mais perfeita beleza, de uma simples partícula até as colossais galáxias, do conhecido até o desconhecido. A Ti, meus mais sinceros agradecimentos.

Aos meus amados pais, Marileide Gabriel da Silva e Elias Francisco da Silva, que sempre me orientaram a tomar atitudes corretas. Obrigado por sempre me apoiarem e incentivarem a continuar estudando e a correr atrás dos meus sonhos. Mesmo com tantas dificuldades encontradas na estrada da vida, não deixaram de tentar dar o melhor para mim e para meu irmão. Ao meu querido e amado irmão, José Diego Gabriel da Silva, que sempre foi minha coluna de sustentação. Você foi meu primeiro professor. Obrigado irmão! Meus profundos agradecimentos a sua esposa, Luciana Araújo Gabriel da Silva, que sempre tentou fazer o melhor para ele e aos que estão a seu redor. Obrigado por sempre me acolher em seu lar.

Agradeço ao meu orientador e grande inspirador Prof. Dr. Otávio Luís de Santana, que tão humildemente e pacientemente me apoiou em cada etapa deste processo, compartilhando seus conhecimentos e ensinamentos, fazendo-me tornar um melhor pesquisador e também uma pessoa melhor. Obrigado por tantos momentos de sabedoria e por tornar possível a realização deste projeto. Além de um excelente professor, sem dúvidas, o senhor é um exemplo de pessoa a ser seguido. Sou grato também a sua família (Heloyse e Luiz) pelo acolhimento e pelos conselhos nos momentos difíceis.

Ao professor Dr Sidney Ramos Santana que contribuiu significativamente para o desenvolvimento deste projeto. Além de compartilhar conhecimentos que contribuíram para a minha formação.

Aos companheiros de laboratório: Antônio José, Railton Barbosa, Filipe Berlamin, Albert Jorgivan, José Roberto e Mariana pela parceria e pelos ensinamentos nesta jornada. Aos meus amigos mais próximos: Joselito Júnior, Bruno Vasconcelos, Lucas Caetano, Jéssica Lorena, Carlos Alberto, Andrei Veríssimo e Emerson Gomes pela amizade e incentivo. Em especial a Mayzza Márcia, pelo apoio, companheirismo, por acreditar no meu potencial e por nunca ter desistido de mim.

Agradeço ao Laboratório de Modelagem Molecular de Reações Químicas (LMMRQ) e aos professores Dr. Silmar A. do Monte e a Dra. Elizete Ventura. Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Química da UFPB e do departamento de Química, e a CNPq pela bolsa concedida.

E por fim, agradeço a todos os professores que se esforçaram para dar um ensino de qualidade e aos que participaram diretamente e indiretamente dessa jornada

RESUMO

Os modelos de solvente implícito foram parametrizados para prever energias livres de solvatação de solutos neutros e iônicos, as quais podem ser combinadas com energias experimentais ou *ab initio* dos respectivos sistemas em fase gasosa para estimar as variações de energia na solução. Tais procedimentos têm sido amplamente aplicados no cálculo de diversas propriedades, como os potenciais de redução e energias de ligação em vários solventes. O principal objetivo do presente trabalho é descrever o processo de solvatação em água, utilizando modelos implícitos e método híbrido, tendo como caráter avaliativo o cálculo do potencial de redução de 42 reações de oxirredução (14 aminas, 4 nitróxidos e 24 fenóis). No presente estudo foram investigadas as abordagens metodológicas: (i) realização de *scan* sistemático e recozimento simulado para a busca de estruturas de mínima energia; (ii) emprego do protocolo de cálculo direto do potencial de redução; (iii) utilização dos métodos de estrutura eletrônica G3(MP2)-RAD(+) e M06-2X (com os conjuntos de base 6-31+G(d) e cc-pVDZ, com adição de parâmetros remanescentes do método composto); e (iv) utilização dos modelos de solvatação C-PCM e SMD com e sem a inclusão de moléculas explícitas de solvente no protocolo de cálculo. A pesquisa mostrou que a utilização do método composto, sem a inclusão de moléculas explícitas de solvente, fornece resultados similares aos obtidos com o método M06-2X, este último a um custo computacional muito menor, porém com erros absolutos médios superiores a 200 mV (ou 4,6 kcal·mol⁻¹). O emprego de um método híbrido, nos quais moléculas explícitas são incluídas no protocolo de cálculo direto, pode levar a previsão de potenciais de redução com um erro absoluto inferior a 40 mV (menos de 1,0 kcal·mol⁻¹).

Palavras-Chave: *Benchmarking*, exatidão química, método híbrido.

ABSTRACT

The implicit solvent models were parameterized to predict solvation free energies of neutral and ionic solutes, which can be combined with experimental energies or *ab initio* of the respective gas-phase systems to estimate the energy variations in the solution. Such procedures have been widely applied in the calculation of several properties, such as the reduction potentials and binding energies in various solvents. The main objective of the present work is to describe the solvation process in water, using implicit models and hybrid method, having as an evaluative character the calculation of the reduction potential of 42 redox reactions (14 amines, 4 nitroxides, and 24 phenols). In the present study, the methodological approaches were investigated: (i) systematic scanning and simulated annealing to search for structures with minimum energy; (ii) use of the direct reduction potential calculation protocol; (iii) use of the electronic structure methods G3(MP2)-RAD(+) and M06-2X (with the basis sets 6-31+G(d) and cc-pVDZ, with the addition of the remaining parameters of the composite method); and (iv) use of the C-PCM and SMD solvation models with and without the inclusion of explicit solvent molecules in the calculation protocol. The research has shown that the use of the composite method, without including explicit solvent molecules, provides results similar to those obtained with the M06-2X method, the latter at a much lower computational cost, but with mean absolute errors greater than 200 mV (or 4.6 kcal·mol⁻¹). The use of a hybrid method, in which explicit molecules are included in the direct calculation protocol, can lead to the prediction of reduction potentials with an absolute error of less than 40 mV (less than 1.0 kcal·mol⁻¹).

Keywords: *Benchmarking, chemical accuracy, hybrid method.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Modelos teóricos de solvatação (a) contínuo (implícito) e (b) explícito. Fonte: própria.....	13
Figura 2: Cavidade gerada pela <i>Superfície de van der Waals</i> (VDWS). Adaptado de Shimizu (2005)..	26
Figura 3: Cavidade gerada pela <i>Superfície Excluída do Solvente</i> (SES). Adaptado de Shimizu (2005).	27
Figura 4: Cavidade gerada pela Superfície Acessível ao Solvente (<i>Solvent Accessible Surface</i> , SAS). Adaptado de Shimizu (2005).....	27
Figura 5: Divisão equilaterial de um triângulo. (a) Ordem de visão $N=2$. (b) Ordem de divisão $N=3$. (c) Ordem de divisão $N=6$. Adaptado de Mennucci e Cammi (2008).....	29
Figura 6: Cavidade para a molécula de metanal construída com procedimento GEPOL TsNum=60. Adaptado de Mennucci e Cammi (2008).....	30
Figura 7: Cavidade para a molécula de metanal construída com procedimento GEPOL TsAre. Adaptado de Mennucci e Cammi (2008).....	30
Figura 8: Modelagem da meia-reação de redução da dimetilamina via procedimento direto. Neste exemplo os dois lados da reação estão na fase solvatada. Fonte: própria.....	34
Figura 9: Ciclo termodinâmico para uma reação de oxirredução de um elétron utilizado para descrever a composição da energia livre de redução. Fonte: própria.....	35
Figura 10: Dimetilamina acomodada na cavidade do tipo van der Waals com o fator 1,2 e modelo topológico UAKS.....	37
Figura 11: Dimetilamina acomodada na cavidade do tipo van der Waals com o modelo topológico SMD-Coulomb.....	37
Figura 12: <i>Scan</i> realizado em uma das coordenadas da estrutura a001 (dimetilamina), em destaque na parte superior. Fonte: própria.....	40
Figura 13: Solvatação explícita da molécula dimetilamina (a001). Fonte: própria.....	47
Figura 14: Resultado da análise de ligações de hidrogênio pelo <i>Solvate</i> para dimetilamina. (a) Estrutura de referência e (b) reduzida.....	48
Figura 15: Esquema adotado para garantir a conservação de massa (e de elétrons) nos casos em que o número de moléculas de solvente selecionadas para reagente e produto são diferentes.....	50
Figura 16: Representação do vetor velocidade. Fonte: própria.....	78
Figura 17: Coluna de gás. Fonte: própria.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estruturas de referência em estudo e potenciais de redução de um elétron teóricos e experimentais (em V) em meio aquoso obtidos nos trabalhos de referência.....	14
Tabela 2: Erros absolutos médios (e_{med}) e máximos (e_{max}) em relação aos resultados teóricos de referência (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) associados ao método G3(MP2)-RAD(+) com a correção <i>quasi-harmônica</i>	42
Tabela 3: Erros absolutos médios (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados teóricos (e_{ref}), com a correção <i>quasi-harmônica</i> , e experimentais (e_{exp}).....	45
Tabela 4: Erros absolutos médios (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados teóricos (e_{ref}), sem a correção <i>quasi-harmônica</i> , e experimentais (e_{exp}).....	46
Tabela 5: Sequência adotada na caracterização de ligações de hidrogênio da difenilamina (a011).....	49
Tabela 6: Protocolos para a redução de algumas espécies selecionadas em solução aquosa com os respectivos valores estimados de potencial E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados experimentais, obtidos sem a correção <i>quasi-harmônica</i> a nível M06-2X/6-31+G(d) e com modelo de solvatação C-PCM (e demais configurações).....	51
Tabela 7: Procedimento de seleção de moléculas de água para a dietilamina (a002).....	52
Tabela 8: Potenciais de redução E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados experimentais para diferentes quantidades de moléculas de solvente.....	53
Tabela 9: Potenciais de redução teóricos E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, valores entre parênteses) referentes as reações selecionadas obtidos com funcional M06-2X e conjuntos de base 6-31+G(d) e cc-pVDZ com o modelo de solvatação C-PCM.....	53
Tabela 10: Estruturas reagente e produto das reações de oxirredução tratadas com moléculas de água explícitas.....	54
Tabela 11: Energias (em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) associadas ao processo de transferência de próton da água para a reduzida HS^- (c034).....	55
Tabela 12: Esquemas reacionais investigados para a redução da espécie HS (c034) em solução aquosa com os respectivos valores estimados de potencial E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados experimentais.....	56
Tabela 13: Esquemas reacionais investigados para a redução da espécie dimetilamina (a001) em solução aquosa com os respectivos valores estimados de potencial E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados experimentais.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BOMD: *Born-Oppenheimer Molecular Dynamics* (Ab-Initio).

D-PCM: *Dielectric Polarizable Continuum Model*.

DFT: *Density Functional Theory*.

EDO: Equação Diferencial Ordinária.

GBSA: *Generalized Born with Surface Accessible*.

GEPOL: *Generate-Polygon*.

GGA: *Generalized Gradient Approximation*.

IEF-PCM: *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model*.

MC: Monte Carlo.

MD: *Molecular Dynamics* (Clássico).

PCM: *Polarizable Continuum Model*.

SAS: *Solvent Accessible Surface*.

SCRF: *Self-Consistent Reaction Field*.

SES: *Solvent Excluded Surface*.

SHE: *Standard Hydrogen Electrode*.

VDWS: *van der Waals Surface*.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	6
Resumo.....	8
Lista de Ilustrações.....	10
Lista de Tabelas.....	11
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	22
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
3.1 Teoria do Funcional da Densidade.....	23
3.2 Modelo Implícito de Solvatação.....	25
3.3 Modelo Explícito de Solvatação.....	31
3.4 Cálculo de Potenciais de Redução.....	34
4. METODOLOGIA.....	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
5.1 Estudo Conformacional.....	40
5.2 Potenciais de Redução: Modelos Implícitos de Solvatação.....	42
5.3 Potenciais de Redução: Método Híbrido de Solvatação.....	47
6. CONCLUSÃO.....	58
7. PERSPECTIVAS.....	60
8. APÊNDICES.....	61
8.1 Modelos de Inputs.....	61
8.2 Potenciais de Redução.....	64
8.3 Dados das Simulações Moleculares.....	72
9. ANEXOS.....	73
9.1 Equações para o Cálculo da Dinâmica Ab Initio de Born-Oppenheimer.....	73
9.2 Equações para o Cálculo da Energia de Solvatação.....	80
10. REFERÊNCIAS.....	87

1. INTRODUÇÃO

A modelagem computacional de sistemas em fase gasosa (ou em matriz de gases inertes) é formalmente a mais simples de proceder. Nestes casos, quando em baixas concentrações, as espécies químicas podem ser tratadas como isoladas, sem interação, o que facilita significativamente a modelagem teórica, no limite em que o sistema de interesse é definido pela própria molécula. Se a teoria fosse circunscrita apenas a fase gasosa a Química Quântica não seria aplicável no tratamento de processos de interesse estudados em solução, razão pela qual o desenvolvimento de metodologias para a descrição de sistemas condensados, especialmente no caso de reações em meio aquoso, é uma temática crescente nesta área de pesquisa [1-3].

Com o ferramental existente a realização de cálculos de sistemas gasosos é, em geral, quantitativamente satisfatória, sendo este o primeiro passo na busca por generalizações sobre como o sistema pode se comportar em sua fase condensada de modo a descrever como o meio circundante afeta os resultados. Os modelos contínuos (ou implícitos) de solvatação foram introduzidos com o intuito de investigar os efeitos médios do solvente sobre o soluto, de modo a possibilitar o estudo de reações que ocorrem em meios condensados [1-3]. Tal abordagem, que se caracteriza pela ausência de moléculas explícitas do solvente, foi um marco nesta área de pesquisa ao possibilitar a modelagem de reações frente a diversos tipos de solvente com pequeno incremento no custo computacional. Os modelos contínuos foram parametrizados para descrever energias de solvatação (em especial energias livres), podendo tais valores serem combinados com dados experimentais ou cálculos *ab initio* em fase gasosa para realizar estimativas das energias dos solutos em solução. Com isso, cálculos teóricos que empregam modelos contínuos de solvatação tem possibilitado quantificar tanto propriedades cinéticas (possibilitando auxiliar a elucidação de mecanismos de reação) quanto termodinâmicas (como, por exemplo, pKa's e potenciais de redução) [1-3]. Esforços de desenvolvimento de modelos teóricos nas últimas duas décadas, combinados com o crescimento da capacidade computacional, tem resultado na ampla disponibilidade de modelos contínuos de solvatação projetados para descrever com mais exatidão a natureza dos sistemas em fase condensada. No entanto, embora formalmente possam ser aplicados para tratar qualquer solvente, modelos contínuos fornecem melhores resultados quando os efeitos de interação soluto-solvente são relativamente pequenos, como no caso de espécies apolares, de modo que apenas o efeito médio da interação precise ser levado em consideração.

A ideia central dos modelos implícitos de solvatação se refere a possibilidade de remover o grande número de moléculas individuais de solvente, contanto que se modifique o espaço que essas moléculas ocupavam, para que, modeladas como um contínuo polarizável, obtenham-se propriedades consistentes com as do próprio solvente (Figura 1(a)) [1-3]. No entanto, a água, um solvente singular de grande relevância em sistemas biológicos, que possibilita a solvatação de muitas substâncias orgânicas e inorgânicas devido a sua estrutura dipolar e da grande capacidade de interações por meio das ligações de hidrogênio, muitas vezes exige um tratamento diferenciado para que seja possível obter resultados com exatidão significativa. Nestes casos, pode-se empregar um método de solvatação explícita (Figura 1(b)), que se caracteriza por modelar os sistemas condensados com a introdução de moléculas do solvente circundando o soluto enquanto trata o grande número de possibilidades de arranjos a partir de um procedimento de simulação computacional [4-5]. Entretanto, para descrever as interações nos sistemas condensados os métodos de simulação computacional em geral empregam campos de força, os quais não são capazes de reproduzir outra característica de solventes próticos, como a água: a reatividade solvente, tanto entre as próprias moléculas de solvente quanto, em especial, com o soluto.

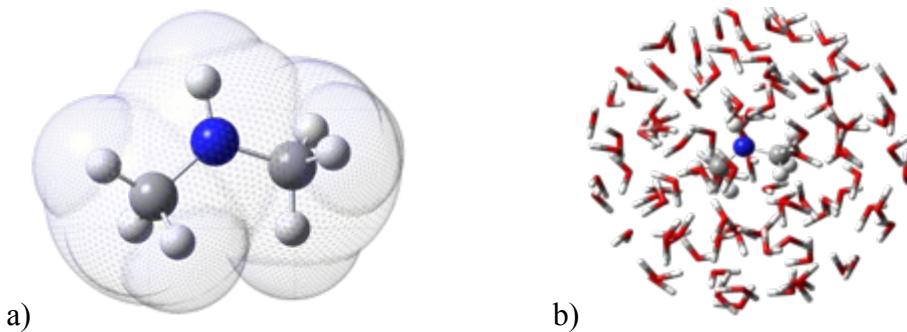


Figura 1: Modelos teóricos de solvatação (a) contínuo (implícito) e (b) explícito. Fonte: própria.

Neste trabalho de pesquisa pretende-se desenvolver um protocolo que leve em conta o efeito da solvatação no cálculo de propriedades termodinâmicas com o intuito de reproduzir resultados experimentais com exatidão química (cujo erro absoluto é inferior a $1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), combinando-se modelos implícitos e abordagem explícita. Com esta finalidade, tomou-se, como caráter avaliativo, os potenciais de redução teóricos e experimentais de um conjunto constituído por 42 reações de oxirredução (envolvendo 14 aminas, 4 nitróxidos e 24 álcoois/fenóis/tiofenóis) [6-7], cujos sistemas de referência são apresentados na Tabela 1.

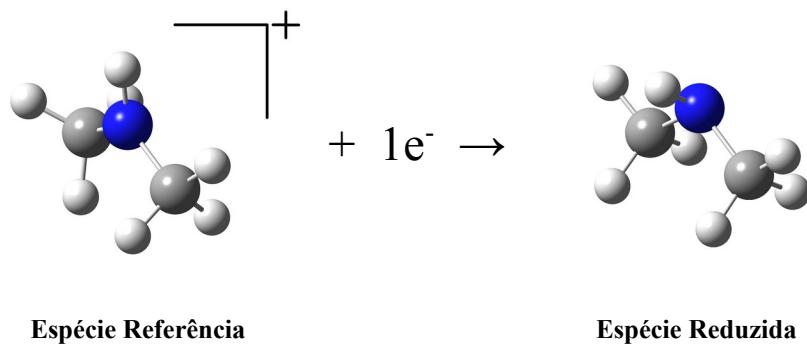
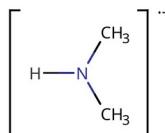
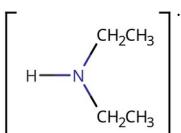
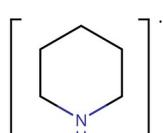
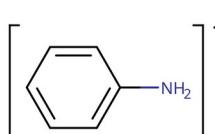
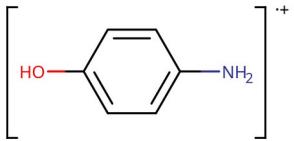
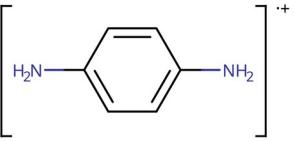
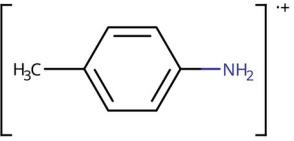
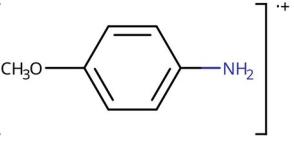
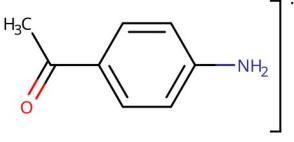
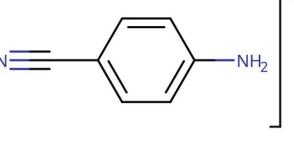
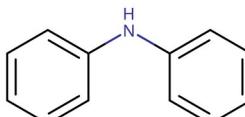
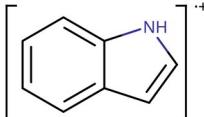
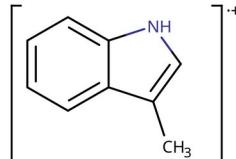
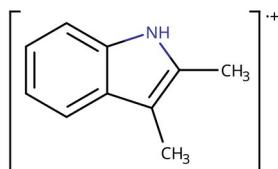
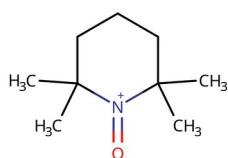
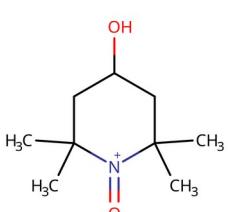
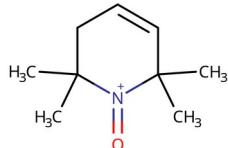
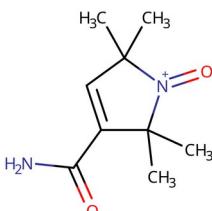
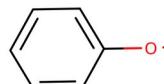
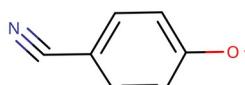
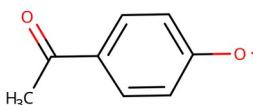


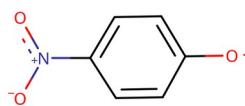
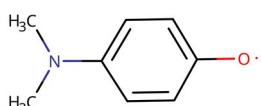
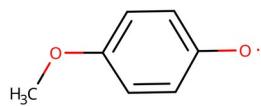
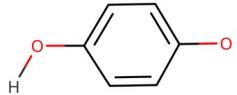
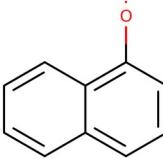
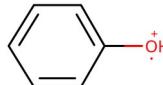
Tabela 1: Estruturas de referência em estudo e potenciais de redução de um elétron teóricos e experimentais (em V) em meio aquoso obtidos nos trabalhos de referência.

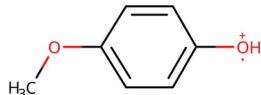
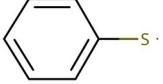
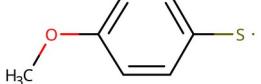
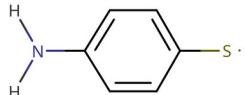
Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
GRUPO A: AMINAS				
	a001	1,25	1,24	1,27
	a002	1,25	1,22	1,36
	a003	1,22	1,25	1,34
	a004	1,22	1,12	1,02

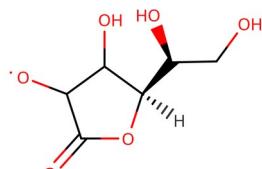
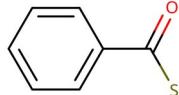
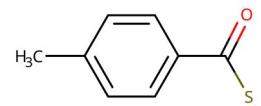
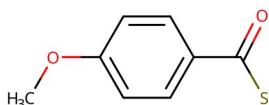
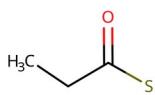
Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	a005	0,84	0,83	0,76
.....				
	a006	0,45	0,43	0,59
.....				
	a007	1,08	0,98	0,92
.....				
	a008	0,86	0,78	0,79
.....				
	a009	1,47	1,35	1,14
.....				
	a010	1,60	1,42	1,32

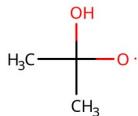
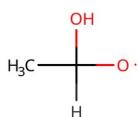
Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	a011	1,09	0,98	1,00
	a012	1,46	1,33	1,24
	a013	1,28	1,15	1,07
	a014	1,08	0,94	0,93
<hr/>				
GRUPO B: NITRÓXIDOS				
	b015	0,76	0,55	0,74
	b016	0,78	0,70	0,83

Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	b017	0,82	0,68	0,80
	b018	0,81	0,81	0,96
GRUPO C: ÁLCOOIS/FENÓIS/TIOFENÓIS				
	c019	0,51	0,45	0,79
	c020	0,47	0,40	0,76
	c021	0,93	0,80	1,12
	c022	0,83	0,76	1,00

Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	c023	1,05	0,99	1,22
.....				
	c024	-0,16	-0,21	0,17
.....				
	c025	0,21	0,14	0,54
.....				
	c026	0,19	0,16	0,45
.....				
	c027	0,32	0,24	0,59
.....				
	c028	2,01	1,90	1,50
.....				

Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	c029	1,44	1,35	1,10
.....				
	c030	1,41	1,41	1,10
.....				
	c031	0,53	0,26	0,69
.....				
	c032	0,38	0,08	0,57
.....				
	c033	0,18	-0,09	0,36
.....				
	c034	1,00	0,67	1,15
.....				

Especie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	c035	0,44	0,05	0,73
	c036	0,68	0,88	0,72
	c037	1,03	0,97	1,21
	c038	1,01	0,95	1,19
	c039	1,00	0,94	1,17
	c040	1,01	0,92	1,22

Espécie Referência	Cód.	$E^0_{\text{PCM}}{}^a$	$E^0_{\text{SMD}}{}^b$	$E^0_{\text{exp}}{}^c$
	c041	0,90	0,86	1,45
	c042	0,88	0,89	1,47
	e_{abs} (mv)	182	255	---
	e_{abs} (kcal·mol ⁻¹)	4,2	5,9	---

^a Protocolo direto com o método G3(MP2)-RAD(+) e modelo de solvatação C-PCM.

^b Protocolo direto com o método G3(MP2)-RAD(+) e modelo de solvatação SMD.

^c Valores experimentais[6-7].

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Construção de um protocolo que leve em conta o efeito da solvatação no cálculo de propriedades termodinâmicos visando reproduzir resultados experimentais com exatidão química (erro absoluto inferior a $1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Calcular potenciais de redução de um conjunto de reações em meio aquoso (prótico e polar) e comparar com resultados da literatura (teóricos e experimentais);
2. Comparar protocolos de cálculo direto de potenciais de redução que utilizem um método de estrutura eletrônica composto com outro que emprega um único funcional da densidade;
3. Realizar o ajuste do conjunto de funções de base tendo como ponto de partida um conjunto de base já empregado em trabalhos anteriores;
4. Avaliar a qualidade da predição dos potenciais de redução com os modelos contínuos de solvatação C-PCM e SMD;
5. Desenvolver um procedimento para a inclusão de moléculas de água no cálculo de estrutura eletrônica e avaliar o efeito na previsão dos potenciais de redução em relação aos dados experimentais.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

A Química Computacional tem como maior interesse prever propriedades de estruturas moleculares, de forma quantitativamente exata ou, ao menos, capaz de identificar e explicar tendências, como, por exemplo, na descrição das ligações que constituem uma estrutura sob investigação. Há diversos métodos computacionais baseados em Química Quântica, os quais variam em poder de previsão e custo computacional [8-12]. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) surgiu como uma alternativa aos métodos *ab initio* que levam em conta o efeito de correlação eletrônica na função de onda visando a redução do custo computacional [13-14]. Para um dado sistema que contenha M funções de base, o custo computacional em um cálculo Hartree-Fock (HF, que faz uso do procedimento de campo autoconsistente – SCF: *Self Consistent Field*) aumenta formalmente com M^4 , enquanto métodos *ab initio* pós-HF (que visam recuperar a correlação eletrônica) variam o custo computacional com M^5 - M^8 (dependendo do método utilizado). Cálculos DFT possuem um esforço computacional comparável ao HF [8].¹ Por conta de suas vantagens, a DFT tem sido requerida cada vez mais e, com isso, é possível encontrar essa ferramenta aplicada em diversas áreas de interesse (farmacoquímica, bioquímica, ciência de materiais, entre outras), possibilitando o estudo de sistemas para os quais o método HF nem sempre é capaz de fornecer bons resultados [15].

A DFT se fundamenta em dois teoremas, estabelecidos por Hohenberg e Kohn [16]:

Teorema 1: *A energia do estado fundamental de um sistema é um funcional único da densidade eletrônica.*

Teorema 2: *O funcional retorna a menor energia para o estado fundamental do sistema se e somente se a densidade for a densidade real do estado fundamental.*

Os teoremas da DFT apenas estabelecem (*i*) a existência de um funcional que descreve o mínimo da energia de um sistema e que (*ii*) qualquer funcional da densidade fornecerá uma energia maior ou no mínimo igual à verdadeira energia do estado fundamental. A energia prevista, que inclui

¹ A dependência formal de cálculos HF e DFT é M^4 , devido ao número de integrais de dois elétrons que precisam ser calculadas, mas estratégias para a redução de integrais permitem diminuir este custo para $\sim M^2$. O custo formal da DFT é um pouco maior que M^4 devido ao número de pontos de grade que precisam ser calculados para a descrição da densidade eletrônica, mas também pode ser reduzido para $\sim M^2$.

interações de troca e correlação, só será exata se o funcional da densidade e a própria densidade forem exatos. No entanto, a teoria não fornece meios para que o funcional exato seja conhecido [13-14].

O princípio da DFT reside no fato de que a energia do estado fundamental pode ser descrita pela densidade eletrônica do sistema, um observável mecânico-quântico. Dessa forma, a teoria se baseia em um conceito mais compreensível, que contrasta com o conceito abstrato de função de onda. Outro aspecto importante que distingue métodos baseados em função de onda da DFT é que a função de onda para um sistema que contém N elétrons é escrita em termos de $4N$ coordenadas (três espaciais e uma de *spin*), enquanto que a densidade é escrita em função de apenas três coordenadas.

Embora as primeiras contribuições para a teoria se devam aos teoremas estabelecidos por Hohenberg e Kohn, devido ao desconhecimento da forma exata do funcional nenhum cálculo prático foi possível até o desenvolvimento do formalismo devido a Drude-Sommerfeld e Thomas-Fermi [13-14]. No entanto, apenas após o estabelecimento das equações de Kohn-Sham (ver Anexo 1.A) foi possível resolver o problema de muitos elétrons interagentes [17].

Na DFT a energia eletrônica, função da densidade, equivale a energia associada ao movimento dos elétrons sobre o potencial do núcleo. Dessa forma, a energia do sistema é escrita sobre a composição da soma (*i*) da energia cinética dos elétrons, (*ii*) da energia de interação coulombiana atrativa entre os elétrons e os núcleos ou qualquer campo externo atrativo que possa estar presente, (*iii*) da interação coulombiana repulsiva entre os elétrons e (*iv*) de um funcional de troca-correlação (vale ressaltar, desconhecido, V_{XC}) [8-10,18-19].

Uma alternativa para o chute inicial da densidade é o uso do método HF e, em seguida, através de um processo autoconsistente, determina-se a densidade que minimiza a energia do sistema. Como não é conhecida a matriz de densidade exata, é possível contornar essa situação escrevendo uma matriz de densidade aproximada usando um conjunto de funções auxiliares de um elétron, isto é, orbitais (de Kohn-Sham). Um fato que evidencia a diferença entre o método HF e DFT é que no método HF as soluções podem ser vistas como soluções exatas para uma descrição aproximada, enquanto que na DFT as soluções são aproximadas para uma descrição exata [13-14,20].

É conveniente expressar o funcional de Kohn-Sham como a soma de termos que incluem os funcionais de troca V_X e correlação V_C para descrever o funcional desconhecido. Esta representação é um tanto arbitrária, pois nenhum resultado físico depende de V_X ou V_C individualmente, somente a

soma tem significado físico. A parcela V_C inclui apenas o que em uma teoria baseada em função de onda é chamada de *correlação dinâmica* (efeito relacionado à perturbação no movimento de um elétron que decorre da repulsão coulombiana intereletrônica), enquanto V_X inclui tanto a troca quanto a *correlação esquerda-direita* (que é a perturbação que um elétron no átomo A sofre em decorrência do movimento de um elétron no átomo B) [21-23]. Diante da dificuldade de encontrar o funcional de densidade exato, surgiu a necessidade de incorporar elementos empíricos nos funcionais aproximados de tal forma que todos os funcionais V_{XC} atuais possuem esta característica empírica incorporada no formalismo. Portanto, a qualidade do cálculo é dependente, sobretudo, da escolha do funcional [13,18].

Existem diversos funcionais que tentam melhorar os resultados de diversas maneiras. Foge dos objetivos do presente trabalho detalhar todos estes funcionais [10,18,24]. No entanto, vale destacar a família de funcionais M06. Este grupo é constituído por quatro funcionais bem semelhantes, cada um com uma parametrização com certa porcentagem de troca do HF. Os funcionais que pertencem a esse grupo são: (i) M06, pertencente a classe dos funcionais híbridos meta-GGA, que utiliza 25 % de troca do HF e que apresenta bom desempenho na descrição de muitos fenômenos químicos; (ii) M06-L, um funcional local e sem troca do HF; (iii) M06-HF é um funcional híbrido meta-GGA com 100 % da troca do HF, considerado adequado para descrever propriedades espectroscópicas de transições de transferência de carga, em que é de extrema importância a eliminação do erro associado a auto-interação; e (iv) M06-2X (ver Anexo 1.B), classificado como híbrido meta-GGA global com 54 % de troca do HF [25-27]. Este último é um funcional recomendado para descrever a termoquímica e a cinética de reações que não envolvam metais de transição (devido ocorrência de efeitos de correlação oriundos de uma estrutura eletrônica multirreferência) [27].

3.2 MODELO IMPLÍCITO DE SOLVATAÇÃO

O termo geral *solvatação* (ou, no caso em que o solvente é a água, *hidratação*) é utilizado para se referir ao processo de transferência de moléculas de um soluto qualquer de um ponto fixo na fase gasosa para outro ponto fixo na fase líquida do solvente, mantendo-se constantes a temperatura, a pressão e a composição do solvente. A quantidade fundamental para descrever a interação W_{AB} de um soluto A com um dado solvente B está relacionada com a *energia livre de solvatação* (ou *de transferência*), a qual é determinada a partir da constante de equilíbrio entre as fases gasosa e líquida (ver Anexo 2.A) [7-9,28].

A seguir é descrito como os métodos de solvatação implícita determinam a interação entre o soluto e o solvente, importante para o cálculo da energia livre de solvatação.

3.2.1 Cavidades nos Modelos Contínuos

Antes de qualquer propriedade ser obtida, deve-se primeiro definir a cavidade, afinal é nela que o soluto será inserido. Para construir a cavidade é necessário seguir uma série de observações que dizem respeito a cada sistema estudado, pois existem várias formas de geração da cavidade. Para isso, ela deve ter tamanho e forma adequada para que satisfaça o sistema em questão. Caso a cavidade seja mal definida, os cálculos acarretarão em resultados que não condizem com os valores experimentais devido a distorções no processo iterativo realizado para a descrição do efeito do solvente na energia do soluto, o que é associado a uma distribuição irregular de cargas pontuais na região de contorno da cavidade, ou mesmo fora dos limites desta [29-30].

Uma forma de se criar a cavidade com a topologia da molécula consiste em sobrepor esferas centradas nos núcleos do soluto com dimensões do raio atômico de van der Waals (VDWS, do inglês *van der Waals Surface*), como mostrado na Figura 2 [31]. Os raios das esferas podem ser ajustados por um fator de escala multiplicado pelo raio de van der Waals [29] (ver Anexo 2.B).

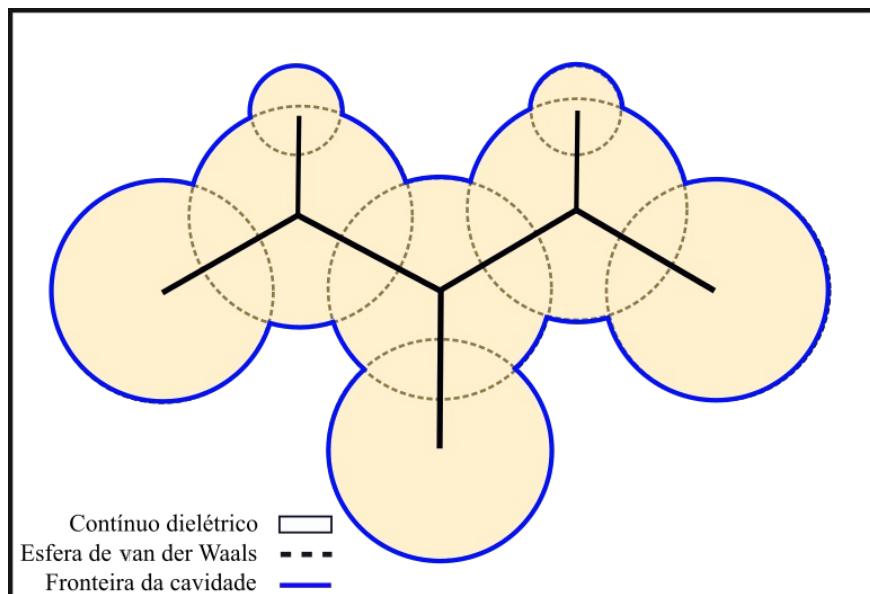


Figura 2: Cavidade gerada pela *Superfície de van der Waals* (VDWS).
Adaptado de Shimizu (2005).

No entanto, há situações nas quais moléculas do solvente não teriam acesso a determinadas regiões da cavidade de van der Waals devido ao seu tamanho. Nestes casos, pode-se modificar a cavidade a partir da identificação das regiões inacessíveis ao solvente, dando origem às chamadas “Superfície Excluída do Solvente” (SES, do inglês *Solvent Excluded Surface*, Figura 3) e “Superfície Acessível ao Solvente” (SAS, do inglês *Solvent Accessible Surface*, Figura 4) [31].

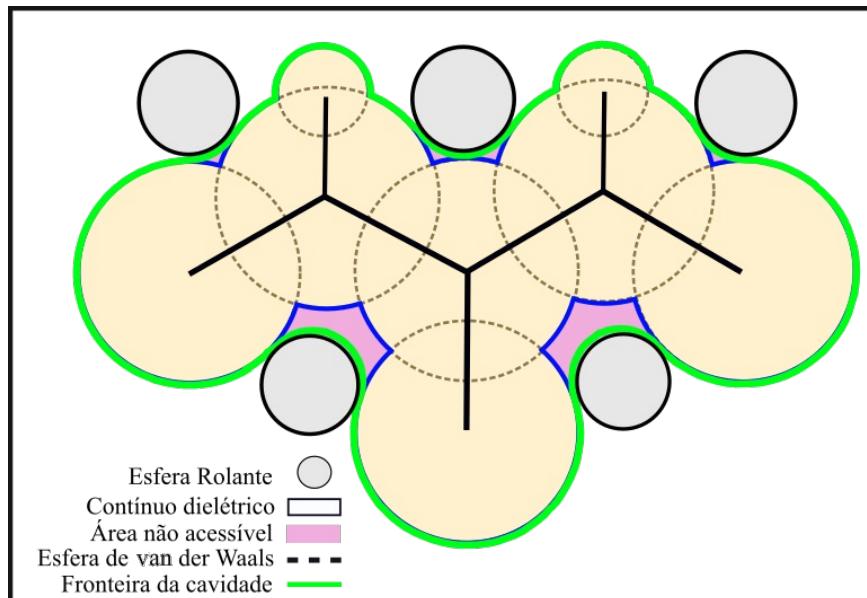


Figura 3: Cavidade gerada pela *Superfície Excluída do Solvente* (SES). Adaptado de Shimizu (2005).

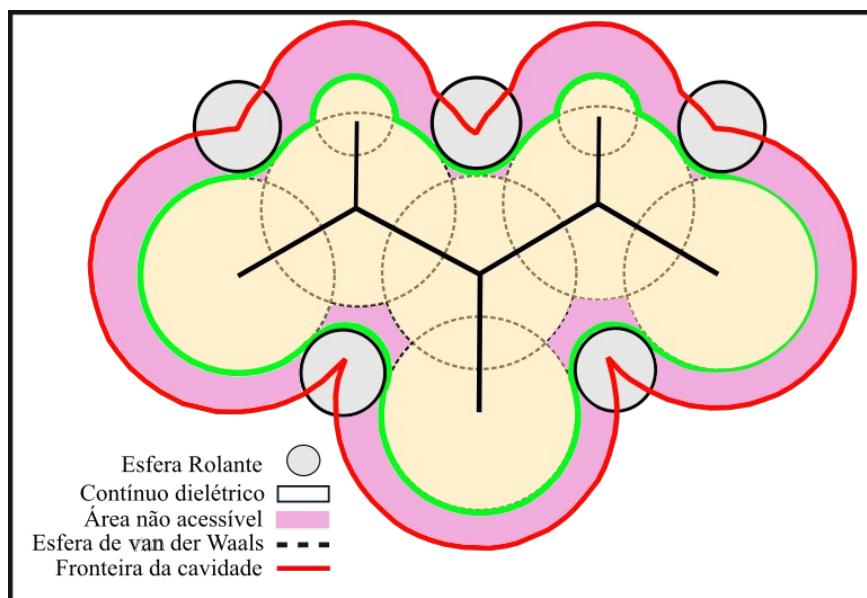


Figura 4: Cavidade gerada pela Superficie Acessível ao Solvente (*Solvent Accessible Surface*, SAS). Adaptado de Shimizu (2005).

A cavitação SES é definida pela rolagem de uma esfera que representa o solvente (e cujo raio, relacionado ao seu volume molecular, é parametrizado para o método de solvatação) na superfície de van der Waals. Em outra estratégia, a cavitação SAS assume que apenas os pontos do espaço cujo centro da esfera rolante pode visitar é efetivamente disponível ao solvente.

Ao colocar o soluto em uma dessas cavidades rodeada por um dielétrico, o Hamiltoniano é alterado e passa a ser descrito por um termo que representa a interação da molécula com o meio contínuo, chamado “campo de reação” (ver Anexo 2.C). Dessa forma, ao solucionar a equação de Schrödinger, gera-se um processo iterativo denominado “Campo de Reação Autoconsistente” (SCRF, do inglês *Self-Consistent Reaction Field*). O modelo SCRF foi introduzido entre 1975 por Tapia e Goscinski [32] e 1976 por Rivail e Rinaldi [33].

Essas cavidades são geradas por modelos bastante difundidos, como, por exemplo, o “Modelo Contínuo Polarizável” (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*), desenvolvido por Tomasi e colaboradores [2,34], que trata o solvente como um meio polarizável infinito (sem fronteiras além da existente nas bordas da cavidade). Existem diversas variantes do modelo PCM. O *Dielectric Polarizable Continuum Model* (D-PCM) é um deles, tendo como característica adicional a consideração do meio como um dielétrico. Outro modelo que em seu formalismo considera o meio como um dielétrico infinito polarizável é o *Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model* (IEF-PCM), que possibilita a representação de líquidos anisotrópicos e soluções iônicas. A variante *Conductor-like Polarizable Continuum Model* (C-PCM) trata o solvente como um condutor polarizável, o que permite descrever moléculas que interagem com solventes polares [35].

Outro importante modelo PCM é o *Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density* (SMD) [36]. Este modelo tem como característica a separação da energia livre de solvatação em duas componentes principais: (i) uma contribuição eletrostática devida ao campo de reação autoconsistente oriunda da resolução da equação de Poisson não-homogênea (a partir do procedimento IEF-PCM na cavidade SAS) e (ii) um termo relacionado às interações de curto alcance entre o soluto e as moléculas de solvente da primeira camada de solvatação (proporcional à área acessível ao solvente).

Além do C-PCM e do SMD, outro modelo de solvatação é o *Generalized Born Model with Solvent Accessible Surface Area* (GBSA) [37], frequentemente utilizado no contexto da modelagem por mecânica molecular (denominado MM/GBSA) [38].

Um aspecto importante dos modelos PCM é que estes utilizam o procedimento GEPOL (do inglês *Generate-Polygon*) para construir a cavidade no meio contínuo polarizável, no qual o soluto é acomodado [1,39-40]. A superfície da cavidade criada neste procedimento é subdividida em pequenas regiões, chamadas “tesselas de superfície”, usadas para expressar a soma de todas as integrais de superfície necessárias para calcular o campo de reação do solvente. A técnica de partição de uma superfície esférica em termos de estruturas fechadas que cobrem completamente a superfície sem sobreposições é bem conhecida no estudo de objetos geométricos [41], e é extremamente importante para o processo de renderização de objetos esféricos na computação gráfica. Deve ser ressaltado que o campo de reação necessita da divisão da superfície em domínios显著mente menores que os utilizados em qualquer pacote de renderização moderno [1-3,42]

As versões do GEPOL lançadas ao longo dos anos se utilizam de esquemas geodésicos de partição baseados em poliedros simples (frequentemente triangulares) inscritos em uma esfera, em que as faces são igualmente particionadas, conforme a Figura 5. Cada lado do poliedro original é dividido em N partes iguais. Se os poliedros cobrirem uma estrutura esférica, os lados definirão arcos equatoriais de uma circunferência. Um segmento é traçado de cada ponto da divisão até o ponto correspondente do outro lado, de modo que o resultado final é uma divisão do poliedro original em N^2 poliedros. Dessa forma, se M é o número original de faces de um poliedro, o total de novos poliedros será MN^2 .

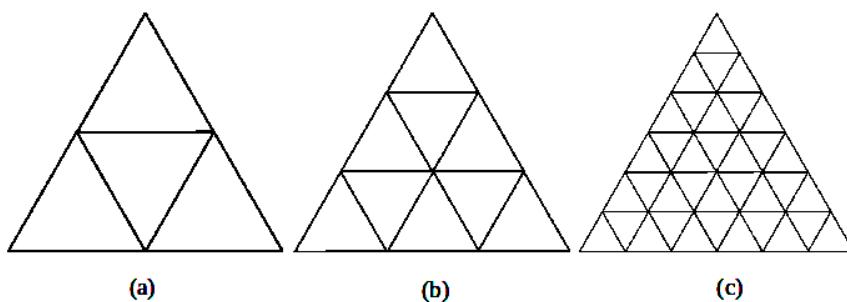


Figura 5: Divisão equilateral de um triângulo. (a) Ordem de visão $N=2$. (b) Ordem de divisão $N=3$. (c) Ordem de divisão $N=6$. Adaptado de Mennucci e Cammi (2008).

Existem duas formas de usar este esquema de partição: (i) a mesma partição da superfície é usada para cada esfera (TsNum, Figura 6), ou (ii) o número de tesselas é proporcional à área superfície da esfera (TsAre, Figura 7).

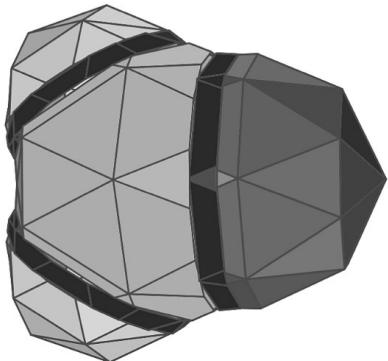


Figura 6: Cavidade para a molécula de metanal construída com procedimento GEPOL TsNum=60. Adaptado de Mennucci e Cammi (2008).

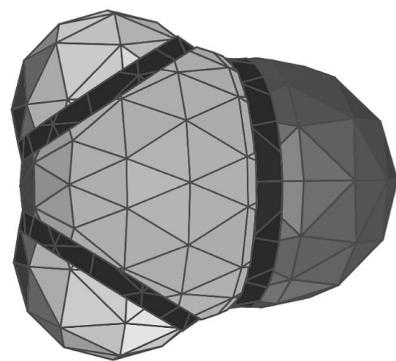


Figura 7: Cavidade para a molécula de metanal construída com procedimento GEPOL TsAre. Adaptado de Mennucci e Cammi (2008).

Na construção da cavidade por meio do TsNum cada mosaico geodésico de uma esfera tem uma simetria definida. A tesselação do conjunto primário de esferas na Figura 6 é consistente com a versão original do GEPOL e é equivalente a uma partição de cada superfície esférica em 60 elementos triangulares idênticos, com vértices correspondentes aos de um dodecaedro pentakis [1,43]. A segunda forma de construção da cavidade, a TsAre, como mostrada na Figura 7, é atualmente a opção padrão em diversos pacotes computacionais.

No modelo PCM o campo de reação é representado por uma carga superficial aparente na fronteira da cavidade. No entanto, o processo de tesselação não gera, necessariamente, uma distribuição de cargas correspondente à simetria da molécula e, como consequência, o campo de reação derivado também não possui a simetria molecular. A importância disto está na no fato de que a consideração da simetria em cálculos de estrutura eletrônica amplia o campo de aplicabilidade devido à possibilidade de redução do custo computacional e da melhoria da exatidão dos resultados [1,43]. Grande parte dos softwares utilizados em cálculos de mecânica quântica utilizam a simetria molecular para reduzir o esforço computacional. Por esta razão, é importante ter uma formulação que recupere a simetria molecular no campo de reação [1,43].

A forma de obtenção do critério de simetria consiste em dividir cada superfície da esfera obedecendo a simetria da molécula. Para que essa condição seja satisfeita utilizam-se poliedros básicos que subentendem o mesmo grupo pontual molecular, de modo que a partição resultante da cavidade não é alterada diante de qualquer transformação de simetria. Como resultado, é obtida uma cavidade que apresenta apenas tesselas “únicas por simetria” (*unique by symmetry*) [1,43].

3.2.2 Energias nos Modelos Contínuos

O PCM faz parte de um modelo efetivo que descreve o Hamiltoniano perturbado, onde a perturbação surge devido à presença do soluto no solvente. A perturbação é definida em termos da densidade de carga polarizada distribuída na superfície da cavidade, e é definida em termos das cargas sobre as tesselas (ver Anexo 2.C) [39].

A equação de Poisson da eletrostática é a fundamentação que respalda as expressões do potencial eletrostático como função da densidade de carga e da constante dielétrica nos modelos contínuos de solvatação (ver Anexo 2.D). A resolução da equação de Poisson possibilita a obtenção do potencial eletrostático total do sistema, ou seja, a contribuição do soluto e a contribuição do contínuo, com a condição de que equação seja válida para qualquer ponto do dielétrico. À medida que o contínuo representa o solvente explícito, a distribuição de carga do soluto desloca a carga no interior da cavidade [9,44].

A equação de Poisson é utilizada nos modelos C-PCM e SMD (os métodos apenas diferem na forma como os termos são agrupados). No entanto, o modelo GBSA utiliza a equação de Poisson-Boltzmann para determinar a energia de solvatação, seguindo a mesma lógica de contabilizar as contribuições termo a termo no processo de solvatação [45].

3.3 MODELO EXPLÍCITO DE SOLVATAÇÃO

Neste modelo de solvatação as moléculas de solvente são tratadas explicitamente nas vizinhanças do soluto. Para esse tipo de modelagem pode-se empregar o método de *Dinâmica Molecular* (MD, do inglês *Molecular Dynamics*) [46], *Monte Carlo* (MC) [47] ou o método híbrido QM/MM (do inglês *Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) [48]. No entanto, neste trabalho só será exposto o modelo de solvatação explícita baseado na *Dinâmica Molecular (ab initio) de Born-Oppenheimer* (BOMD, do inglês *Born-Oppenheimer Molecular Dynamics*) [49], método adotado na investigação que compõe esta dissertação.

O método BOMD se assemelha muito aos métodos de dinâmica clássicos, exceto quanto à realização do cálculo de estrutura eletrônica via mecânica quântica. A grande diferença entre a dinâmica molecular clássica e a *ab initio* é que, no caso clássico, os graus de liberdade eletrônicos são substituídos por potenciais intermoleculares que constituem um *campo de força* [50-52], enquanto que,

no caso quântico, utiliza-se a estrutura eletrônica para derivar essas interações [53-55]. A desvantagem dos métodos clássicos baseados em campos de força reside na ausência de efeitos de polarização (embora alguns trabalhos tenham visado a incorporação de tais efeitos em sua formulação) [56-60] e na impossibilidade de descrever reatividade química (tais como processos de transferência de prótons, um problema ainda em aberto) [61-62]. Uma possibilidade para o tratamento quântico consiste na resolução do problema da estrutura eletrônica independente do tempo em cada etapa da simulação de dinâmica molecular, da qual é possível derivar as forças que atuam sobre os núcleos (o que consiste no cálculo do gradiente e da hessiana da energia eletrônica), sujeitos as leis de Newton (ver Anexo 1.C-G) [63]. O fato de ser possível separar a parte eletrônica da nuclear (aproximação de Born-Oppenheimer) possibilita descrever a evolução temporal dos núcleos (partindo-se de uma distribuição inicial de posições e velocidades atômicas) sob a ação de um potencial devido aos elétrons, com a estrutura eletrônica sendo recalculada a cada novo posicionamento dos núcleos no espaço [53-55].

Em um sistema de muitos corpos as forças podem depender de todas as posições. Dessa forma, o que se tem é um sistema de N equações diferenciais ordinárias acopladas. No entanto, em geral é impossível a resolução analítica para um sistema como este, restando a utilização da metodologia de resolução numérica. Este método geralmente se baseia na variável temporal e nas soluções aproximadas para o sistema, utilizando-se de medidas de tempos finitos. Normalmente a integração numérica é realizada sobre as coordenadas cartesianas. Independentemente do sistema de coordenadas empregado, a resolução da integração das equações de movimento consiste em um procedimento bem desenvolvido no ramo da análise numérica. Atualmente existem diversos algoritmos destinados a solucionar equações de movimento numericamente [64]. Em meio a tantos métodos numéricos para a resolução de equações diferenciais ordinárias (EDOs), os que mais se destacam são aqueles se apropriam da integração simplética para sistemas hamiltonianos. Isso se justifica pelo fato de que, dessa forma, as energias se conservam, representando, assim, o sistema real. Esses algoritmos se mostram úteis ao investigar a evolução temporal de sistemas hamiltonianos caóticos, como os que comumente são encontrados em simulações de dinâmica molecular.

Os algoritmos *Leapfrog*, o *método Verlet* e o *integrador Velocity Verlet* (ver Anexo 1.D) são os mais populares dentre aqueles que desfrutam do esquema de integração simplético. Embora distintos, estes formalismos são muito similares. O método Verlet e o integrador de velocidade Verlet são equivalentes, exceto pela parte da velocidade que está inclusa no integrador de velocidade. No entanto,

o método integrador de velocidade Verlet é o único dentre os três que gera as velocidades e as posições no mesmo instante, tornando-o extremamente útil nos pacotes de dinâmica molecular. A integração do movimento se baseia nas diferenças finitas de tempo e, dessa forma, a integração é dividida em curtos intervalos de tempo, denominados *passos de integração*, o que permite simular o movimento dos corpos [65-66].

No início do processo de simulação tem-se, apenas, as coordenadas nucleares. As velocidades iniciais são geradas de modo a reproduzir a temperatura da simulação. Para isso, geralmente se utiliza a distribuição de velocidades de Maxwel-Boltzmann (ver Anexo 1.E). Após iniciadas as velocidades, os momentos lineares terão, eventualmente, uma soma vetorial diferente de zero. Como o momento linear é conservado, o sistema se afasta em uma única direção durante a dinâmica, o que não descreve um sistema real. Dessa forma, os momentos lineares são corrigidos para reproduzir momento total nulo após a aplicação da distribuição de velocidades (ver Anexo 1.F) [65].

Determinadas as velocidades iniciais, é suposto que a integração do sistema dinâmico possa ser inicializado e, assim, a temperatura inicial seria mantida praticamente constante. Na prática, existem, no mínimo, dois motivos para que aconteça um desvio acentuado da temperatura inicial: (i) a forma utilizada para a distribuição de velocidades de Maxwel-Boltzman é a de um sistema de partículas não-interagentes e, por tanto, só possui energia cinética, negligenciando, assim, a contribuição da energia potencial, conferindo ao sistema uma alteração na temperatura; (ii) erros numéricos são introduzidos devido ao passo de tempo finito e, com o surgimento de forças, ocorrem desvios na energia total do sistema, tendo como consequência um desvio na temperatura. Para contornar esse problema é necessária a utilização de um “controlador” de temperatura, denominado de *termostato*. Para que a temperatura do sistema seja mantida, o sistema é acoplado a um banho térmico com a temperatura fixada. Durante a dinâmica as velocidades são reescaladas a cada passo de integração, com o objetivo de ajustar a energia cinética do sistema para alcançar a temperatura desejada [65]. Um exemplo de termostato é o de *Berendsen*. Este termostato funciona de maneira simples: tendo a temperatura atual do sistema e a desejada, o gradiente de temperatura causado pelo termostato é a diferença entre a temperatura desejada e atual dividida por uma constante de tempo, responsável por controlar a “força do acoplamento” (ver Anexo 1.G). Como nas simulações são usados passos discretos de tempo, obtém-se o um fator responsável por gerar as novas velocidades, as quais são geradas a partir do produto deste fator pela velocidade anterior.

Há, na realidade, uma ampla variedade de termostatos, que vão de expressões simples a significativamente complexas. Todos contemplam do mesmo problema: se o banho térmico for acoplado de forma pouca intensa, a temperatura mudará indeterminadamente. Em contrapartida, se for fortemente acoplado, a dinâmica mudará, ou seja, não se parecerá com a simulação equilibrada, que se deseja investigar. É sempre um dilema como o termostato será acoplado, e este dilema consiste em decidir entre a estabilidade da temperatura e a perturbação da dinâmica [65].

3.4 CÁLCULO DE POTENCIAIS DE REDUÇÃO

Os modelos contínuos de solvatação foram parametrizados para prever energias livres de solutos neutros e iônicos em solução, os quais podem ser combinados com energias experimentais ou *ab initio* da fase gasosa para estimar mudanças de energia no processo de solvatação. No caso do estudo de reações químicas que ocorrem em solução há duas estratégias que podem ser empregadas. Na primeira, calcula-se a energia livre das espécies reagente e produto diretamente em solução ($G^0(J,svt)$, onde “J” se refere a espécie reagente ou produto e “svt” se refere à fase solvatada), empregando certo nível de cálculo de estrutura eletrônica (mesmo nível para reagente e produto) [67], como esquematizado na Figura 8 (referente a uma meia-reação de redução, Equação 1).

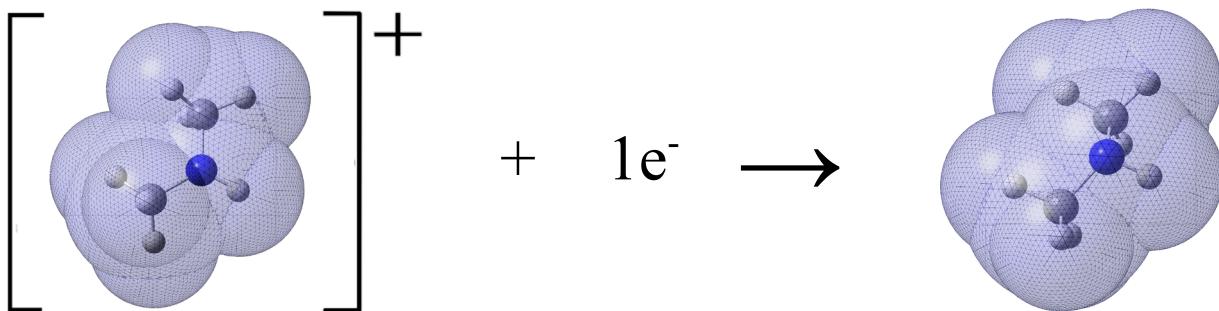


Figura 8: Modelagem da meia-reação de redução da dimetilamina via procedimento direto. Neste exemplo os dois lados da reação estão na fase solvatada. Fonte: própria.

$$\Delta_{\text{red}} G^0 = G^0(\text{Prod}, svt) - G^0(\text{Reag}, svt) . \quad (1)$$

Na segunda estratégia, utiliza-se um ciclo termodinâmico, que se fundamenta no fato de que a energia livre de Gibbs é uma função de estado, o que possibilita decompor a reação em contribuições de duas naturezas: uma correspondente à reação de oxirredução em fase gasosa e outra correspondente ao fenômeno de solvatação do reagente e do produto (Equação 2), como esquematizado na Figura 9 (referente a uma meia-reação de redução decomposta em suas contribuições de redução e solvatação).

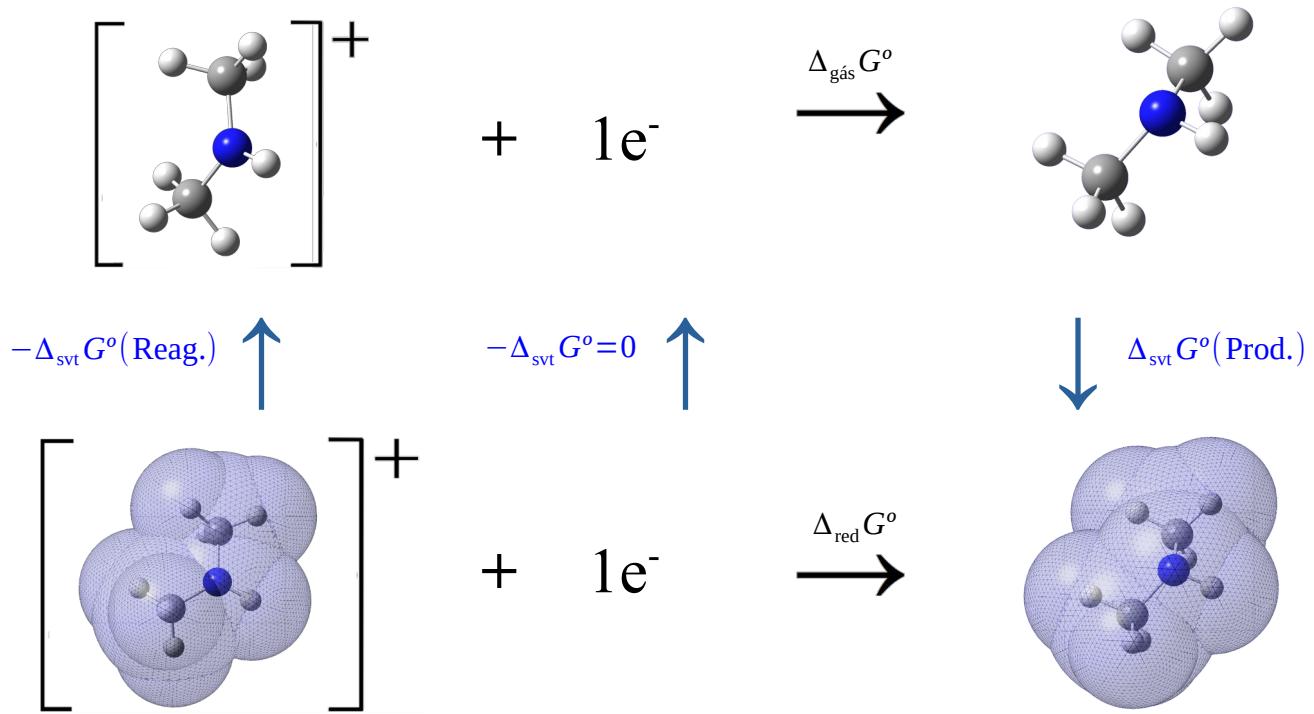


Figura 9: Ciclo termodinâmico para uma reação de oxirredução de um elétron utilizado para descrever a composição da energia livre de redução. Fonte: própria.

$$\Delta_{\text{red}} G^0 = \Delta_{\text{gás}} G^0 + \Delta_{\text{svt}} G^0(\text{Prod}) - \Delta_{\text{svt}} G^0(\text{Re却ate}) . \quad (2)$$

Conceitualmente, a metodologia baseada no ciclo termodinâmico possui a vantagem de que é possível utilizar níveis de teoria diferentes nas fases gasosa e solvatada de modo a se obter resultados numericamente mais significativos. Por exemplo, pode-se empregar um método de estrutura eletrônica de alto nível com conjuntos de base extensos para descrever as espécies na fase gasosa, enquanto a solvatação é descrita com um método compatível com a parametrização do modelo contínuo polarizável empregado, o que é consistente com o desenvolvimento dos modelos de solvatação implícita disponíveis [68]. A desvantagem da estratégia é o rápido aumento da demanda computacional, sem a eliminação dos problemas formais relacionados ao modelo contínuo de solvatação empregado (por exemplo, a impossibilidade de incorporar efeitos de ligações de hidrogênio) [69-70].

Para o cálculo do potencial de redução, uma vez que se tenha calculado a energia livre da meia reação de redução da espécie de interesse (pelo procedimento direto ou indireto), o potencial de redução é obtido a partir da consideração da energia livre da meia-reação de redução que ocorre no eletrodo de referência e que completa o processo de oxirredução (geralmente considerado o eletrodo de hidrogênio) e do uso da relação termodinâmica (Equação 3):

$$E^0 = E_{\text{abs}}^0 - E_{\text{ref}}^0 = -\frac{\Delta_{\text{red}} G^0}{vF} - E_{\text{ref}}^0 , \quad (3)$$

em que v corresponde ao número de elétrons do processo e F à *constante de Faraday*. Valores relativos a um eletrodo de referência de hidrogênio (SHE, do inglês *Standard Hydrogen Electrode*) ainda possuem grandes incertezas teóricas e experimentais devido à dificuldade em relação a descrição da energia de solvatação do próton (variando entre +4,80 e +4,28 V) [71-73]. A estimativa mais atual frequentemente utilizada é +4,28 V [74]. Neste caso, em relação ao eletrodo SHE:

$$E^0 = E_{\text{abs}}^0 - E_{\text{ref,SHE}}^0 = -\frac{\Delta_{\text{red}} G^0}{vF} - 4,28 \text{ V} . \quad (4)$$

Outros eletrodos de referência podem ser empregados, cujos potenciais de redução são tabelados em relação ao eletrodo padrão de hidrogênio. Por exemplo, para o eletrodo de prata/cloreto de prata (SSC, do inglês *Silver Silver-Chloride Electrode*) o potencial em relação ao hidrogênio é de +0,22 V [75], de modo que o seu potencial absoluto de meia-reação é de +4,50 V e, portanto:

$$E^0 = E_{\text{abs}}^0 - E_{\text{ref,SSC}}^0 = -\frac{\Delta_{\text{red}} G^0}{vF} - 4,50 \text{ V} . \quad (5)$$

4. METODOLOGIA

Foram selecionadas 42 estruturas (14 aminas, 4 nitróxidos e 23 álcoois, Tabela 1) [6-7] para a realização de cálculos de potenciais de redução. Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com o programa *Gaussian 09* [76] com o método composto G3(MP2)-RAD(+) [77-78] e método DFT, este último com o funcional M06-2X [27] e conjuntos de base 6-31+G(d) e cc-pVDZ. Todas as propriedades termodinâmicas foram determinadas sob 1,0 atm e 298,15 K [79], com os modelos de solvatação implícita C-PCM [35] e SMD [36]. Para o desenvolvimento do protocolo híbrido foram realizadas simulações de dinâmica molecular *ab initio* (BOMD) com o programa *Orca 4.2* [65] e hamiltoniano semiempírico GFN2-xTB [80-83]. As estruturas da trajetória da simulação foram selecionadas pelo programa *Solvate* (em desenvolvimento ao longo deste trabalho em nosso grupo de pesquisa). A investigação seguiu as seguintes etapas:

1. Realização de análises conformacionais das 42 estruturas com *scan* sistemático (*Gaussian 09*) e com *recozimento simulado (simulated annealing)* [84-90], com o programa *xTB*).
2. Reprodução da metodologia adotada nos artigos de referência utilizando o método composto G3(MP2)-RAD(+) e modelos de solvatação C-PCM e SMD. Para o modelo C-PCM foram introduzidas as mesmas palavras-chave empregadas no artigo de referência [7]: Cav (cavitação), Rep (repulsão), Dis (dispersão), Alpha=1.2 (raio da cavidade multiplicado por 1,2) e Radii=UAKS. Utilizou-se o método de cavitação VDWS.

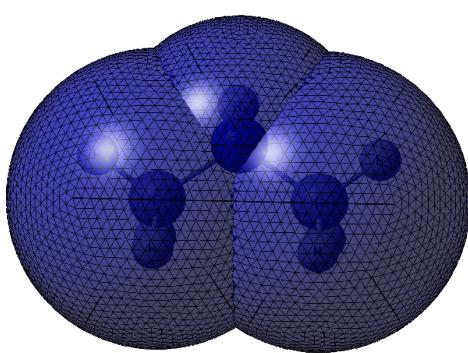


Figura 10: Dimetilamina acomodada na cavidade do tipo van der Waals com o fator 1,2 e modelo topológico UAKS.

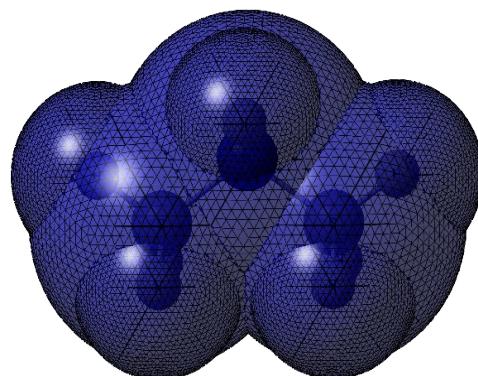


Figura 11: Dimetilamina acomodada na cavidade do tipo van der Waals com o modelo topológico SMD-Coulomb.

Vale salientar que o modelo topológico UAKS não utiliza esferas de Van der Waals geradas a partir dos átomos de hidrogênio para a construção da cavidade, sendo estes incluídos nas esferas das unidades topológicas associadas aos átomos aos quais estiverem ligados [7].

3. Realização de nova sequência de cálculos de estrutura eletrônica no nível DFT com o funcional M06-2X, conjuntos de base 6-31+G(d) e cc-pVDZ e modelos de solvatação C-PCM e SMD. Para o modelo de solvatação C-PCM foram introduzidas as mesmas palavras-chave empregadas no artigo de referência [7]. Desta forma, foi possível avaliar a transferibilidade do protocolo obtido no trabalho de Silva [91-92], que consistiu em cálculos M06-2X/6-31+G(d), bem como testar um novo ajuste com o conjunto de base cc-pVDZ. Em todo caso utilizou-se o método de cavitação VDWS.
4. Determinação dos potenciais de redução das 42 reações, considerando todos os métodos de estrutura eletrônica e modelos de solvatação implícita empregados a partir do protocolo de cálculo direto e com a consideração da aproximação *quasi-harmônica* (de Cramer e Truhlar) [67], visando a reprodução dos resultados dos trabalhos de referência [6-7]. Nesta etapa também foram realizados cálculos sem a consideração da aproximação *quasi-harmônica* para os resultados DFT para fins de comparação.
5. Inclusão de moléculas explícitas para o cálculo do potencial de redução a partir do procedimento (em desenvolvimento) do programa *Solvate*: (i) geração de uma caixa de simulação esférica (nanogota) que contenha moléculas de água suficientes para rodear completamente o soluto (após a determinação do número mínimo de moléculas que satisfaz esta condição), (ii) realização de uma simulação curta (suficiente para se atingir a equilíbrio e detectar a quebra e formação de ligações de hidrogênio [93]) de dinâmica molecular *ab initio* (com hamiltoniano semiempírico) dos sistemas de interesse, seguido de (iii) uma análise das trajetórias para identificar as moléculas de solvente mais relevantes (metodologia *hbonds*) [94-96] a serem incluídas em (iv) um cálculo de estrutura eletrônica que empregue um modelo de solvatação implícita para levar em conta o efeito das demais moléculas de solvente não incluídas explicitamente no cálculo. A simulação foi conduzida com tempo total de 6 ps, com passos de 1 fs, na temperatura de 298 K em um *ensemble* NVT (de modo a garantir a manutenção da caixa de simulação com o soluto em seu centro, com número reduzido de moléculas de solvente e sem a utilização de condições periódicas de contorno). O cálculo de

potenciais de redução das estruturas selecionadas (contendo moléculas de água explícitas) foi realizado a nível M06-2X/6-31+G(d) com o modelo de solvatação implícita C-PCM com as mesmas palavras-chave empregadas no artigo de referência [7].

6. Construção de novo protocolo de cálculo de potenciais de redução visando a obtenção de estruturas com igual número de moléculas de solvente nos estados referência e reduzido. Esta estratégia fez uso do programa *CREST* (acrônimo de *Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool*) [82-83], que consiste em um utilitário que faz uso do programa *xtB*. A amostragem foi conduzida considerando o modelo de solvatação implícita GBSA.
7. Tratamento de dois casos particulares nos quais se identificou a ocorrência de reações paralelas a partir das simulações envolvendo espécies carregadas.

É importante salientar que as configurações da dinâmica se basearam em uma sequência de testes realizadas pelos desenvolvedores do programa *Solvate*. Tomando o sistema a001 como exemplo, foram testadas diferentes formas de caixa de simulação (esférica, cúbica e ortorrômbica), com até 100 moléculas de água e diversos tempos totais de simulação (até 50 ps), densidades (entre 3,0 g·cm⁻³ e 1,0 g·cm⁻³) e passos de simulação (1,0 fs e 0,5 fs, este último sendo o valor padrão do programa *Orca* e frequentemente utilizado em cálculos de dinâmica *ab initio* [97]).² Em todos os casos avaliados foram obtidas as mesmas estruturas soluto-solvente após a análise de ligações de hidrogênio. As configurações utilizadas visaram a redução do tempo computacional de modo a possibilitar a conclusão do presente trabalho, levando em consideração a realização de um total de 84 simulações (42 para os estados referência e 42 para os reduzidos).

Nos artigos de referência [6-7], mostrou-se que os resultados do cálculo do potencial de redução são pouco dependentes do tipo de procedimento (direto ou indireto). Por esta razão, no presente trabalho os potenciais de redução foram determinados, em todo caso, a partir do procedimento direto, segundo a eq. (1) e eq. (4) [91-92,98].

² Os testes realizados atingiram performances entre cerca de 1,0 e 4,5 segundos por passo, com 30 e 100 moléculas de água, respectivamente, com 2-4 processadores de 2,5 GHz por simulação.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO CONFORMACIONAL

Os potenciais de redução experimentais são obtidos com as espécies no estado fundamental. Nesta etapa da pesquisa procurou-se obter as estruturas de mínima energia correspondentes a este estado. A IUPAC define o estado fundamental como sendo o estado de menor energia livre de Gibbs para o sistema [99-101]. No entanto, o procedimento mais comum consiste na minimização da energia eletrônica e nuclear para então se calcular a energia livre de Gibbs.

Inicialmente foram realizados estudos conformacionais com o procedimento de realização de *scan* sistemático em coordenadas específicas dos sistemas objetivando encontrar a conformação de menor energia (ver Apêndice 1 para exemplo de *input* utilizado nesta etapa da investigação). O *scan* foi realizado no mesmo nível de cálculo de estrutura eletrônica e propriedades termoquímicas, utilizando um modelo de solvatação implícita. A ideia central desse tipo de análise consiste em rotacionar diferentes grupos em torno de ligações simples (Figura 12) e, a cada passo, executar um cálculo de otimização de geometria mantendo-se o ângulo fixo (otimização parcial). Após identificar a geometria de mínimo (local), seleciona-se outro ângulo para rotação e busca-se uma nova estrutura de mínimo (local). Ao final do processo, assume-se que o mínimo global foi localizado e executa-se o cálculo de estrutura eletrônica (com a geometria otimizada) e de propriedades termoquímicas no nível desejado.

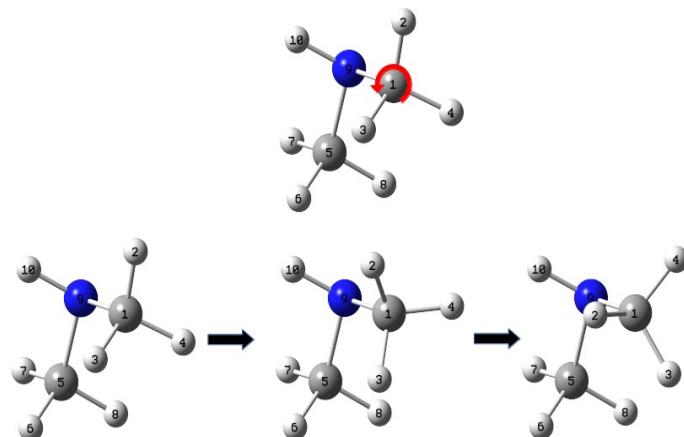


Figura 12: *Scan* realizado em uma das coordenadas da estrutura a001 (dimetilamina), em destaque na parte superior. Fonte: própria.

Outro procedimento de realização de análise conformacional consiste no método de recozimento simulado, que faz uso de uma amostragem estocástica baseada em uma adaptação do algoritmo de Metropolis, empregado no método de Monte Carlo [84]. Trata-se de uma técnica probabilística para a obtenção aproximada de mínimos globais, útil no caso em que o número de graus de liberdade é elevado [85-86]. O nome é inspirado em uma técnica metalúrgica que envolve o aquecimento do material seguido de um resfriamento controlado, visando a redução de defeitos, o que é acompanhado de uma diminuição da energia livre do sistema. Este procedimento possibilita que o sistema visite muitas configurações, algumas das quais possuem menor energia. Em outras palavras, o aquecimento permite que as estruturas conformacionais ultrapassem barreiras que, em princípio, não seriam superadas no procedimento sistemático e, quando o resfriamento ocorre, ela pode permanecer na conformação de menor energia visitada [88-90]. O aquecimento é realizado em um procedimento de simulação por dinâmica molecular, cuja temperatura do banho térmico é progressivamente elevado, e as etapas de resfriamento são amostradas estocasticamente por um procedimento baseado no algoritmo de Metropolis. A probabilidade de localização do mínimo global aumenta com a extensão do tempo da simulação [87].

O processo para a obtenção das estruturas de menor energia consistiu na execução de uma simulação a nível GFN2-xTB, com o programa *xTB*. Após identificar o confôrmero de menor energia, realizou-se o cálculo de estrutura eletrônica desejado, similar ao que foi feito após o *scan* sistemático. Estes dois procedimentos foram realizados nos sistemas identificados na Tabela 1.

Para a obtenção do potencial de redução com as estruturas vindas do recozimento simulado, foram adotados algumas suposições: (*i*) existe uma relação direta entre a energia encontrada na análise conformacional por recozimento simulado e a energia DFT de tal modo que a conformação de menor energia vinda do recozimento também será a de menor energia no DFT, e (*ii*) como consequência da primeira suposição, a soma da energia eletrônica e nuclear terá maior peso em relação as contribuições das correções térmicas para a energia livre. Desta forma, o estudo supõe que quanto menor a energia eletrônica e nuclear, menor a energia livre.

Na próxima seção são discutidos os impactos dos dois métodos de busca por estruturas de mínimo no cálculo do potencial de redução.

5.2 POTENCIAIS DE REDUÇÃO: MODELOS IMPLÍCITOS DE SOLVATAÇÃO

Esta etapa consistiu na reprodução do método composto G3(MP2)-RAD(+), empregado nos artigos adotados como referência para a motivação do presente estudo [6-7] (a determinação das energias livres neste método é descrita no Apêndice 1, junto ao exemplo de *input* do cálculo composto). O cálculo do potencial de redução foi realizado a partir da eq. (1) e eq. (4). Os erros absolutos médios em relação aos resultados teóricos e experimentais dos artigos de referência, considerando as duas análises conformacionais, são apresentadas da Tabela 2 a Tabela 4 (os dados completos são apresentados no Apêndice 2.A).

Tabela 2: Erros absolutos médios (e_{med}) e máximos (e_{max}) em relação aos resultados teóricos de referência (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) associados ao método G3(MP2)-RAD(+) com a correção *quasi-harmônica*.

	C-PCM		SMD	
	<i>Scan</i> Sistem.	Recoz. Simul.	<i>Scan</i> Sistem.	Recoz. Simul.
Aminas ($N = 14$)				
e_{med}	30 (0,7)	26 (0,6)	124 (2,9)	36 (0,8)
e_{max}	68 (1,6)	37 (0,9)	343 (7,9)	41 (0,9)
Nitróxidos ($N = 4$)				
e_{med}	90 (2,1)	53 (1,2)	42 (1,0)	40 (0,9)
e_{max}	276 (6,3)	145 (3,3)	78 (1,8)	45 (1,0)
Álcoois/Fenóis/Tiofenóis ($N = 24$)				
e_{med}	37 (0,8)	31 (0,7)	143 (3,3)	37 (0,8)
e_{max}	107 (2,5)	61 (1,4)	998 (23,0)	79 (1,8)
Global ($N = 42$)				
e_{med}	39 (0,9)	32 (0,7)	127 (2,9)	37 (0,8)
e_{max}	276 (6,3)	145 (3,3)	998 (23,0)	79 (1,8)

De acordo com a Tabela 2, pode-se observar que os resultados obtidos com o procedimento de recozimento simulado reproduzem os resultados teóricos da referência (considerando os erros médios inferiores a $1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e máximos inferiores a $2,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, tanto entre os grupos quanto na análise global). Este resultado inicial é importante levando em conta que as coordenadas das estruturas

investigadas não estão disponíveis nos dados suplementares dos artigos de referência e que o procedimento G3(MP2)-RAD(+) não está implementado no programa *Gaussian 09*, de modo que foi necessário criar uma estratégia que permitisse comparar os resultados. Outra observação importante diz respeito ao fato de que os resultados C-PCM são menos dependentes do procedimento de análise conformacional. Com este modelo de solvatação observou-se um erro máximo de 145 mV (equivalente a 3,3 kcal·mol⁻¹) com o método de recozimento simulado, que ocorreu no grupo dos nitróxidos (não superando 2,0 kcal·mol⁻¹ de erro máximo nos demais casos).

Os dados da Tabela 3 e Tabela 4 permitem analisar o efeito da correção *quasi-harmônica*, do método e do conjunto de base empregado no cálculo dos potenciais de redução dos sistemas sob investigação, considerando as conformações obtidas pelo procedimento de recozimento simulado. A aproximação *quasi-harmônica* consiste no tratamento das baixas frequências vibracionais na função de partição da entropia. O método de correção empregado foi o proposto por Cramer e Truhlar [67], no qual frequências inferiores a um valor de corte (frequentemente 100 cm⁻¹, valor utilizado no presente trabalho) são igualadas exatamente ao valor de corte. A correção foi calculada a partir da análise dos modos normais de vibração disponíveis nos arquivos de saída do *Gaussian* e da utilização de um aplicativo desenvolvido no nosso grupo de pesquisa.

Considerando os cálculos com a correção *quasi-harmônica* (Tabela 3), observa-se que os resultados M06-2X com a base de Pople 6-31+G(d) se aproximam dos resultados G3(MP2)-RAD(+), com menos de 2,0 kcal·mol⁻¹ de variação média (e_{ref}), exceto no grupo dos nitróxidos. No entanto, os erros médios com a base de Dunning cc-pVDZ são significativamente maiores, exceto no grupo dos nitróxidos, em média mais de 6,0 kcal·mol⁻¹. No entanto, os erros em relação aos resultados experimentais (e_{exp}) são, em média, da ordem de 4,0 kcal·mol⁻¹, com o método composto e o protocolo puramente DFT com a base de Pople, e da ordem de 9,0 kcal·mol⁻¹ com a base de Dunning, independente do grupo molecular e do método empregado. Destaca-se que o método M06-2X possui um custo computacional significativamente menor que o G3(MP2)-RAD(+), e que o protocolo desenvolvido por Silva [91-92] é, ao menos parcialmente (devido ao uso de palavras-chave adicionais), transferível.

Considerando os cálculos sem a correção *quasi-harmônica* (Tabela 4), observa-se, novamente, que os resultados M06-2X com a base de Pople se aproximam dos resultados G3(MP2)-RAD(+), com a mesma faixa de erro, menos de 2,0 kcal·mol⁻¹ de variação média (e_{ref}), exceto no grupo dos nitróxidos, e

em relação aos resultados experimentais, em média, da ordem de $4,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, independente do grupo molecular e do método empregado. As mesmas conclusões também se aplicam aos resultados obtidos com a base de Dunning.

É importante salientar que as faixas de erro atingidas no presente estudo, bem como as dos artigos de referência (209 mV com C-PCM e 250 mV com SMD, o que corresponde a $4,8$ e $5,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente), implicam em um baixo poder preditivo dos métodos. Os ajustes lineares entre os dados teóricos e experimentais (ver Apêndice 2.B) resultaram em coeficientes de determinação (R^2) [102] da ordem de 70 %.

Estes resultados indicam que, para se atingir a exatidão química na descrição destes sistemas não é suficiente operar com um método composto, de custo computacional elevado, como o método G3(MP2)-RAD(+). Deve-se notar que as diferenças observadas entre os métodos composto e DFT puro com a base de Pople (com o mesmo modelo de solvatação) são menores que os observados entre os modelos de solvatação (com o mesmo método de estrutura eletrônica). A questão está, possivelmente, ligada aos modelos de solvatação implícita empregados, visto que estes não descrevem interações específicas, como ligações de hidrogênio, as quais devem afetar de maneira significativa as propriedades termodinâmicas destes sistemas.

Tabela 3: Erros absolutos médios (em mV e, entre parêntesis, em kcal·mol⁻¹) em relação aos resultados teóricos (e_{ref} , com a correção *quasi-harmônica*) e experimentais (e_{exp}).

	C-PCM			SMD		
	G3(MP2) ^a	M06/CB1 ^b	M06/CB2 ^c	G3(MP2) ^a	M06/CB1 ^b	M06/CB2 ^c
Aminas (N = 14)						
e_{ref}	26 (0,6)	57 (1,3)	203 (4,7)	36 (0,8)	48 (1,1)	173 (4,0)
e_{exp}	171 (3,9)	158 (3,6)	174 (4,0)	94 (2,2)	101 (2,3)	161 (3,7)
Nitróxidos (N = 4)						
e_{ref}	53 (1,2)	198 (4,5)	90 (2,1)	40 (0,9)	196 (4,5)	53 (1,2)
e_{exp}	39 (0,9)	162 (3,7)	103 (2,4)	147 (3,4)	52 (1,2)	195 (4,5)
Álcoois/Fenóis/Tiofenóis (N = 24)						
e_{ref}	31 (0,7)	48 (1,1)	373 (8,6)	37 (0,8)	49 (1,1)	379 (8,7)
e_{exp}	244 (5,6)	249 (5,7)	574 (13,2)	340 (7,8)	354 (8,1)	672 (15,5)
Global (N = 42)						
e_{ref}	32 (0,7)	65 (1,5)	290 (6,7)	37 (0,8)	63 (1,4)	280 (6,4)
e_{exp}	200 (4,6)	210 (4,8)	396 (9,1)	240 (5,5)	241 (5,5)	456 (10,5)

^a Cálculo G3(MP2)-RAD(+); ^b Cálculo M06-2X/6-31+G(d); ^c Cálculo M06-2X/cc-pVDZ. * CB = Conjunto de Base.

Tabela 4: Erros absolutos médios (em mV e, entre parêntesis, em kcal·mol⁻¹) em relação aos resultados teóricos (e_{ref} , sem a correção *quasi-harmônica*) e experimentais (e_{exp}).

	C-PCM			SMD		
	G3(MP2) ^a	M06/CB1 ^b	M06/CB2 ^c	G3(MP2) ^a	M06/CB1 ^b	M06/CB2 ^c
Aminas (N = 14)						
e_{ref}	23 (0,5)	66 (1,5)	210 (4,8)	40 (0,9)	50 (1,2)	170 (3,9)
e_{exp}	170 (3,9)	160 (3,7)	183 (4,2)	100 (2,3)	103 (2,4)	166 (3,8)
Nitróxidos (N = 4)						
e_{ref}	51 (1,2)	193 (4,4)	89 (2,0)	25 (0,6)	175 (4,0)	81 (1,9)
e_{exp}	45 (1,0)	156 (3,6)	109 (2,5)	150 (3,5)	35 (0,8)	225 (5,2)
Álcoois/Fenóis/Tiofenóis (N = 24)						
e_{ref}	38 (0,9)	50 (1,1)	373 (8,6)	38 (0,9)	52 (1,2)	379 (8,7)
e_{exp}	238 (5,5)	246 (5,7)	574 (13,2)	335 (7,7)	345 (7,9)	670 (15,4)
Global (N = 42)						
e_{ref}	34 (0,8)	69 (1,6)	291 (6,7)	37 (0,9)	63 (1,5)	281 (6,5)
e_{exp}	197 (4,5)	209 (4,8)	399 (9,2)	239 (5,5)	235 (5,4)	459 (10,6)

^a Cálculo G3(MP2)-RAD(+); b Cálculo M06-2X/6-31+G(d); c Cálculo M06-2X/cc-pVDZ. * CB = Conjunto de Base.

5.3 POTENCIAIS DE REDUÇÃO: MÉTODO HÍBRIDO DE SOLVATAÇÃO

Para a inclusão de moléculas explícitas de água no cálculo das propriedades termodinâmicas, gerou-se, a partir do programa *Solvate*, uma nanogota do solvente de modo que esta envolvesse, completamente, cada uma das moléculas de soluto investigadas (Figura 13). As nanogotas geradas foram ajustadas para ter alta densidade ($3,0 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$), de modo a evitar que o soluto saísse do centro da caixa de simulação. Como nas reações sob estudo ao menos uma espécie possui carga (ou a de referência ou a reduzida), na caixa de solvatação destas espécies foi introduzido um contraíon hidróxido (no caso de espécies catiônicas) ou um íon hidrônio (no caso de espécies aniônicas), de modo a garantir que a solução simulada fosse sempre eletricamente neutra.

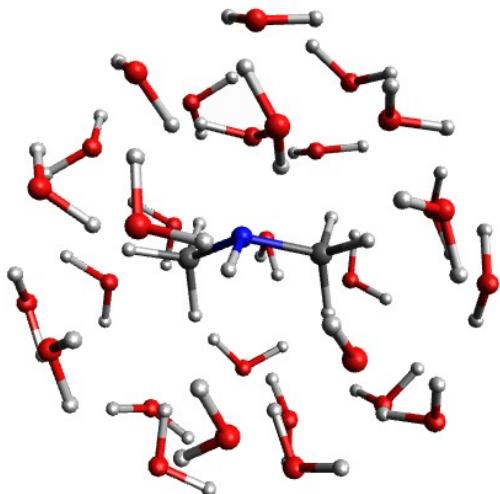


Figura 13: Solvatação explícita da molécula dimetilamina (a001).
Fonte: própria.

Apos a equilibração da simulação (o que ocorreu em menos de 1 ps em todos os sistemas investigados; ver Apêndice 3), iniciou-se a etapa de análise de ligações de hidrogênio na trajetória de cada espécie, o que foi realizado a partir do programa *Solvate*. O procedimento consistiu em extrair a configuração de menor energia em diferentes intervalos da simulação (após a equilibração) e, em seguida, identificar as ligações de hidrogênio soluto-solvente. Os critérios adotados para definir uma ligação de hidrogênio foram duas: (i) distância (são analisadas apenas as distâncias entre sítios de doação/recepção de prótons entre soluto e solvente; o padrão do programa seleciona moléculas cujas distâncias forem inferiores a $2,0 \text{ \AA}$, mas este valor é ajustável até o limite superior de $3,0 \text{ \AA}$) e (ii) energia (apenas interações atrativas superiores a $2,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ são consideradas) [94-96].

Na Tabela 5 é ilustrado o resultado da análise de ligação de hidrogênio realizado pelo *Solvate* a partir da simulação da difenilamina (a011). O quadro 1 se refere a configuração de menor energia da etapa de produção (em um dos intervalos avaliados, de um total de 10 intervalos). O quadro 2 é a identificação de possíveis ligações de hidrogênio soluto-solvente definido pelo critério de distância, após a eliminação de todas as demais moléculas de água que não satisfazem a este critério. Em seguida, o programa executa um procedimento iterativo, em cuja etapa é realizada uma otimização da estrutura seleciona (quadro 3, com o modelo de solvatação implícita GBSA), seguida da análise das novas distâncias soluto-solvente (quadro 4, o que permite descartar moléculas adicionais que não satisfazem ao critério de distância), até o número mínimo de moléculas de solvente que formam ligações de hidrogênio seja determinado. O quadro 5 consiste na otimização da estrutura do quadro 4. A partir do quadro 6 o procedimento consistiu na realização de uma sequência de cálculos *single point* a fim de caracterizar as ligações de hidrogênio com base no critério energético. Com isso, é possível quantificar a energia soluto-solvente e caracterizar a existência, ou não, da ligação de hidrogênio (ver Anexo 1.H).

Para as reações estudadas, nem sempre a mesma quantidade de moléculas de solvente foi encontrada nos estados referência e reduzido, levando a uma aparente perda de conservação de massa [103]. A reação com a dimetilamina é um exemplo disto, como mostrado na Figura 14.

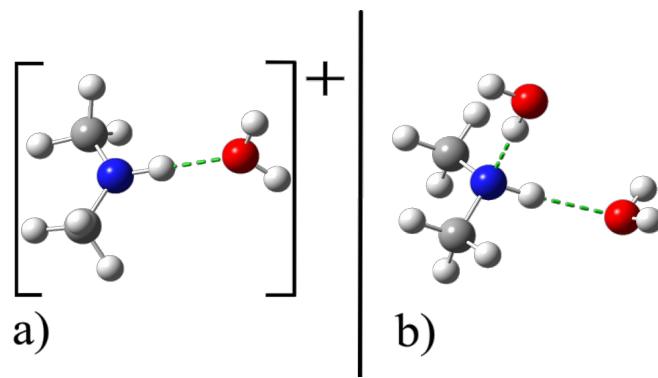
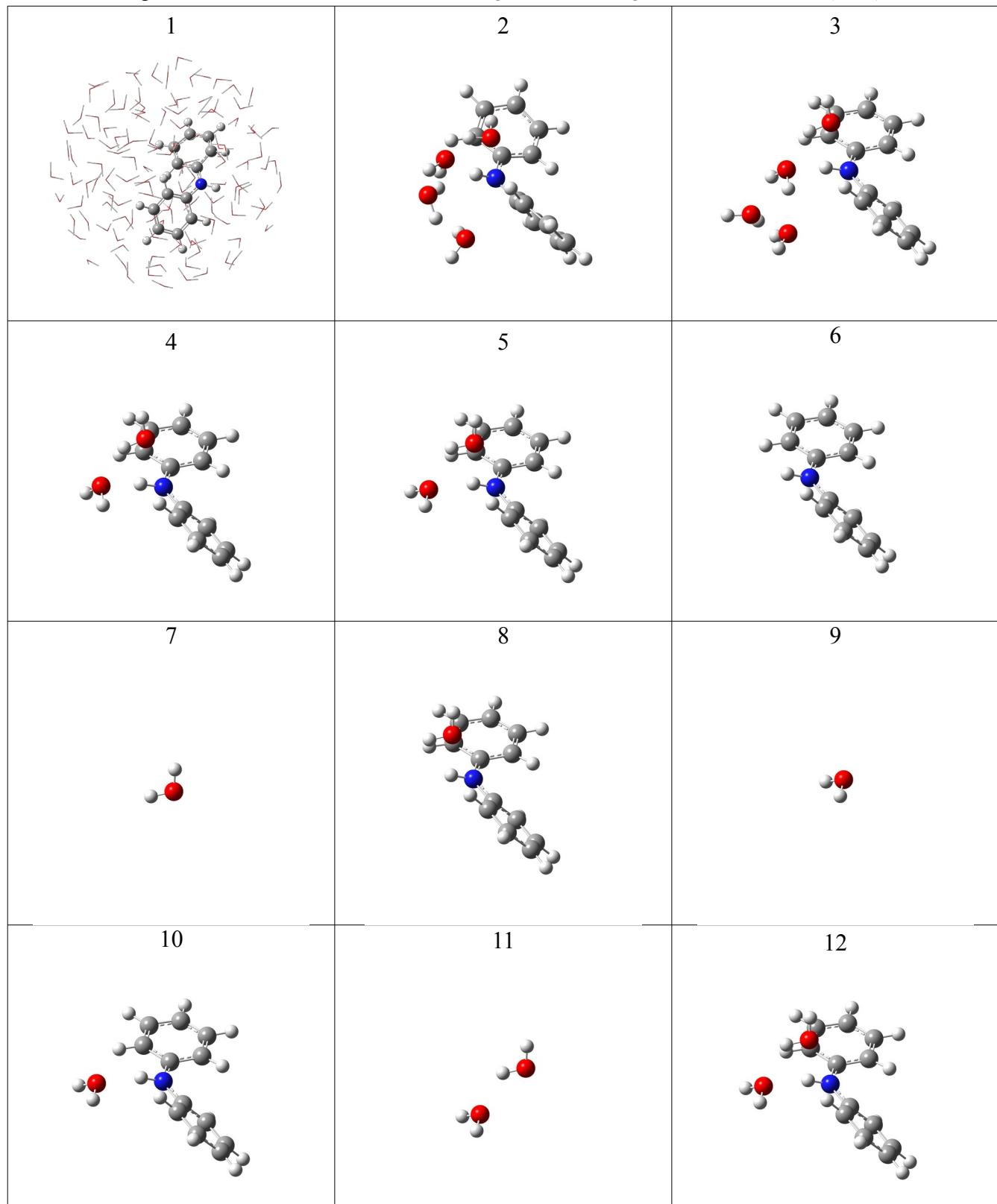


Figura 14: Resultado da análise de ligações de hidrogênio pelo *Solvate* para dimetilamina.
(a) Estrutura de referência e (b) reduzida.

Para contornar o problema da conservação de massa dos sistemas nos casos como o da Figura 14, utilizou-se a seguinte estratégia: calculou-se a energia livre das espécies referência e reduzida (conforme a análise de ligações de hidrogênio pelo *Solvate*) e de tantas moléculas de água quanto forem necessárias (em todo caso, com a utilização do modelo de solvatação C-PCM) a fim de obter a energia livre da reação balanceada. Na Figura 15 é mostrado um exemplo deste procedimento.

Tabela 5: Sequência adotada na caracterização de ligações de hidrogênio da difenilamina (a011).

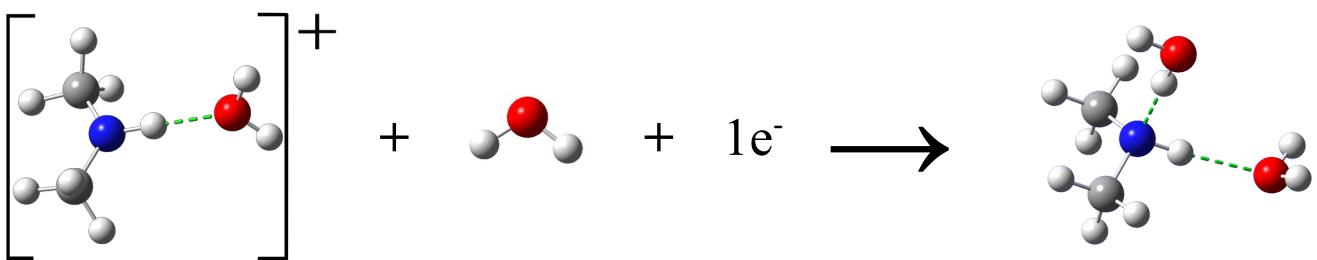


Figura 15: Esquema adotado para garantir a conservação de massa (e de elétrons) nos casos em que o número de moléculas de solvente selecionadas para reagente e produto são diferentes.

É importante salientar que o procedimento de análise e caracterização de ligações de hidrogênio foi realizado em diferentes intervalos de tempo de simulação (após a etapa de equilíbrio). Ao todo foram geradas 10 estruturas representativas nas quais as ligações de hidrogênio foram identificadas, e os resultados obtidos pouco diferiram entre si. As principais diferenças observadas foram conformacionais. Após a seleção das estruturas pelo *Solvate*, não se realizou nova análise conformacional. As estruturas selecionadas foram pré-otimizadas a nível GFN2-xTB e, em seguida, submetidas a otimização de geometria e cálculo de frequências (para a obtenção de energias livres) no nível desejado. A análise de frequências possibilitou verificar a ausência de frequências imaginárias.

Nesta etapa do trabalho utilizou-se o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d) (com o modelo de solvatação implícita C-PCM, utilizando as palavras-chave do artigo de referência [7], para levar em consideração os efeitos de médio e longo alcance das demais moléculas de água) para o cálculo da energia livre da reação. A partir das 84 trajetórias realizadas (42 para cada estado de oxidação), em diversos casos foram observados indícios de ocorrência de reações paralelas. Visando o desenvolvimento deste protocolo, e levando em consideração que os resultados obtidos anteriormente com os modelos de solvatação implícita atingiram valores de potenciais próximos dos experimentais (dentro de uma janela de $5,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), nesta etapa as reações paralelas não foram levadas em consideração. Na Tabela 6 são apresentados os valores dos potenciais de redução obtidos por esta estratégia até o presente momento.

Tabela 6: Protocolos para a redução de algumas espécies selecionadas em solução aquosa com os respectivos valores estimados de potencial E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em kcal·mol⁻¹) em relação aos resultados experimentais, obtidos sem a correção *quasi-harmônica* a nível M06-2X/6-31+G(d) e com modelo de solvatação C-PCM (e demais configurações).

Cód.	Implícito		Híbrido		Experimental
	M06/CB1 ^a	e_{abs}	M06/CB1 ^b	e_{abs}	E^0_{exp}
a001	1,284	59 (1,4)	1,226	44 (1,0)	1,27
a002	1,235	162 (3,7)	1,285	75 (1,7)	1,36
a003	1,232	187 (4,3)	1,274	66 (1,5)	1,34
a004	1,251	144 (3,3)	1,234	214 (4,9)	1,02
a005	0,874	33 (0,8)	0,335	425 (9,8)	0,76
a006	0,482	298 (6,9)	0,026	564 (13,0)	0,59
a007	1,096	70 (1,6)	0,800	120 (2,8)	0,92
a008	0,907	19 (0,4)	-0,209	999 (23,0)	0,79
a009	1,474	331 (7,6)	1,540	400 (9,2)	1,14
a010	1,629	308 (7,1)	1,480	160 (3,7)	1,32
a011	1,121	107 (2,5)	1,194	26 (0,6)	1,22

^a Resultados M06-2X/6-31+G(d) com modelo implícito de solvatação C-PCM.

^b Resultados M06-2X/6-31+G(d) com moléculas explícitas e modelo implícito de solvatação C-PCM.

* Em todo caso foram empregadas as demais configurações do modelo de solvatação C-PCM adotadas previamente.

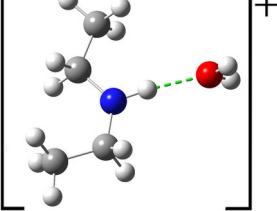
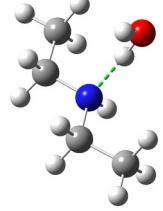
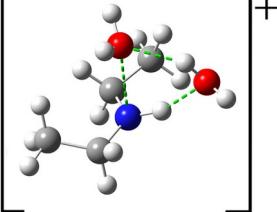
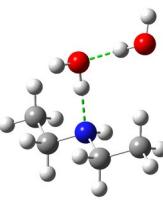
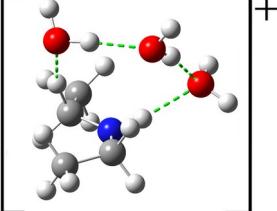
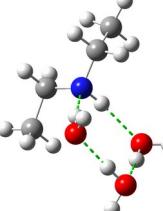
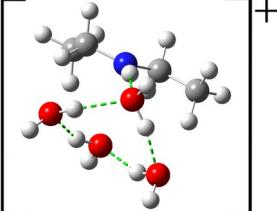
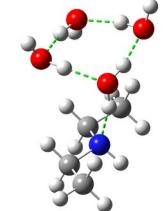
Reconfiguração da Metodologia de Seleção de Moléculas de Solvente

A suposição utilizada para garantir a conservação de massa introduzindo uma ou mais moléculas de água na reação, simulando o efeito de longo alcance, não é, em todo caso, uma estratégia suficiente, de acordo com os dados da Tabela 6. Deve-se notar que, em alguns casos, o procedimento levou a um aumento no erro absoluto. Este resultado levou a suposição de que outras interações, ainda não identificadas pelo *Solvate*, devem ser tão importantes quanto as ligações de hidrogênio.

Dessa forma, planejou-se um estudo sistemático para a investigação do processo de solvatação de modo a incorporar moléculas de água gradativamente visando atingir dois objetivos: (*i*) preservar o número de moléculas de água nos dois lados da reação e (*ii*) incorporar interações do tipo dipolo-dipolo e íon-dipolo (no caso de sistemas que possuem carga), além das ligações de hidrogênio. O estudo sistemático foi baseado em uma análise conformacional a partir do programa *CREST* [82-83], cujo

método empregado possibilita a obtenção de confôrmeros a partir da realização de uma sequência de procedimentos, dentre elas uma simulação de *meta*-dinâmica (para a geração de estruturas de mínima energia), cruzamento de matrizes de coordenadas internas (para a eliminação de estruturas redundantes) e otimizações de geometria. O procedimento foi realizado com o método de solvatação implícita GBSA. O custo computacional deste procedimento cresce rapidamente a cada molécula de água adicionada, de modo que o estudo foi limitado ao máximo de quatro moléculas de solvente. A Tabela 7 ilustra um exemplo deste procedimento realizado com a dietilamina (a002).

Tabela 7: Procedimento de seleção de moléculas de água para a dietilamina (a002).

Nº de H ₂ O	Estrutura Referência	Estruturas Reduzida
1		
2		
3		
4		

A Tabela 8 resume os valores de potenciais de redução obtidos para os sistemas a002 e a011 a partir das estruturas selecionadas pelo novo procedimento adotado, em função do número de moléculas de água, no nível M06-2X/6-31+G(d) com o modelo de solvatação C-PCM (e demais configurações).

Tabela 8: Potenciais de redução E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) em relação aos resultados experimentais para diferentes quantidades de moléculas de solvente.

Cód.	Nº de H ₂ O	E^0	e_{abs}	Exp.
a002	1	1,56	196 (4,5)	1,36
a002	2	1,60	239 (5,5)	
a002	3	1,54	181 (4,2)	
a002	4	1,55	186 (4,3)	
a011	1	1,17	173 (4,0)	1,00
a011	2	1,15	146 (3,4)	
a011	3	1,15	152 (3,5)	
a011	4	1,21	207 (4,8)	

Os resultados apresentados na Tabela 8 possuem as mesmas faixas de erro obtidas com o uso do modelo implícito C-PCM, o que sugere que o problema não está apenas na quantidade de moléculas de água tratada explicitamente. Por esta razão, decidiu-se testar a estratégia com outro conjunto de base. A Tabela 9 resume os resultados obtidos até o presente momento com os menores erros absolutos (para as estruturas mostradas na Tabela 10), considerando a inclusão de moléculas de água pelo novo procedimento sistemático, obtidos com o nível M06-2X e conjuntos de base 6-31+G(d) e cc-pVDZ e modelo de solvatação C-PCM. As configurações adotadas no artigo de referência [7] foram empregadas apenas com a base de Pople visando testar um novo ajuste.

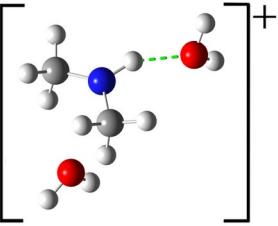
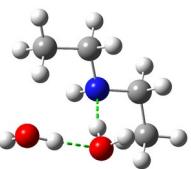
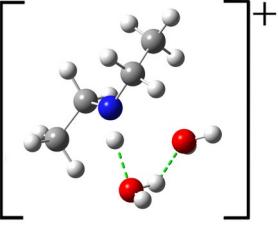
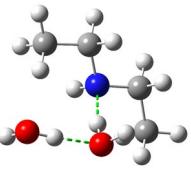
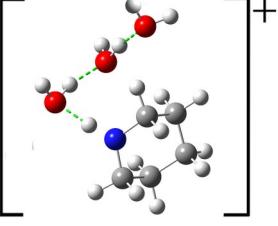
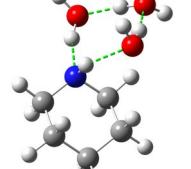
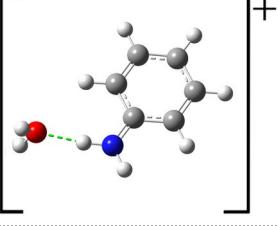
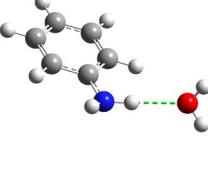
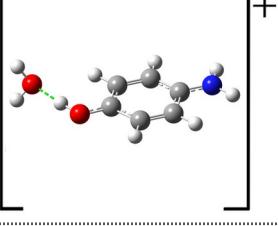
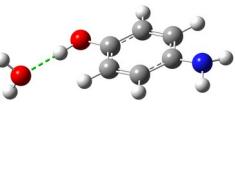
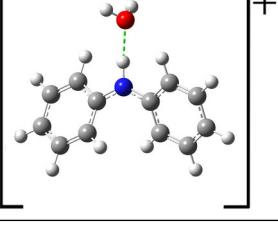
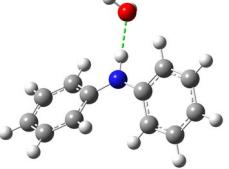
Tabela 9: Potenciais de redução teóricos E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, valores entre parênteses) referentes as reações selecionadas obtidos com funcional M06-2X e conjuntos de base 6-31+G(d) e cc-pVDZ com o modelo de solvatação C-PCM.

Cód.	Nº de H ₂ O	6-31+G(d)		cc-pVDZ		Experimental
		Implícito	Híbrido ^a	Implícito	Híbrido ^b	
a001	2	1,16 (2,5)	1,25 (0,5)	1,02 (5,9)	1,30 (0,7)	1,27
a002	3	1,16 (4,6)	1,15 (4,8)	1,02 (7,9)	1,35 (0,2)	1,36
a003	3	1,15 (4,4)	1,25 (2,1)	1,01 (7,7)	1,28 (1,4)	1,34
a004	1	1,16 (3,2)	1,04 (0,5)	1,02 (0,1)	1,04 (0,5)	1,02
a005	1	0,73 (0,7)	0,72 (0,9)	0,53 (5,3)	0,60 (3,7)	0,76
a011	1	1,11 (2,5)	1,02 (0,5)	1,00 (0,0)	1,02 (0,5)	1,00

^a Modelo C-PCM com configurações ajustadas segundo artigo de referência (Radii=UAKS Cav Rep Dis Alpha=1.2).

^b Modelo C-PCM com configurações padrão.

Tabela 10: Estruturas reagente e produto das reações de oxirredução tratadas com moléculas de água explícitas.

Cód.	Estrutura Referência	Estrutura Reduzida
a001		
a002		
a003		
a004		
a005		
a011		

A combinação dos resultados apresentados na Tabela 9 e Tabela 10 mostra que, de fato, há interações importantes além das ligações de hidrogênio a exemplo da estrutura a001 no estado referência, a serem descritas em um processo termoquímico em que tanto o soluto quanto o solvente são polares e próticos.

Tratamento de Reações Paralelas

Um fato, já mencionado, é o de que a dinâmica forneceu indícios de reações paralelas. Por exemplo, no caso de redução do radical HS (c034), a simulação da espécie reduzida HS^- levou à formação de H_2S , segundo as reações:



Embora a segunda reação seja, de fato, um equilíbrio, apenas o lado direito da reação foi obtido na simulação (não se verificou a perda de um próton do H_2S para uma molécula de água mesmo em um tempo de simulação de 50 ps, com passos de 0,5 fs, em uma caixa de simulação contendo 100 moléculas de água). No entanto, o resultado é consistente com o valor experimental do pK_a do H_2S ($pK_a \approx 7$, a 25 °C, um ácido fraco) [104]. Este resultado não era esperado, visto que, na simulação, a espécie que doa um próton para o HS^- é uma molécula de água, e não o contra-íon hidrônio, e o balanço energético é, em princípio, desfavorável, segundo os dados da Tabela 11, obtidos com diferentes níveis de teoria (incluindo o nível empregado na simulação, sem solvente implícito). Na simulação, uma molécula de água doa um próton para o HS^- e a hidroxila formada é estabilizada pelas moléculas de água vizinhas até que um próton do contra-íon seja capturado pela hidroxila, enquanto as moléculas de água continuam trocando prótons entre si (segundo o mecanismo de Grotthuss) [93].

Tabela 11: Energias (em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) associadas ao processo de transferência de próton da água para a reduzida HS^- (c034).

$\text{HS}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{S} + \text{OH}^-$		
	ΔE	ΔG
M06-2X/C-PCM^a	19,11	16,27
xTB/Vácuo	51,85^b	49,21

^a Resultado M06-2X/6-31+G(d) com modelo C-PCM (e demais configurações).

^b Compatível com os parâmetros da simulação.

Embora seja conhecido que ligações de hidrogênio possam ser formadas envolvendo átomos de enxofre [105-106], tais interações são mais fracas que as obtidas com átomos de nitrogênio, oxigênio e flúor. No presente estudo, a simulação não forneceu indícios de formação de ligações de hidrogênio com o H₂S em meio aquoso. A partir destas observações, diferentes esquemas reacionais para a redução do HS foram testados, considerando suas possíveis formas reduzidas e interações do tipo dipolo-dipolo (determinadas pelo procedimento com o programa *CREST*), o que é resumido na Tabela 12.

Tabela 12: Esquemas reacionais investigados para a redução da espécie HS (c034) em solução aquosa com os respectivos valores estimados de potencial E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em kcal·mol⁻¹) em relação aos resultados experimentais.

	Reação	E^0	e_{abs}
Implícito^a	HS + $e^- \rightarrow$ HS ⁻	1,005	145 (3,3)
Híbrido^b	HS···H ₂ O + $e^- \rightarrow$ HS ⁻ ···H ₂ O	1,011	139 (3,2)
Simulação^c	HS + H ₃ O ⁺ + $e^- \rightarrow$ H ₂ S + H ₂ O	1,313	163 (3,8)
Combinado^d	HS···H ₂ O + H ₃ O ⁺ + $e^- \rightarrow$ H ₂ S···(H ₂ O) ₂	1,130	20 (0,5)
+Dispersão^e	HS···H ₂ O + H ₃ O ⁺ + $e^- \rightarrow$ H ₂ S···(H ₂ O) ₂	1,149	1 (0,0)
$E^0_{\text{ref}} (\text{V})$		1,00	150 (3,4)
$E^0_{\text{exp}} (\text{V})$		1,15	---

^a Esquema reacional do artigo de referência e modelo implícito de solvatação.

^b Esquema reacional do artigo de referência com moléculas explícitas e modelo implícito de solvatação.

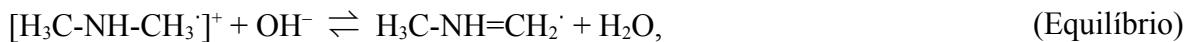
^c Esquema reacional previsto pela simulação com modelo implícito de solvatação.

^d Esquema reacional previsto pela simulação com moléculas explícitas e modelo implícito de solvatação.

^e Esquema reacional previsto pela simulação com moléculas explícitas e modelo implícito de solvatação e correção de dispersão GD3.

* Resultados a nível M06-2X/6-31+G(d) com o modelo de solvatação C-PCM (e demais configurações).

Outro sistema cujo indício de reação paralela foi testado é o da dimetilanina (a001), cujas reações são:



Neste caso, a reação de equilíbrio foi, de fato, verificada na simulação, e as duas espécies reagentes foram identificadas pelo programa *Solvate*, com as respectivas moléculas de água interagentes por ligações de hidrogênio. Os esquemas reacionais investigados são resumidos na Tabela 13, com seus respectivos potenciais de redução.

Tabela 13: Esquemas reacionais investigados para a redução da espécie dimetilamina (a001) em solução aquosa com os respectivos valores estimados de potencial E^0 (em V) e erros absolutos e_{abs} (em mV e, entre parêntesis, em kcal·mol⁻¹) em relação aos resultados experimentais.

	E^0	e_{abs}
Reação #1	1,226	44 (1,0)
Reação #2	1,232	38 (0,9)
$E^0_{\text{ref}} (\text{V})$	1,25	20 (0,5)
$E^0_{\text{exp}} (\text{V})$	1,27	---

* Resultados M06-2X/6-31+G(d) com modelo C-PCM (e demais configurações).

Embora apenas estes dois casos tenham sido tratados até aqui, estes exemplos reforçam que os indícios de reações paralelas devam ser estudados em maiores detalhes em investigações futuras.

6. CONCLUSÃO

Embora o cálculo de potenciais de redução seja conceitualmente simples, do ponto de vista operacional o procedimento é complexo quando se pretende atingir a “exatidão química”, de modo que ainda há grandes incertezas associadas a um conjunto de fatores que devem ser considerados (tais como efeitos de dispersão, anarmonicidade, frequências imaginárias espúrias e amostragem conformacional) [107-109]. No estudo apresentado por esta pesquisa, foi avaliada a possibilidade de se prever o potencial de redução por um procedimento direto, por meio de cálculos de estrutura eletrônica em meio aquoso, sem a necessidade de uma metodologia de cálculo composto para a determinação da estrutura eletrônica [6-7,77-78]. O desenvolvimento do protocolo de cálculo de potenciais de redução via procedimento direto envolveu ajustes nos métodos empregados, considerando 42 reações de oxirredução, cujos potenciais de redução experimentais são conhecidos [6-7]. Com isso foi possível concluir que:

1. A análise conformacional baseada no recozimento simulado, por varrer um maior número de pontos da superfície de energia potencial, possibilitou encontrar isômeros de menor energia em comparação aos identificados pela análise conformacional convencional, que se baseia na rotação sistemática de grupos específicos;
2. O custo computacional do método G3(MP2)-RAD(+) com os modelos de solvatação implícita C-PCM e SMD se mostrou elevado, com erros absolutos médios superiores a 200 mV (correspondente a 4,6 kcal·mol⁻¹) e poder preditivo da ordem de 70 %;
3. A correção *quasi-harmônica* não apresentou efeito significativo sobre os valores previstos para os potenciais de redução;
4. O nível de cálculo M06-2X/6-31+G(d) com os modelos de solvatação implícita C-PCM e SMD (com e sem a correção *quasi-harmônica*) possibilitou prever os potenciais de redução com a mesma faixa de erro médio e poder preditivo do método composto G3(MP2)-RAD(+), porém a um custo computacional significativamente menor;

5. A utilização do conjunto de funções de base de Dunning cc-pVDZ levou ao aumento no erro absoluto médio em relação aos resultados obtidos com a base de Pople 6-31+G(d), indicando a transferibilidade, ao menos parcial (devido ao uso de palavras-chave adicionais), do protocolo desenvolvido por Silva [91-92];
6. Para sistemas em que tanto o soluto quanto o solvente são próticos e polares, é necessário realizar a modelagem por meio da inclusão de moléculas explícitas;
7. O programa *Solvate* possibilitou a identificação de ligações de hidrogênio entre soluto e solvente, embora a inclusão de moléculas de água que satisfaçam apenas esta condição não tenha sido suficiente para reduzir os erros absolutos para a faixa da exatidão química em todos os casos;
8. O protocolo modificado, que possibilitou identificar interações adicionais, como dipolo-dipolo e íon-dipolo, resultou em um maior número de sistemas com erro absoluto dentro da faixa da exatidão química, sugerindo um caminho para a modificação no procedimento de seleção de moléculas de solvente pelo programa *Solvate*;
9. As simulações forneceram indícios de reações paralelas, as quais ainda não foram completamente elucidadas, necessitando de uma maior e mais detalhada investigação.

7. PERSPECTIVAS

É importante destacar que o procedimento de análise conformacional, utilizado para selecionar moléculas de água adicionais, embora tenha possibilitado a redução do erro em um número maior de casos, possui um custo computacional superior ao da simulação devido à necessidade de realização de testes sucessivos com número crescente de moléculas de solvente, sempre acompanhado do cálculo da energia livre. Além disso, este procedimento possibilita apenas a reprodução do potencial de redução a partir do cálculo da energia livre da reação. Em contrapartida, o objetivo do procedimento implementado no *Solvate* é o de, a partir de uma estratégia definida, determinar quantas, quais e em que posições e orientações as moléculas de solvente devem ser tratadas de modo a ser capaz de prever a energia livre da reação, e não apenas reproduzi-la. Por esta razão, o presente trabalho possui como perspectivas:

1. A implementação de uma metodologia computacional para o cálculo de energias livres de reação que combine baixo custo computacional e um significativo poder de previsão, independente do solvente empregado, de modo a contribuir para a modelagem da fase condensada a partir da identificação das moléculas de solvente da primeira camada de solvatação que interajam mais significativamente com o soluto, independente da natureza da interação, em um cálculo híbrido (explícito e implícito) de ponto estacionário;
2. O desenvolvimento de uma estratégia que combine um tratamento estatístico, baseado na simulação de dinâmica molecular *ab initio*, com uma descrição do sistema no qual diferentes esquemas de particionamento em camadas possam ser empregados, a semelhança do método ONIOM, possibilitando o uso de diversos níveis de teoria na descrição dos sistemas em solução. Dessa forma, o método poderá contribuir para uma melhor compreensão da influência de diferentes solventes no processo de reação, incluindo o caso de misturas de solventes, não tratáveis por modelos de solvatação implícita;

Além disso, pretende-se investigar mais a fundo as possíveis reações paralelas, observadas nas simulações realizadas no presente trabalho, bem como concluir a série de cálculo de potenciais de redução com a inclusão de moléculas explícitas.

8. APÊNDICES

8.1 MODELOS DE INPUTS

Nota: ¶ significa linha em branco.

Modelo #1: Input para a Análise Conformatinal – *Scan* Sistemático

```
# M062X/6-31+G(d) Opt=ModRedundant SCRF=(SMD,Solvant=Water)
```

```
¶
```

Comentário: Análise conformacional em coordenada específica

```
¶
```

```
0 1
```

C	1.19894800	-0.22796800	0.01995500
H	2.09099000	0.40110500	-0.03190100
H	1.20835100	-0.76788200	0.97987800
H	1.25995100	-0.97010300	-0.78207800
C	-1.19894800	-0.22796800	0.01995600
H	-1.20835500	-0.76787400	0.97988200
H	-2.09099100	0.40110300	-0.03191200
H	-1.25994500	-0.97010900	-0.78207200
N	0.00000000	0.58800600	-0.16334700
H	0.00000000	1.29333000	0.57216400

```
¶
```

```
D 3 1 9 10 S 120 1.000000
```

```
¶
```

```
¶
```

Modelo #2: Input para a Otimização de Geometria e Cálculo de Frequência

```
# M062X/6-31+G(d) Opt Freq SCRF=(C-PCM,Solvent=Water,Read)
¶
Comentário: Otimização e Frequência(Ensaio 1)
¶
0 1
C    3.35378325 -0.39877300  0.00000000
H    3.71043767 -1.40758300  0.00000000
H    3.71045609  0.10562519  0.87365150
H    3.71045609  0.10562519 -0.87365150
H    2.28378325 -0.39875982  0.00000000
¶
Radii=UAKS Cav Rep Dis Alpha=1.2
¶
¶
```

Modelo #3: Input para a Otimização de Geometria e Cálculo de Frequência

```
# M062X/6-31+G(d) Opt Freq SCRF=(SMD,Solvent=Water)
¶
Comentário: Otimização e Frequência(Ensaio 2)
¶
0 1
C    3.35378325 -0.39877300  0.00000000
H    3.71043767 -1.40758300  0.00000000
H    3.71045609  0.10562519  0.87365150
H    3.71045609  0.10562519 -0.87365150
H    2.28378325 -0.39875982  0.00000000
¶
¶
```

Modelo #4: Input para o Método Composto G3(MP2)-RAD(+)

```
%chk=input.chk
# M062X/6-31+G(d) Opt Freq Scale=0.9608 SCRF=(SMD,Solvent=Water)

Comentário: Otimização e Frequência(Ensaio 3)

0 1
C      3.35378325 -0.39877300  0.00000000
H      3.71043767 -1.40758300  0.00000000
H      3.71045609  0.10562519  0.87365150
H      3.71045609  0.10562519 -0.87365150
H      2.28378325 -0.39875982  0.00000000

--link1--
%chk=input.chk
# ROCCSD/6-31+G* Geom=Allcheck Guess=Read

--link1--
%chk=input.chk
# ROMP2/GTMP2Large Geom=Allcheck Guess=Read


```

A energia (eletrônica e nuclear) no método G3(MP2)-RAD(+) [78] é determinada a partir de:

$$E_{\text{tot}} = E_{(\text{ROMP2/GTMP2Large})} + [E_{(\text{ROCCSD}(T)/6-31+G*)} - E_{(\text{ROMP2/6-31+G*})}] + E_{\text{PZ}} - [9,413 * n_{\beta} + 3,969 * (n_{\alpha} - n_{\beta})],$$

em que E significa *energia* e os índices indicam o nível de teoria, E_{PZ} é a *energia do ponto zero*, as variáveis n_{α} e n_{β} são os números de elétrons alfa e beta de valência e os valores 9,413 e 3,969 são os parâmetros do método. Os termos dentro do último par de colchetes compõem a denominada *Correção do Alto Nível*. A energia livre, por sua vez, é calculada a partir de:

$$G = E_{\text{tot}} + G_{\text{corr}},$$

onde G_{corr} corresponde a correção térmica para a energia livre, obtida após a execução do cálculo de frequências executada na primeira etapa do método.

8.2 POTENCIAIS DE REDUÇÃO

A. Potenciais de Redução:

Tabela A.1: Potenciais de redução obtidos com o método composto G3(MP2)-RAD(+) com a correção *quasi-harmônica*.

Cód.	Cfm.1/PCM ^a (V)	Cfm.2/PCM ^b (V)	Ref.1/PCM ^c (V)	Cfm.1/SMD ^d (V)	Cfm.2/SMD ^e (V)	Ref.2/SMD ^f (V)
Aminas (N = 14)						
a001	1,246	1,248	1,25	1,291	1,270	1,24
a002	1,288	1,278	1,25	1,314	1,258	1,22
a003	1,232	1,232	1,22	1,079	1,291	1,25
a004	1,251	1,251	1,22	1,232	1,158	1,12
a005	0,874	0,874	0,84	0,933	0,865	0,83
a006	0,468	0,482	0,45	0,487	0,468	0,43
a007	1,105	1,105	1,08	1,077	1,013	0,98
a008	0,898	0,897	0,86	0,889	0,821	0,78
a009	1,500	1,500	1,47	1,390	1,390	1,35
a010	1,668	1,632	1,60	1,492	1,461	1,42
a011	1,133	1,117	1,09	1,323	1,015	0,98
a012	1,478	1,478	1,46	1,486	1,365	1,33
a013	1,308	1,305	1,28	1,324	1,170	1,15
a014	1,106	1,106	1,08	1,103	0,980	0,94
<i>e_{med}</i> ^g	30 (0,7)	26 (0,6)	---	124 (2,9)	36 (0,8)	---
<i>e_{max}</i> ^h	68 (1,6)	37 (0,9)	---	343 (7,9)	41 (0,9)	---
Nitróxidos (N = 4)						
b015	0,760	0,760	0,76	0,582	0,590	0,55
b016	0,737	0,755	0,78	0,622	0,659	0,70
b017	0,860	0,860	0,82	0,705	0,713	0,68
b018	1,086	0,955	0,81	0,843	0,765	0,81
<i>e_{med}</i> ^g	90 (2,1)	53 (1,2)	---	42 (1,0)	40 (0,9)	---
<i>e_{max}</i> ^h	276 (6,3)	145 (3,3)	---	78 (1,8)	45 (1,0)	---

^a Análise conformacional por *scan* sistemático e modelo C-PCM com configurações ajustadas.

^b Análise conformacional por recozimento simulado e modelo C-PCM com configurações ajustadas.

^c Valores de referência G3(MP2)-RAD(+) com modelo C-PCM e configurações ajustadas.

^d Análise conformacional por *scan* sistemático e modelo SMD com configurações padrão.

^e Análise conformacional por recozimento simulado e modelo SMD com configurações padrão.

^f Valores de referência G3(MP2)-RAD(+) com modelo SMD e configurações padrão.

^g Erros absolutos médios em mV (valores em parênteses em kcal·mol⁻¹).

^h Erros absolutos máximos em mV (valores em parênteses em kcal·mol⁻¹).

Tabela A.1: (Continuação...)

Cód.	Cfm.1/PCM ^a (V)	Cfm.2/PCM ^b (V)	Ref.1/PCM ^c (V)	Cfm.1/SMD ^d (V)	Cfm.2/SMD ^e (V)	Ref.2/SMD ^f (V)
Álcoois/Fenóis/Tiofenóis (N = 24)						
c019	0,539	0,539	0,51	0,562	0,487	0,45
c020	0,483	0,501	0,47	0,522	0,431	0,40
c021	0,958	0,958	0,93	0,943	0,840	0,80
c022	0,861	0,861	0,83	0,867	0,789	0,76
c023	1,071	1,071	1,05	1,126	1,024	0,99
c024	-0,100	-0,100	-0,16	-0,150	-0,184	-0,21
c025	0,240	0,240	0,21	0,246	0,165	0,14
c026	0,218	0,218	0,19	0,279	0,200	0,16
c027	0,338	0,340	0,32	0,475	0,272	0,24
c028	2,037	2,037	2,01	1,985	1,938	1,90
c029	1,481	1,481	1,44	1,407	1,386	1,35
c030	1,463	1,463	1,41	1,491	1,467	1,41
c031	0,566	0,566	0,53	0,437	0,294	0,26
c032	0,405	0,405	0,38	0,248	0,121	0,08
c033	0,225	0,207	0,18	0,060	-0,050	-0,09
c034	1,039	1,039	1,00	0,724	0,705	0,67
c035	0,501	0,501	0,44	0,139	0,116	0,05
c036	0,573	0,691	0,68	0,698	0,848	0,88
c037	1,070	1,070	1,03	0,991	0,991	0,97
c038	1,066	1,040	1,01	1,015	0,990	0,95
c039	1,022	1,022	1,00	1,008	1,019	0,94
c040	1,003	1,003	1,01	-0,078	0,901	0,92
c041	0,933	0,933	0,90	0,909	0,898	0,86
c042	0,911	0,904	0,88	0,938	0,904	0,89
e_{med}^g	37 (0,8)	31 (0,7)	---	143 (3,3)	37 (0,8)	---
e_{max}^h	107 (2,5)	61 (1,4)	---	998 (23,0)	79 (1,8)	---
Global (N = 42)						
e_{med}^g	39 (0,9)	32 (0,7)	---	127 (2,9)	37 (0,8)	---
e_{max}^h	276 (6,3)	145 (3,3)	---	998 (23,0)	79 (1,8)	---

^a Análise conformacional por *scan* sistemático e modelo C-PCM com configurações ajustadas.

^b Análise conformacional por recozimento simulado e modelo C-PCM com configurações ajustadas.

^c Valores de referência G3(MP2)-RAD(+) com modelo C-PCM e configurações ajustadas.

^d Análise conformacional por *scan* sistemático e modelo SMD com configurações padrão.

^e Análise conformacional por recozimento simulado e modelo SMD com configurações padrão.

^f Valores de referência G3(MP2)-RAD(+) com modelo SMD e configurações padrão.

^g Erros absolutos médios em mV (valores em parênteses em kcal·mol⁻¹).

^h Erros absolutos máximos em mV (valores em parênteses em kcal·mol⁻¹).

Tabela A.2: Potenciais de redução E^0 (em V) e erros absolutos em relação aos resultados teóricos (e_{ref}) e experimentais (e_{exp} , em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtidos com a correção *quasi-harmônica*.

Cód.	C-PCM ^a				SMD ^b				Exp.
	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	
Aminas (N = 14)									
a001	1,248	1,211	1,015	1,25	1,270	1,205	1,019	1,24	1,27
a002	1,278	1,198	1,017	1,25	1,258	1,174	1,013	1,22	1,36
a003	1,232	1,153	1,005	1,22	1,291	1,206	1,081	1,25	1,34
a004	1,251	1,164	1,016	1,22	1,158	1,073	0,943	1,12	1,02
a005	0,874	0,727	0,530	0,84	0,865	0,732	0,550	0,83	0,76
a006	0,482	0,292	0,089	0,45	0,468	0,289	0,110	0,43	0,59
a007	1,105	0,990	0,841	1,08	1,013	0,899	0,768	0,98	0,92
a008	0,897	0,771	0,597	0,86	0,821	0,701	0,537	0,78	0,79
a009	1,500	1,471	1,296	1,47	1,390	1,361	1,180	1,35	1,14
a010	1,632	1,628	1,481	1,60	1,461	1,453	1,320	1,42	1,32
a011	1,117	1,107	0,999	1,09	1,015	1,012	0,927	0,98	1,00
a012	1,478	1,441	1,347	1,46	1,365	1,328	1,251	1,33	1,24
a013	1,305	1,245	1,119	1,28	1,170	1,141	1,061	1,15	1,07
a014	1,106	1,051	0,951	1,08	0,980	0,920	0,839	0,94	0,93
e_{ref}^f	26 (0,6)	57 (1,3)	203 (4,7)	---	36 (0,8)	48 (1,1)	173 (4,0)	---	---
e_{exp}^f	171 (3,9)	158 (3,6)	174 (4,0)	---	94 (2,2)	101 (2,3)	161 (3,7)	---	---
Nitróxidos (N = 4)									
b015	0,760	0,915	0,674	0,76	0,590	0,766	0,555	0,55	0,74
b016	0,755	0,893	0,595	0,78	0,659	0,881	0,597	0,70	0,83
b017	0,860	1,016	0,777	0,82	0,713	0,896	0,670	0,68	0,80
b018	0,955	1,137	0,857	0,81	0,765	0,980	0,715	0,81	0,96
e_{ref}^f	53 (1,2)	198 (4,5)	90 (2,1)	---	40 (0,9)	196 (4,5)	53 (1,2)	---	---
e_{exp}^f	39 (0,9)	162 (3,7)	103 (2,4)	---	147 (3,4)	52 (1,2)	195 (4,5)	---	---

^a Modelo C-PCM com configurações ajustadas segundo artigo de referência (Radii=UAKS Cav Rep Dis Alpha=1.2).

^b Modelo SMD com configurações padrão. ^c G3(MP2)-RAD(+). ^d M06-2X/6-31+G(d). ^e M06-2X/cc-pVDZ.

^f Erros em mV (valores em parênteses em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Tabela A.2: (Continuação...)

Cód.	C-PCM ^a				SMD ^b				Exp.
	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	
Álcoois/Fenóis/Tiofenóis (N = 24)									
c019	0,539	0,523	0,144	0,51	0,487	0,444	0,105	0,45	0,79
c020	0,501	0,495	0,093	0,47	0,431	0,401	0,029	0,40	0,76
c021	0,958	1,013	0,686	0,93	0,840	0,872	0,573	0,80	1,12
c022	0,861	0,895	0,532	0,83	0,789	0,803	0,480	0,76	1,00
c023	1,071	1,235	0,860	1,05	1,024	1,153	0,808	0,99	1,22
c024	-0,100	-0,197	-0,575	-0,16	-0,184	-0,309	-0,644	-0,21	0,17
c025	0,240	0,189	-0,205	0,21	0,165	0,090	-0,275	0,14	0,54
c026	0,218	0,148	-0,277	0,19	0,200	0,112	-0,280	0,16	0,45
c027	0,340	0,322	0,018	0,32	0,272	0,231	-0,031	0,24	0,59
c028	2,037	1,911	1,776	2,01	1,938	1,817	1,694	1,90	1,50
c029	1,481	1,358	1,193	1,44	1,386	1,273	1,119	1,35	1,10
c030	1,463	1,316	1,123	1,41	1,467	1,336	1,143	1,41	1,10
c031	0,566	0,553	0,293	0,53	0,294	0,267	-0,030	0,26	0,69
c032	0,405	0,363	0,092	0,38	0,121	0,063	-0,257	0,08	0,57
c033	0,207	0,081	-0,212	0,18	-0,050	-0,190	-0,526	-0,09	0,36
c034	1,039	1,005	0,546	1,00	0,705	0,653	0,095	0,67	1,15
c035	0,501	0,479	0,013	0,44	0,116	0,065	-0,491	0,05	0,73
c036	0,691	0,603	0,113	0,68	0,848	0,768	0,340	0,88	0,72
c037	1,070	1,060	0,718	1,03	0,991	0,976	0,670	0,97	1,21
c038	1,040	1,026	0,713	1,01	0,990	0,975	0,635	0,95	1,19
c039	1,022	1,007	0,660	1,00	1,019	0,977	0,642	0,94	1,17
c040	1,003	1,026	0,639	1,01	0,901	0,901	0,526	0,92	1,22
c041	0,933	0,860	0,193	0,90	0,898	0,824	0,176	0,86	1,45
c042	0,904	0,839	0,152	0,88	0,904	0,837	0,162	0,89	1,47
e_{ref}^f	31 (0,7)	48 (1,1)	373 (8,6)	---	37 (0,8)	49 (1,1)	379 (8,7)	---	---
e_{exp}^f	244 (5,6)	249 (5,7)	574 (13,2)	---	340 (7,8)	354 (8,1)	672 (15,5)	---	---
Global (N = 42)									
e_{ref}^f	32 (0,7)	65 (1,5)	290 (6,7)	---	37 (0,8)	63 (1,4)	280 (6,4)	---	---
e_{exp}^f	200 (4,6)	210 (4,8)	396 (9,1)	---	240 (5,5)	241 (5,5)	456 (10,5)	---	---

^a Modelo C-PCM com configurações ajustadas segundo artigo de referência (Radii=UAKS Cav Rep Dis Alpha=1.2).

^b Modelo SMD com configurações padrão. ^c G3(MP2)-RAD(+). ^d M06-2X/6-31+G(d). ^e M06-2X/cc-pVDZ.

^f Erros em mV (valores em parênteses em kcal·mol⁻¹).

Tabela A.3: Potenciais de redução E^0 (em V) e erros absolutos em relação aos resultados teóricos (e_{ref}) e experimentais (e_{exp} , em mV e, entre parêntesis, em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) obtidos sem a correção *quasi-harmônica*.

Cód.	C-PCM ^a				SMD ^b				Exp.
	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	
Aminas (N = 14)									
a001	1,284	1,164	0,941	1,25	1,270	1,205	1,016	1,24	1,27
a002	1,235	1,156	0,973	1,25	1,246	1,161	1,002	1,22	1,36
a003	1,232	1,153	1,005	1,22	1,291	1,206	1,081	1,25	1,34
a004	1,251	1,164	1,016	1,22	1,158	1,073	0,943	1,12	1,02
a005	0,874	0,727	0,530	0,84	0,865	0,732	0,550	0,83	0,76
a006	0,482	0,291	0,089	0,45	0,468	0,289	0,110	0,43	0,59
a007	1,096	0,991	0,837	1,08	1,022	0,908	0,782	0,98	0,92
a008	0,907	0,781	0,606	0,86	0,818	0,698	0,535	0,78	0,79
a009	1,474	1,446	1,279	1,47	1,388	1,359	1,235	1,35	1,14
a010	1,629	1,625	1,479	1,60	1,456	1,448	1,316	1,42	1,32
a011	1,121	1,111	1,001	1,09	1,039	1,036	0,935	0,98	1,00
a012	1,478	1,441	1,347	1,46	1,365	1,328	1,251	1,33	1,24
a013	1,281	1,221	1,164	1,28	1,219	1,145	1,062	1,15	1,07
a014	1,100	1,045	0,943	1,08	0,970	0,912	0,827	0,94	0,93
e_{ref}^f	23 (0,5)	66 (1,5)	210 (4,8)	---	40 (0,9)	50 (1,2)	170 (3,9)	---	---
e_{exp}^f	170 (3,9)	160 (3,7)	183 (4,2)	---	100 (2,3)	103 (2,4)	166 (3,8)	---	---
Nitróxidos (N = 4)									
b015	0,758	0,912	0,672	0,76	0,559	0,733	0,451	0,55	0,74
b016	0,748	0,887	0,588	0,78	0,703	0,858	0,584	0,70	0,83
b017	0,863	1,019	0,778	0,82	0,704	0,887	0,656	0,68	0,80
b018	0,938	1,122	0,843	0,81	0,748	0,963	0,724	0,81	0,96
e_{ref}^f	51 (1,2)	193 (4,4)	89 (2,0)	---	25 (0,6)	175 (4,0)	81 (1,9)	---	---
e_{exp}^f	45 (1,0)	156 (3,6)	109 (2,5)	---	150 (3,5)	35 (0,8)	225 (5,2)	---	---

^a Modelo C-PCM com configurações ajustadas segundo artigo de referência (Radii=UAKS Cav Rep Dis Alpha=1.2).

^b Modelo SMD com configurações padrão. ^c G3(MP2)-RAD(+). ^d M06-2X/6-31+G(d). ^e M06-2X/cc-pVDZ.

^f Erros em mV (valores em parênteses em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Tabela A.3: (Continuação...)

Cód.	C-PCM ^a				SMD ^b				Exp.
	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	G3RAD ^c	631d ^d	pVDZ ^e	Ref.	
Álcoois/Fenóis/Tiofenóis (<i>N</i> = 24)									
c019	0,539	0,523	0,144	0,51	0,487	0,444	0,105	0,45	0,79
c020	0,501	0,495	0,093	0,47	0,431	0,401	0,029	0,40	0,76
c021	0,955	1,010	0,684	0,93	0,840	0,872	0,573	0,80	1,12
c022	0,847	0,880	0,522	0,83	0,777	0,790	0,448	0,76	1,00
c023	1,130	1,227	0,857	1,05	1,016	1,145	0,798	0,99	1,22
c024	-0,115	-0,212	-0,585	-0,16	-0,139	-0,264	-0,599	-0,21	0,17
c025	0,261	0,211	-0,187	0,21	0,169	0,093	-0,271	0,14	0,54
c026	0,218	0,148	-0,277	0,19	0,200	0,112	-0,280	0,16	0,45
c027	0,340	0,322	0,018	0,32	0,272	0,231	-0,031	0,24	0,59
c028	2,037	1,911	1,776	2,01	1,938	1,817	1,694	1,90	1,50
c029	1,490	1,367	1,200	1,44	1,359	1,243	1,101	1,35	1,10
c030	1,463	1,316	1,123	1,41	1,467	1,336	1,143	1,41	1,10
c031	0,566	0,553	0,293	0,53	0,294	0,267	-0,030	0,26	0,69
c032	0,407	0,364	0,093	0,38	0,120	0,061	-0,259	0,08	0,57
c033	0,201	0,074	-0,218	0,18	-0,051	-0,190	-0,526	-0,09	0,36
c034	1,039	1,005	0,546	1,00	0,705	0,653	0,095	0,67	1,15
c035	0,501	0,479	0,058	0,44	0,116	0,065	-0,446	0,05	0,73
c036	0,694	0,612	0,122	0,68	0,832	0,752	0,330	0,88	0,72
c037	1,069	1,059	0,723	1,03	1,052	1,036	0,665	0,97	1,21
c038	1,052	1,067	0,661	1,01	0,977	0,976	0,617	0,95	1,19
c039	1,030	1,015	0,675	1,00	0,956	0,998	0,655	0,94	1,17
c040	1,090	1,059	0,638	1,01	0,962	0,961	0,526	0,92	1,22
c041	0,933	0,860	0,193	0,90	0,898	0,824	0,176	0,86	1,45
c042	0,904	0,839	0,152	0,88	0,904	0,837	0,162	0,89	1,47
e_{ref}^f	38 (0,9)	50 (1,1)	373 (8,6)	---	38 (0,9)	52 (1,2)	379 (8,7)	---	---
e_{exp}^f	238 (5,5)	246 (5,7)	574 (13,2)	---	335 (7,7)	345 (7,9)	670 (15,4)	---	---
Global (<i>N</i> = 42)									
e_{ref}^f	34 (0,8)	69 (1,6)	291 (6,7)	---	37 (0,9)	63 (1,5)	281 (6,5)	---	---
e_{exp}^f	197 (4,5)	209 (4,8)	399 (9,2)	---	239 (5,5)	235 (5,4)	459 (10,6)	---	---

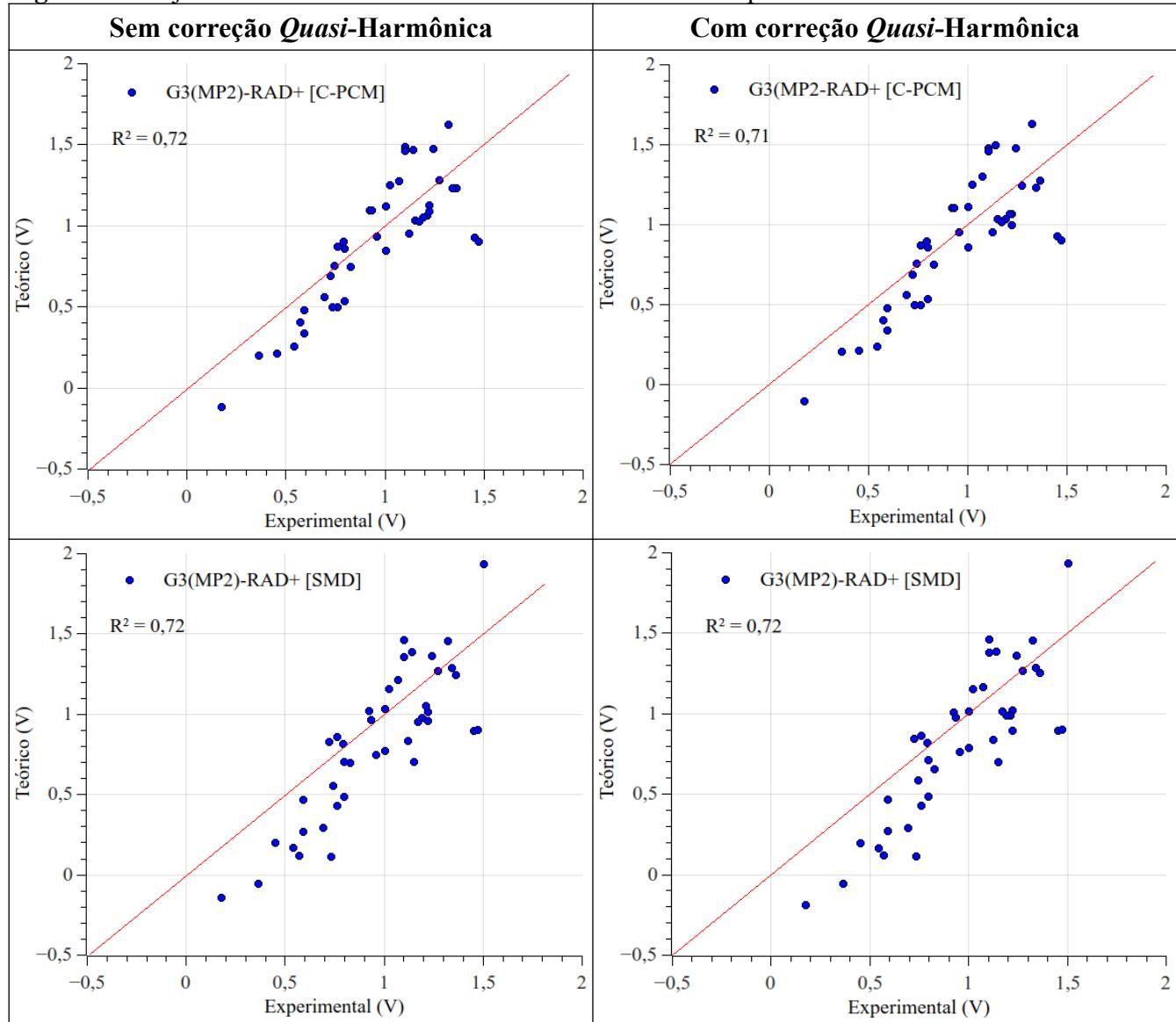
^a Modelo C-PCM com configurações ajustadas segundo artigo de referência (Radii=UAKS Cav Rep Dis Alpha=1.2).

^b Modelo SMD com configurações padrão. ^c G3(MP2)-RAD(+). ^d M06-2X/6-31+G(d). ^e M06-2X/cc-pVDZ.

^f Erros em mV (valores em parênteses em kcal·mol⁻¹).

B. Ajustes Lineares:

Figura A.1: Ajustes lineares referentes aos resultados obtidos no presente trabalho.



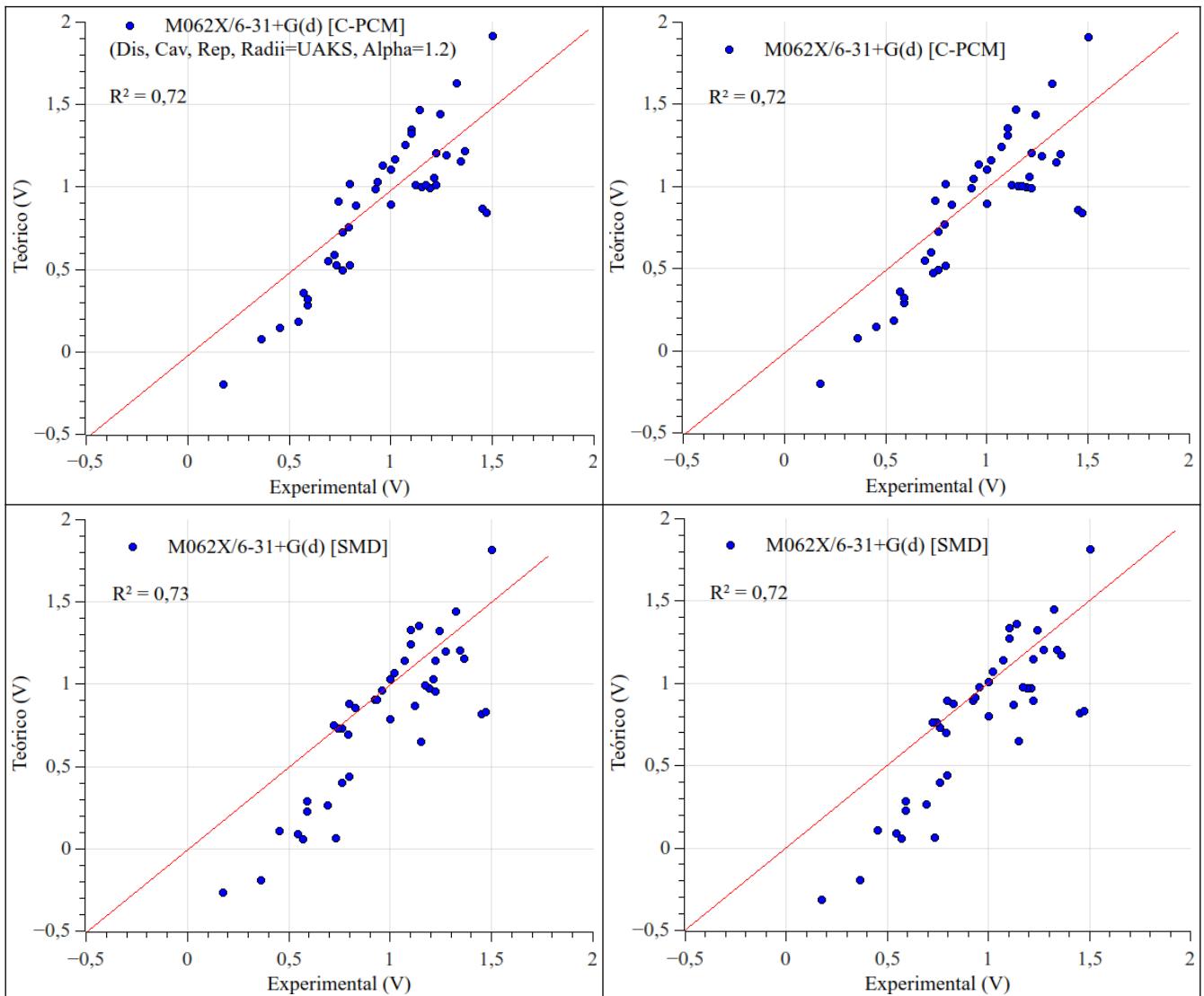
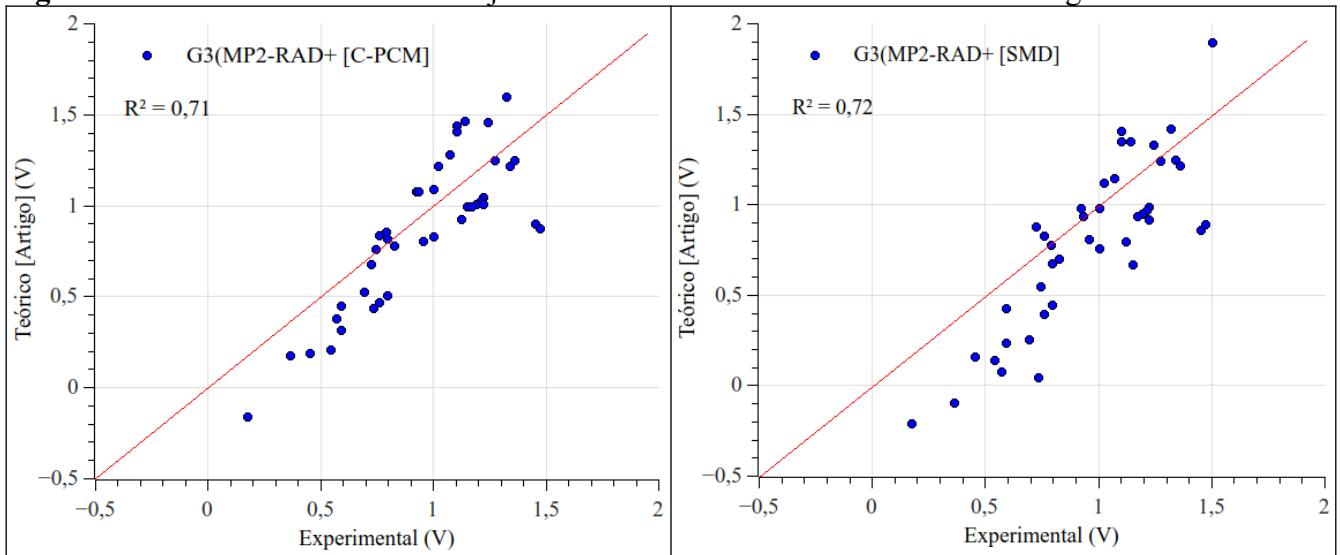


Figura A.2: Gráficos referentes aos ajustes lineares dos resultados obtidos nos artigos de referência.



8.3 DADOS DAS SIMULAÇÕES MOLECULARES

Figura A.3: Dados da equiltração da temperatura do sistema a001. Os demais sistemas seguem este mesmo padrão de convergência.

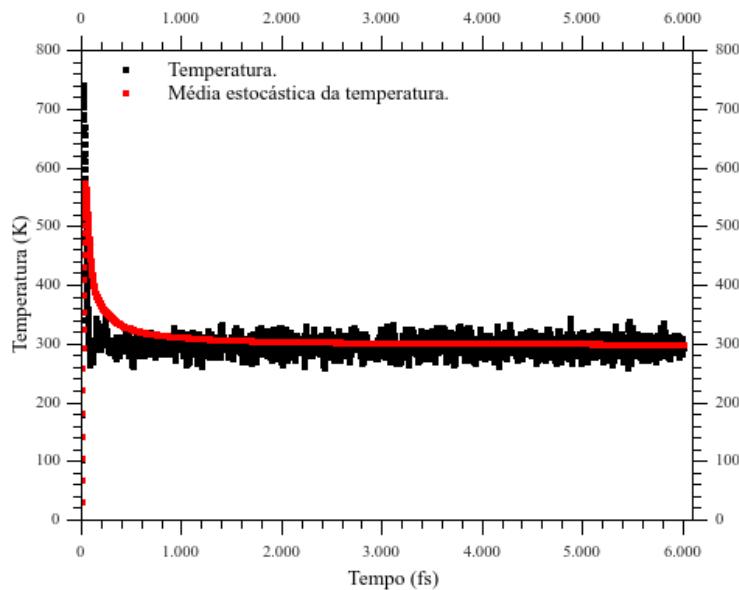
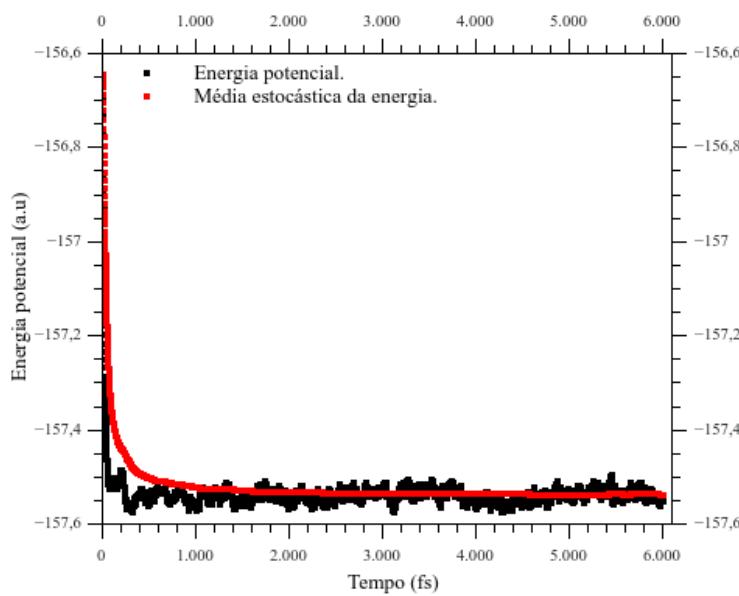


Figura A.4: Dados da equiltração da energia do sistema a001. Os demais sistemas seguem este mesmo padrão de convergência.



9. ANEXOS

9.1 EQUAÇÕES PARA O CÁLCULO DA DINÂMICA AB INITIO DE BORN-OPPENHEIMER

A. Equações de Kohn-Sham [8-14]:

$$\hat{f}^{KS} \cdot \chi_a = \varepsilon_a \cdot \chi_a , \quad (1)$$

em que χ_a e ε_a são os spin-orbitais de Kohn-Sham e as suas energias, respectivamente, e \hat{f}^{KS} é o chamado *operador de Kohn-Sham*, dado pela igualdade:

$$\hat{f}^{KS} = \hat{T} + \hat{V}_{KS}(r) , \quad (2)$$

sendo T o operador de energia cinética e V_{KS} o operador potencial efetivo ou *potencial de Kohn-Sham*, que é um funcional da densidade eletrônica:

$$\hat{T} = -\frac{1}{2} \nabla^2 , \quad (3)$$

$$\hat{V}_{KS}[\rho(r)] = \hat{V}_{ext}(r) + \hat{V}_{Hartree}[\rho(r)] + \hat{V}_{XC}[\rho(r)] . \quad (4)$$

O termo V_{ext} representa o potencial externo, comumente expresso como a atração núcleo-elétron:

$$\hat{V}_{ext}(r) = - \sum_i \frac{Z_i}{|r - R_i|} . \quad (5)$$

O segundo termo, $V_{Hartree}$, é semelhante à ideia do campo médio utilizado na teoria Hartree-Fock e representa o potencial de Coulomb decorrente da interação elétron-elétron:

$$V_{Hartree}[\rho(r)] = \int^{\text{Volume}} \frac{\rho(r')}{|r - r'|} d\tau' . \quad (6)$$

Vale ressaltar que este termo é semelhante ao operador de Coulomb J , com a diferença de que a quantidade $V_{Hartree}$ é função da densidade $\rho(r)$, enquanto que J é escrito em termos de $|\psi(r)|^2$. O último termo da eq. (4), V_{XC} , denominado *operador de troca-correlação*, é definido como:

$$\hat{V}_{XC} = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho} , \quad (7)$$

o qual pode ser escrito como a soma de dois operadores de troca V_X e correlação V_C distintos:

$$\hat{V}_{XC} = \hat{V}_X + \hat{V}_C . \quad (8)$$

Como não é possível determinar a densidade de forma exata, uma aproximação pode ser escrita como:

$$\rho_{aprox} = \sum_{i=1}^{N_{eletrons}} |\phi_i|^2 . \quad (9)$$

Dessa forma, a densidade é escrita em termos de orbitais moleculares φ_i , escritos como uma combinação de orbitais atômicos.

B. Construção do Funcional M06-2X [27]:

A parte local do funcional M06-2X depende de três variáveis:

- ρ_σ : Densidade de *spin*;
- χ_σ : Gradiente da densidade de *spin* reduzido;
- τ_σ : Densidade de energia cinética de *spin*.

Os subscritos σ são utilizados para denotar uma componente ao longo de um eixo arbitrário do momento angular de *spin*. Quanto ao gradiente da densidade de *spin* reduzido, tem-se:

$$\chi_\sigma = \frac{|\nabla \rho_\sigma|}{\rho_\sigma^{4/3}} . \quad (10)$$

e a densidade de energia cinética:

$$\tau_\sigma = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_{eletrons}} |\nabla \Psi|^2 . \quad (11)$$

Outro aspecto do M06-2X é que ele é inclui termos do funcional VSXC. Esses termos incluem uma variável de trabalho Z_σ e uma função de trabalho γ para o funcional de troca [27,110]:

$$Z_\sigma = \frac{2 \tau_\sigma}{\rho_\sigma^{5/3}} - \frac{3}{5} (6 \pi^2)^{2/3} , \quad (12)$$

$$\gamma_\sigma = 1 + \alpha (\chi_\sigma^2 + Z_\sigma) . \quad (13)$$

Dessa forma, V_{XC}^{M06-2X} é dado por:

$$V_X^{M06-2X} = \sum_\sigma F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_\sigma, \nabla \rho_\sigma) f(w_\sigma) dr , \quad (14)$$

em que $F_{X\sigma}^{PBE}$ é a densidade de energia de troca-correlação do funcional PBE [111].

C. Equação de Schrödinger Independente do Tempo [112-114]:

$$\hat{H} \Psi = E \Psi , \quad (15)$$

em que:

$$\hat{H} = - \sum_N^{Núcleos} \frac{\hbar^2}{2m_N} \nabla^2 - \sum_e^{Elétrons} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 - \sum_{i,j>i} \frac{Z_i Z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{ij}} + \sum_{i,j} \frac{Z_i e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{ij}} - \sum_{i,j>i} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} , \quad (16)$$

no qual o primeiro termo é a energia cinética dos núcleos, o segundo a energia cinética dos elétrons, o terceiro a atração núcleo-elétron, o quarto a repulsão núcleo-núcleo e o quinto a repulsão elétron-elétron, sendo:

m_N	: Massa do núcleo
m_e	: Massa do elétron $(9,1093835611 \times 10^{-31} \text{ kg})$
e	: Carga elementar $(1,6021766 \times 10^{-19} \text{ C})$
ϵ_0	: Permissividade do vácuo $(8,8541878 \times 10^{-12} \text{ C}^2 \text{N}^{-1} \text{m}^{-2})$
Z	: Número atômico
h	: Constante de Planck $(6,626070 \times 10^{-34} \text{ Js})$

$$\hbar = \frac{h}{2\pi}$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

Influência do núcleo sofrida por um potencial:

$$V(R_i) = \min_{\Psi} \{ \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \} - V_{NN} . \quad (17)$$

Sabendo que a força é a derivada da energia potencial $V(R_i)$, tem-se que as forças que atuam no sistema são dadas por [115]:

$$\vec{F} = -\nabla_i V(R_i) . \quad (18)$$

D. Lei de Newton [116]:

$$F = m \frac{d^2 x}{dt^2} = -\frac{\partial V}{\partial x} , \quad (19)$$

$$\frac{d^2 x_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i} = -\frac{1}{m_i} \frac{\partial V}{\partial x} \quad i = 1, 2, 3, \dots, N , \quad (20)$$

onde x_i denota a posição do i -ésimo grau de liberdade no tempo t , m a massa correspondente e F_i a força que atua sobre esse grau de liberdade.

Equação fundamental da Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer:

$$m_i \frac{d^2 \vec{x}_i}{dt^2} = -\min_{\Psi} \nabla_i \{ \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \} - \nabla_i V_{NN} . \quad (21)$$

Equações Gerais para o esquema *Velocity Verlet*:

$$\vec{x}(t + \Delta t) = \vec{x}(t) + \vec{v}(t) \Delta t + \frac{1}{2} \vec{a} \Delta t^2 . \quad (22)$$

Por definição a velocidade é:

$$v = \frac{\Delta x}{\Delta t} . \quad (23)$$

Logo:

$$v(t + \Delta t) = \vec{v}(t) + \frac{\vec{a}(t) + \vec{a}(t + \Delta t)}{2} \Delta t . \quad (24)$$

A partir da equação eq. (19) é possível escrever as velocidades em termos da força, já que:

$$\frac{d^2 \vec{x}}{dt^2} = \vec{a} . \quad (25)$$

Portanto:

$$v_i(t + \Delta t) = \vec{v}_i(r) + \frac{\vec{F}_i(t) + \vec{F}_i(t + \Delta t)}{2 m_i} \Delta t_i . \quad (26)$$

E. Função de Distribuição de Velocidades de Maxwell-Boltzmann [117-118]:

Supondo-se uma grande coleção de moléculas não-interagentes (ou seja, um gás ideal) e partindo-se da expressão termodinâmica-estatística de Boltzmann:

$$f(\varepsilon) = K e^{-\varepsilon/k_B T} \Leftrightarrow f(E) = K e^{-E/RT} , \quad (27)$$

em que ε diz respeito as energias moleculares e $E = N_a \varepsilon$ as energias molares, tem-se que a energia total (molar) E é exclusivamente cinética e, portanto, dependente das componentes de velocidade v_x, v_y, v_z (moleculares) na forma:

$$E = \frac{1}{2} M v^2 = \frac{1}{2} M v_x^2 + \frac{1}{2} M v_y^2 + \frac{1}{2} M v_z^2 , \quad (28)$$

de modo que:

$$f(E) = K e^{-\frac{1}{2}M(v_x^2+v_y^2+v_z^2)/RT} = K e^{-\frac{1}{2}Mv_x^2/RT} e^{-\frac{1}{2}Mv_y^2/RT} e^{-\frac{1}{2}Mv_z^2/RT}. \quad (29)$$

Este resultado permite escrever:

$$f(E) = f(v^2) = f(v_x^2)f(v_y^2)f(v_z^2), \quad f(v_i^2) = K^{1/3} e^{-Mv_i^2/2RT}. \quad (30)$$

A determinação da constante K é feita a partir da condição de normalização:

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(v_i^2) dv_i = 1 \Rightarrow \int_{-\infty}^{\infty} K^{1/3} e^{-Mv_i^2/2RT} dv_i = K^{1/3} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-Mv_i^2/2RT} dv_i = 1. \quad (31)$$

Tomando o resultado tabelado para esta última integração definida, tem-se:

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-Mv_i^2/2RT} dv_i = \left(\frac{2\pi RT}{M} \right)^{1/2} \Rightarrow K = \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{3/2}. \quad (32)$$

Portanto:

$$f(E) = \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{3/2} e^{-Mv_x^2/2RT} e^{-Mv_y^2/2RT} e^{-Mv_z^2/2RT} \Rightarrow f(v^2) = \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{3/2} e^{-Mv^2/2RT}. \quad (33)$$

A probabilidade de uma molécula ter velocidade nos intervalos v_x+dv_x , v_y+dv_y e v_z+dv_z é calculada a partir de:

$$f(v_x)f(v_y)f(v_z)dv_x dv_y dv_z = \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{3/2} e^{-Mv^2/2RT} dv_x dv_y dv_z, \quad (34)$$

em que o produto $dv_x dv_y dv_z$ corresponde a um elemento de volume no espaço de velocidades. A probabilidade, independente das direções, é dada a partir da determinação da probabilidade em uma casca esférica de raio v e espessura dv , o que é feito a partir da integração deste elemento de volume nas coordenadas angulares θ e φ (ver Fig. 16).

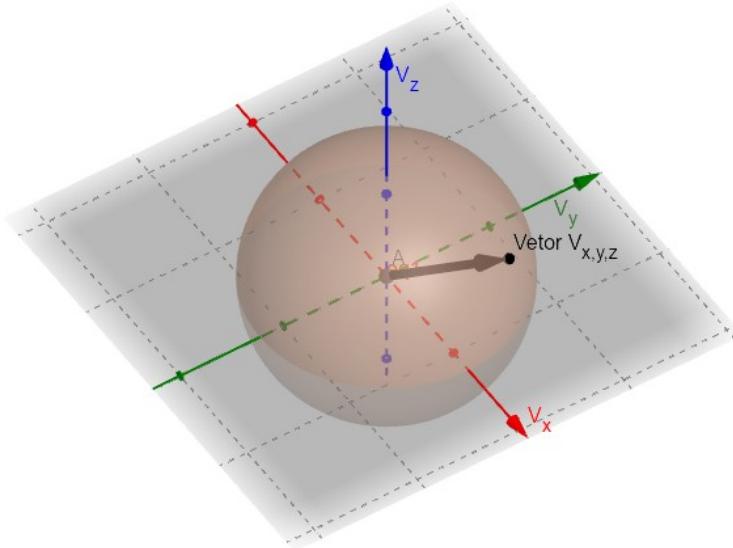


Figura 16: Representação do vetor velocidade.
Fonte: própria.

A integração nas coordenadas angulares resulta no elemento de volume $d\tau$ na casca esférica:

$$dv_x dv_y dv_z = v^2 \sin \theta dv d\theta d\phi \Rightarrow d\tau = 4\pi v^2 dv , \quad (35)$$

e, portanto:

$$f(E)d\tau = \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{3/2} e^{-Mv^2/2RT} 4\pi v^2 dv . \quad (36)$$

Desta última equação extrai-se a expressão da *distribuição de velocidades de Maxwell-Boltzmann*:

$$f(v) = 4\pi \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{3/2} v^2 e^{-Mv^2/2RT} . \quad (37)$$

F. Momento Linear na Dinâmica Molecular:

$$\vec{P} = \sum_{i=1}^N m_i \vec{v}_{i,old} . \quad (38)$$

Como se pode observar da análise da expressão da distribuição de velocidades de Maxwell-Boltzmann, a modificação da distribuição de velocidades altera a temperatura do sistema. Dessa forma, a eq (38) indica que os ajustes nos momentos lineares pode alterar a temperatura do sistema na simulação. Para contornar esta problema é executada uma etapa de ajuste, em que os vetores de velocidade são multiplicados por um fator de escala de modo que a temperatura se mantenha próxima do valor alvo.

$$\vec{v}_{i,new} = \vec{v}_{i,old} - \frac{\vec{P}_{tot}}{m_i N} . \quad (39)$$

G. Equações para o Termostato [65]:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T_0 - T}{\tau} . \quad (40)$$

Nessa equação T_0 é a temperatura desejada, T a temperatura atual do sistema e τ no denominador representa uma constante temporal que controlará a “força do acoplamento” (um intervalo de tempo da simulação no qual os ajustes serão realizados).

Fator para as novas velocidades:

$$f = \sqrt{1 + \frac{\Delta t (T_0 - T)}{T \tau}} . \quad (41)$$

Assim, as novas velocidades são:

$$v_{i,nova} = f v_{i,anterior} \quad i=1,2,3\dots N . \quad (42)$$

H. Determinação da Energia da Ligação de Hidrogênio [94-96]:

A variação de energia que acompanha a formação da ligação de hidrogênio, determinada nas coordenadas fixas de um *cluster* soluto-solvente, é dada por:

$$\Delta E_{[H-bond]} = E_{[soluto-solvente]} - (E_{[sóluto]} + E_{[solvente]}) , \quad (43)$$

onde $E_{[soluto-solvente]}$ é a energia do *cluster* soluto-solvente e $E_{[sóluto]}$ e $E_{[solvente]}$ as energias do soluto e do solvente, respectivamente, determinadas a partir de um cálculo *single-point*. Pode-se definir a *energia de estabilização* (ou de *interação*) $E_{[H-bond]}$ como o negativo da variação definida na eq. (43), de modo que uma energia de estabilização positiva indica uma interação atrativa, e uma negativa uma interação repulsiva. No presente trabalho, apenas as interações cujas energias de estabilização excedam 2 kcal·mol⁻¹ são tratadas como ligações de hidrogênio.

9.2 EQUAÇÕES PARA O CÁLCULO DA ENERGIA DE SOLVATAÇÃO

A. Equação para a determinação da energia livre de solvatação padrão de uma espécie A [7,9,28]:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = \lim_{[\text{A}]_{\text{sol}} \rightarrow 0} \left. \left(-RT \ln \left(\frac{[\text{A}]_{\text{sol}}}{[\text{A}]_{\text{gás}}} \right) \right) \right|_{\text{eq}} , \quad (44)$$

em que R é a constante universal dos gases e T é a temperatura absoluta. O limite de baixa concentração do soluto visa garantir o comportamento ideal da solução. Alternativamente, a energia livre de solvatação pode ser escrita em termos da interação W_{AB} de um soluto A com um dado solvente B e das funções de partição rotacional e vibracional do soluto A nas fases gasosa e solvatada (em B):

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = W_{\text{AB}} - RT \ln \left(\frac{q_{\text{vib}}^{\text{A,sol(B)}} q_{\text{rot}}^{\text{A,sol(B)}}}{q_{\text{vib}}^{\text{A,gás}} q_{\text{rot}}^{\text{A,gás}}} \right) . \quad (45)$$

O termo de interação W_{AB} leva em consideração o trabalho reversível para levar o soluto da fase gasosa para o solvente e pode ser reescrito em termos de quatro contribuições:

$$W_{\text{AB}} = \Delta G_{\text{ele}} + \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{dis}} + \Delta G_{\text{rep}} , \quad (46)$$

denominadas *eletrostática*, de *cavitação*, de *dispersão* e *repulsão*, respectivamente.

B. Equação para a determinação do raio da cavidade em torno do átomo i :

$$R_i = f \cdot R_i^{\text{vdw}} , \quad (47)$$

em que f é um fator de escala e R_i^{vdw} é o raio de van der Waals do átomo i .

C. Descrição do Hamiltoniano perturbado para descrever o campo de reação [39]:

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{\nu}_\sigma , \quad (48)$$

em que H é o hamiltoniano total perturbado, H^0 o hamiltoniano não-perturbado e ν_σ a perturbação devido à presença solvente que circunda o soluto. A perturbação é definida em termos da densidade de carga polarizada distribuída na superfície da cavidade. Na prática considera-se a densidade constante, de modo que o termo que representa a perturbação é escrito como:

$$\hat{\nu}_\sigma(\vec{r}) = \sum_i^{\text{tesselas}} \frac{q_i}{|r_i - r|} , \quad (49)$$

em que q_i são as cargas e surgem quando se é resolvido o problema eletrostática de uma partícula na cavidade de um meio polarizável [39].

A equação de Poisson e de Poisson-Boltzmann são utilizadas nos modelos PCM e GBSA. Os termos que representam a energia necessária para criar a cavidade e a energia associada as interações de van der Waals são combinados admitindo que eles são proporcionais a área acessível ao solvente na cavidade gerada pelo soluto [45]:

$$\Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{vdW}} = \sum_{i=1}^N \sigma_i A_i , \quad (50)$$

onde os índices “cav” e “vdW” denotam as energias livres de formação da cavidade e das interações de van der Waals, respectivamente. No lado direito da igualdade os fatores de proporcionalidade σ_i são determinados empiricamente e A_i corresponde a área acessível ao solvente. A somatória em i indica que o procedimento deve ser feito para cada átomo do sistema. Nos modelos PCM os termos que representam a interação eletrostática do soluto com o solvente são encontrados utilizando uma aproximação da solução da equação de Poisson, enquanto na GBSA os termos são encontrados por uma aproximação da solução da equação de Poisson-Boltzmann [45].

D. Equação de Poisson para uma carga embebida por um contínuo [44,119-121]:

Da Lei Gauss:

$$\oint_{\text{Área}} \vec{E} \cdot \vec{n} dA_r = \frac{Q}{\epsilon_0} , \quad (51)$$

$$Q = \int_{\text{volume}} \rho(\vec{r}) dV_r + \int_{\text{volume}} \sigma_v(\vec{r}) dV_r , \quad (52)$$

onde Q é a carga total, A a área superficial, n o vetor normal à área superficial infinitesimal e E o campo elétrico. Na segunda igualdade tem-se ρ como sendo a densidade de carga externa e σ a densidade de carga de polarização no volume infinitesimal dV . A densidade de carga de polarização pode ser escrita como sendo o negativo do tensorial do dipolo médio por unidade de volume, P :

$$\sigma_v(\vec{r}) = -\nabla_r \vec{P} , \quad (53)$$

onde:

$$\vec{P} = \chi \vec{E} , \quad (54)$$

sendo χ a susceptibilidade elétrica do meio. Pelo teorema do divergente a segunda integral se torna:

$$-\int_{\text{volume}}^{\text{volume}} \nabla_r \cdot \vec{P} dV_r = -\oint_{\text{Área}}^{\text{Área}} \vec{P} \cdot \vec{n} dA_r . \quad (55)$$

Combinando a eq. (44) com a eq. (47), aplicando o teorema do divergente e rearranjando os termos, tem-se:

$$\oint_{\text{Área}}^{\text{Área}} (\vec{E} \varepsilon_0 + \vec{P}) \cdot \vec{n} dA_r = \int_{\text{volume}}^{\text{volume}} \rho(\vec{r}) dV_r , \quad (56)$$

sendo que $\varepsilon_0 = \varepsilon - \chi$:

$$\begin{aligned} \vec{E}(\varepsilon - \chi) + \vec{P} &= E\varepsilon - \chi \vec{E} + \vec{P} \\ &= E\varepsilon - \vec{P} + \vec{P} \\ &= \vec{E}\varepsilon \\ &= \vec{D} . \end{aligned} \quad (57)$$

O termo do lado direito da última equação é chamado de *deslocamento elétrico*, a partir do qual:

$$\oint_{\text{Área}}^{\text{Área}} \vec{D} \cdot \vec{n} dA_r = \int_{\text{volume}}^{\text{volume}} \rho(\vec{r}) dV_r . \quad (58)$$

Utilizando do teorema do divergente mais uma vez na integral do lado direito obtém-se:

$$\int_{\text{volume}}^{\text{volume}} \vec{\nabla} \cdot \vec{D} dV_r = \int_{\text{volume}}^{\text{volume}} \rho(\vec{r}) dV_r . \quad (59)$$

Admitindo-se que o volume seja muito pequeno de modo que o integrante é constante, tem-se:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho(\vec{r}) . \quad (60)$$

Sabendo que:

$$\vec{E} = -\vec{\nabla} \varphi , \quad (61)$$

onde φ é o potencial, e sendo:

$$\vec{D} = \vec{E}\varepsilon , \quad (62)$$

tem-se:

$$\vec{D} = -\vec{\nabla} \varphi \varepsilon . \quad (63)$$

Combinando a eq. (60) com a eq. (63) tem-se a equação de Poisson, válida para dentro e fora da cavidade:

$$\begin{aligned} \vec{\nabla} \cdot (-\vec{\nabla} \varphi \varepsilon) &= \rho(\vec{r}) \\ \vec{\nabla}^2 \varphi &= -\frac{\rho(\vec{r})}{\varepsilon} . \end{aligned} \quad (64)$$

Sabendo que a permissividade absoluta é dada por:

$$\epsilon = \epsilon_r \cdot \epsilon_0 , \quad (65)$$

em que ϵ_r é a permissividade relativa e ϵ_0 a permissividade do vácuo, obtém-se:

$$\vec{\nabla}^2 \varphi = -\frac{\rho(\vec{r})}{\epsilon_r \epsilon_0} . \quad (66)$$

A partir da distribuição de Boltzmann e da eq. (66), obtém-se a expressão conhecida como *equação de Poisson-Boltzmann*, que estabelece uma relação entre a temperatura e o número de espécies com o potencial eletrostático. Podemos determinar a distribuição de Boltzmann a partir da teoria cinética dos gases. Dessa forma, partindo da suposição de uma coluna de um gás qualquer sobre um campo de força, descobre-se como a densidade desse gás varia ao longo da coluna. Sabendo que:

$$pV = N k_B T \Rightarrow p = \frac{N k_B T}{V} = \rho k_B T . \quad (67)$$

Nesta equação, N é o número de moléculas, k_B a constante de Boltzmann, T a temperatura absoluta e ρ a densidade numérica. Dessa forma, uma coluna de gás de espessura ds exerceirá uma pressão dp (Fig. 17) se na espessura ds existem dN moléculas do gás, de modo que, a partir do cálculo da força dF :

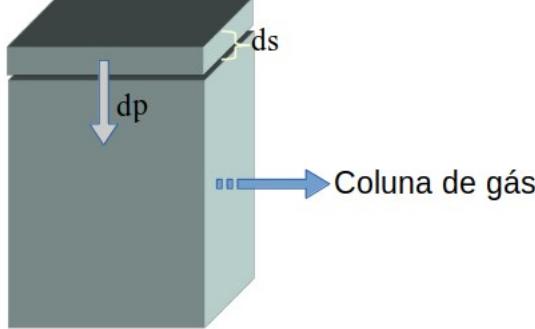


Figura 17: Coluna de gás. Fonte: própria.

$$d\vec{F} = \vec{F} \hat{r} \cdot dN , \quad (68)$$

e como:

$$p = \frac{F}{A} , \quad (69)$$

tem-se:

$$dp = \frac{F \hat{n}}{A} dN . \quad (70)$$

Como a quantidade dN é dada por:

$$dN = \rho dv = A \rho ds , \quad (71)$$

obtém-se:

$$\begin{aligned} dp &= \left(\frac{F \hat{n}}{A} \right) A \rho ds \\ dp &= \rho F ds . \end{aligned} \quad (72)$$

Combinando esse resultado com a eq. (67):

$$\rho F ds = k_B T d\rho . \quad (73)$$

Agrupando e isolando em um dos lados da igualdade os termos de densidade:

$$\frac{d\rho}{\rho} = \frac{F ds}{k_B T} . \quad (74)$$

Integrando ambos os lados:

$$\int_{\rho_i}^{\rho_f} \frac{d\rho}{\rho} = \int_{s_i}^{s_f} \frac{F ds}{k_B T} . \quad (75)$$

A integral do lado direito da igualdade é igual à razão das densidades e a integral do lado esquerda da igualdade equivale ao trabalho realizado para que haja o deslocamento (ds) do gás contra uma força F , resultando no negativo desse trabalho.

$$\ln \frac{\rho_f}{\rho_i} = -\frac{W}{k_B T} . \quad (76)$$

Tomando a exponencial em ambos os lados:

$$\frac{\rho_f}{\rho_i} = e^{-\frac{W}{k_B T}} . \quad (77)$$

Se o campo de força aplicado no sistema for conservativo, a integral de Fds se torna igual ao potencial. Assim:

$$\frac{\rho_f}{\rho_i} = e^{-\frac{U}{k_B T}} . \quad (78)$$

A equação acima determina a probabilidade de encontrar uma dada espécie em equilíbrio térmico em termos da energia potencial e da constante de Boltzmann. Com este resultado na eq. (66), e sabendo que:

$$q \cdot \varphi = U , \quad (79)$$

onde q é a carga total, φ o potencial eletrostático e U a energia potencial, tem-se, ajustando a eq. (78) e aplicando a definição acima:

$$\rho_f = \rho_i e^{-\frac{q \cdot \varphi}{k_B T}} . \quad (80)$$

A carga total pode ser escrita em termos do número atômico (Z) e da carga elementar (e), de modo que a equação acima assume a forma:

$$\rho_f = \rho_i e^{-\frac{Ze\varphi}{k_B T}} . \quad (81)$$

Admitindo cátion e ânion na proporção 1:1, tem-se:

$$c^+ = \rho_i e^{-\frac{Ze^+\varphi}{k_B T}} \text{ (Cátion); } c^- = \rho_i e^{-\frac{Ze^-\varphi}{k_B T}} \text{ (Ânion).} \quad (82)$$

onde c é a concentração numérica do íon:

$$c = \frac{N}{V} . \quad (83)$$

Multiplicando a equação acima pela carga elementar, obtém-se a densidade de carga:

$$\rho = e \frac{N}{V} = e \cdot c \rightarrow \rho^+ = e^+ \cdot c^+ , \quad \rho^- = -e^- \cdot c^- . \quad (84)$$

Levando em consideração a eq. (82):

$$\rho = \rho_f^+ + \rho_f^- = e^+ c_i e^{-\frac{Ze^+\varphi}{k_B T}} - e^- c_i e^{-\frac{Ze^-\varphi}{k_B T}} . \quad (85)$$

Como o termo c_i e a carga elementar aparecem em ambas as exponenciais, pode-se fatorar a equação acima para se ter:

$$\rho = c_i e^+ \left[e^{-\frac{Ze^+\varphi}{k_B T}} - e^{-\frac{Ze^-\varphi}{k_B T}} \right] . \quad (86)$$

Quando esse resultado é aplicado na equação de Poisson, é obtida a chamada *equação de Poisson-Boltzmann*:

$$\vec{\nabla}^2 \varphi = - \frac{c_i e^+ \left[e^{-\frac{Ze^+\varphi}{k_B T}} - e^{-\frac{Ze^-\varphi}{k_B T}} \right]}{\epsilon_r \cdot \epsilon_0} . \quad (87)$$

E. Cálculo de Propriedades Termoquímicas [79]:

A composição das energias é descrita como:

$$E_{\text{tot}} = E_t + E_v + E_r + E_e , \quad (88)$$

onde E_t , E_v , E_r e E_e correspondem as contribuições para a energia oriundas das parcelas translacional, vibracional, rotacional e eletrônica. A correção térmica para a entalpia é obtida de:

$$H_{\text{corr}} = E_{\text{tot}} + k_B T , \quad (89)$$

e a correção para a energia livre:

$$G_{\text{corr}} = H_{\text{corr}} - TS_{\text{tot}} , \quad (90)$$

onde:

$$S_{\text{tot}} = S_t + S_v + S_r + S_e , \quad (91)$$

sendo T a temperatura absoluta e S_{tot} a entropia total, enquanto S_t , S_v , S_r e S_e correspondem as contribuições para a entropia oriundas das parcelas translacional, vibracional, rotacional e eletrônica. Obtida a correção térmica G_{corr} , a energia livre é obtida a partir do incremento da energia eletrônica e nuclear com a correção para a energia livre:

$$G = E_{\text{tot}} + G_{\text{corr}} . \quad (92)$$

Em cálculos de estrutura eletrônica frequentemente as propriedades termoquímicas são determinadas sob 1,0 atm e 298,15 K. No entanto, energias livres padrão em solução devem ser dadas sob 1,0 M e 298,15 K. Estas energias podem ser obtidas adicionando-se um termo de compressão, necessário para trazer o gás ideal de seu volume molar sob $p_i = 1,0$ atm para o volume molar $V_f = 1,0 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. Este termo é obtido a partir da *equação fundamental*:

$$dG_m = V_m dp - S_m dT , \quad (93)$$

que, sob temperatura constante, se transforma em:

$$\Delta G_{\text{comp},m} = \int_{p_i}^{p_f} V_m dp = \int_{p_i}^{p_f} \left(\frac{RT}{p} \right) dp = RT \ln \left(\frac{p_f}{p_i} \right) = RT \ln \left(\frac{RT}{p_i V_f} \right) . \quad (94)$$

Este termo de compressão molar $\Delta G_{\text{comp},m}$ deve ser adicionado a cada fragmento molecular de modo a se transformar a energia livre molar padrão G_m^0 da fase gasosa no correspondente molar padrão G_m^* em solução:

$$G_m^* = G_m^0 + \Delta G_{\text{comp},m} . \quad (95)$$

Deve-se destacar, no entanto, que esta correção só é relevante nos casos em que o número de fragmentos moleculares reagentes difere do número de fragmentos nos produtos da reação, de modo que não há um cancelamento de termos de compressão.

10. REFERÊNCIAS

- [1] MENNUCCI, B.; CAMMI, R.; *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*. Ed. 1^a, England, p. 637 (2007).
- [2] TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R.; *Quantum Mechanical Continuum Solvation Models*. **Chem. Rev.**, v. 105, p. 2999-3093 (2005).
- [3] RATKOVA, E. L.; PALMER, D. S.; FEDOROV, M. V.; *Solvation Thermodynamics of Organic Molecules by the Molecular Integral Equation Theory: Approaching Chemical Accuracy*. **Chem. Rev.**, v. 115, p. 6312-6356 (2015).
- [4] FREITAS, L. C. G.; BOTELHO, L. F.; *Cálculo de propriedades termodinâmicas de líquidos via simulação computacional*. **Quím. Nova**, v. 17 (6), p. 489-495 (1994).
- [5] SILVER, D.; TESAURO, G.; *Monte-Carlo simulation balancing*. **Proc. 26^a Int. Conf. Mach. Learn.**, v. 1, p. 945-952 (2009).
- [6] HO, J.; *Are thermodynamic cycles necessary for continuum solvent calculation of pKas and reduction potentials?*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 17, p. 2859-2868 (2015).
- [7] HO, J., ERTEM, M. Z.; *Calculating free energy changes in continuum solvation models*. **J. Phys. Chem.**, v. 120, p. 1319-1329 (2016).
- [8] JENSEN, F.; *Introduction to Computational Chemistry*. Ed. 1^a, Odense - Denmark, p. 620 (2007).
- [9] CRAMER, C. J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Ed. 2^a, Minnesota - USA, p. 607 (2004).
- [10] LEWARS, E. G.; *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Ed. 3^a, Ontário - CA, p. 739 (2016).
- [11] ALCÁCER, L.; *Introdução à Química Quântica Computacional*. Ed. 1^a, Lisboa - PT, p. 304 (2007).
- [12] VIANNA, J. D. M; FAZZIO, A.; CANUTO, S.; *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*. Ed. 1^a, Brasil, p. 330 (2004).
- [13] MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R.; *Teoria do Funcional de Densidade*. **Quím. Nova**, v. 18 (1), p. 44-55 (1995).
- [14] SHOLL, D. S.; STECKEL, J. A.; *Density Functional Theory: A Practical Introduction*. Ed. 1^a, New Jersey, p. 253 (2009).
- [15] FORESMAN, J. B.; FRISCH, A.; *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Ed. 3^a, Wallingford, p. 551 (2015).

- [16] HOHENBERG, P.; KOHN, W.; *Inhomogeneous Electron Gas*. **Phys. Rev.**, v. 136 (3), p. 864-871 (1964).
- [17] GIUSTINO, F.; *Materials Modelling using Density Functional Theory*. Ed. 1^a, Oxford - UK, p. 303 (2014).
- [18] PEVERATI, R.; TRUHLAR, D. G.; *Quest for a universal density functional: the accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics*. **Phil. Trans. R. Soc.**, v. 372, p. 20120476 (2014).
- [19] GONZÁLEZ, Y. O.; *Fotofísica e propriedades dinâmicas de sistemas moleculares*. Tese (Doutorado em Física) - USP. São Paulo, p. 158 (2012).
- [20] MERRILL, G. N.; GRONERT, S.; KASS, S. R.; *Systematic study of the potential energy surface for the base-induced elimination reaction of fluoride ion with ethyl fluoride using density functional theory*. **J. Phys. Chem. A**, v. 101 (2), p. 208-218 (1997).
- [21] LASCHUK, E. F.; *Novo formalismo semi-empírico para cálculos químico-quântico*. Tese (Doutorado em Química) - UFRGS. Porto Alegre - RS, p. 143 (2005).
- [22] BELINASSI, A. R.; *Estudo da estrutura, ligação, termoquímica e espectroscopia dos sistemas SeI e [H, Se, I]*. Dissertação (Mestrado em Química) - USP., p. 91 (2017).
- [23] MOLAWI, K.; COHEN, A. J.; HANDY, N. C.; *Left-Right and Dynamic Correlation*. **Int. J. Quantum Chem.**, v. 89, p. 86-93 (2002).
- [24] DYKSTRA C. E.; at. al; *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years*. Ed. 1^a, United States, p. 1336 (669-724) (2011).
- [25] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G.; *A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions*. **J. Chem. Phys.**, v. 125 (19), p. 194101 (2006).
- [26] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G.; *Density functional for spectroscopy: no long-range self-interaction error, good performance for Rydberg and charge-transfer states, and better performance on average than B3LYP for ground states*. **J. Phys. Chem. A**, v. 110 (49), p. 13126-13130 (2006).
- [27] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G.; *The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals*. **Theor. Chem. Acc.**, v. 120, p. 215-241 (2008).
- [28] BEN-NAIM, A.; *Solvation Thermodynamics*. Ed. 1^a, Jerusalém - IL, p. 252 (1934).
- [29] BÖES, E. S.; *Estudo teórico da solvatação de ânions em solventes orgânicos*. Dissertação (Dissertação em Química) - UFRG. Porto Alegre, p. 112 (2005).

- [30] SILVA, L. T.; *Estudo teórico de propriedades moleculares e termodinâmicas do tetrahidrofurano e do tetrahidropirano. Dissertação (Dissertação em Química)* - UnB. Brasília, p. 127 (2007).
- [31] SHUMIZU, K.; *Estudo do método de equalização da eletronegatividade no cálculo de energias livres de solvatação: GBEEM-ELR. Tese (Doutorado em Química)* - USP. São Paulo, p. 124 (2005).
- [32] TAPIA, O.; GOSCINSKI, O.; *Self-consistent reaction field theory of solvent effects.* **Mol. Phys.**, v. 29 (6), p. 1653-1661 (1975).
- [33] RINALDI, D. ; RIVAIL, J. L.; *A quantum chemical approach to dielectric solvent effects in molecular liquids.* **Chem. Phys.**, v. 18 (2), p. 233-242 (1976).
- [34] COSSI, M.; BARONE, V.; CAMMI, R.; TOMASI, J.; *Ab initio study of solvated molecules: A new implementation of the polarizable continuum model.* **Chem. Phys. Lett.**, v. 255, p. 327-335 (1996).
- [35] COSSI, M.; REGA, N.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; *Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model.* **J. Comput. Chem.**, v. 24, p. 669-81 (2003).
- [36] MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G.; *Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions.* **J. Phys. Chem. B**, v. 113, p. 6378-96 (2009).
- [37] BASHFORD, D.; CASE, D. A.; *Generalized Born Models of Macromolecular Solvation Effects.* **Annu. Rev. Phys. Chem.**, v. 51, p. 129-152 (2000).
- [38] GENHEDEN, S.; RYDE, U.; *The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities.* **Expert Opin. Drug Discov.**, v. 10 (5), p. 449-461 (2015).
- [39] COSSI, M.; BARONE, V.; *Analytical second derivatives of the free energy in solution by polarizable continuum models.* **J. Chem. Phys.**, v. 109 (15), p. 6246-6254 (1998).
- [40] TAKANO, Y.; HOUK, K. N.; *Benchmarking the Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM) for Aqueous Solvation Free Energies of Neutral and Ionic Organic Molecules.* **J. Chem. Theory Comput.**, v. 1 (1), p. 70-77 (2005).
- [41] DEGER, K. O.; DEGER, A. H.; *An Application of Mathematical Tessellation Method in Interior Designing.* **Procedia - Soc. Behav. Sci.**, v. 51, p. 249-256 (2012).
- [42] ERIKSSON, L. A.; *Theoretical biochemistry: Processes and properties of biological systems.* Ed. 1^a, New York, p. 719 (2001).
- [43] TOMASI, C. S. P., J.; CAMMI, R.; *A symmetry adapted tessellation of the GEOPOL surface: Applications to molecular properties in solution.* **J. Comput. Chem.**, v. 22 (12), p. 1262-1272 (2001).

- [44] PLIEGO, J. R.; *Modelos Contínuos do Solvente: Fundamentos*. **Quím. Nova**, v. 29 (3), p. 535-542 (2006).
- [45] ZHU, J.; SHI, Y.; LIU, H.; *Parametrization of a Generalized Born/Solvent-Accessible Surface Area Model and Applications to the Simulation of Protein Dynamics*. **J. Phys. Chem.**, v. 106 (18), p. 4844-4853 (2002).
- [46] BUNKER, D. L.; *Classical Trajectory Methods*. **Meth. Comp. Phys.**, v. 10, p. 287-325 (1971).
- [47] METROPOLIS, M.; et. al; *Equation of State Calculations by Fast Computing Machines*. **J. Chem. Phys.**, v. 21, p. 1087 (1953).
- [48] WARSHEL, A.; LEVITT M.; *Theoretical studies of enzymic reactions: dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme*. **J. Mol. Biol.**, v. 103 (2), p. 227-249 (1976).
- [49] HELGAKER, T.; et. al; *Integration of the Classical Equations of Motion on ab initio Molecular-Potential Energy Surfaces Using Gradients and Hessians: Application to Translational Energy-Release Upon Fragmentation*. **Chem. Phys. Lett.**, v. 173, p. 145-150 (1990).
- [50] DROR, R. O.; et. al; *Biomolecular Simulation: A Computational Microscope for Molecular Biology*. **Annu. Rev. Biophys.**, v. 41, p. 429-452 (2012).
- [51] ZHU, X.; et. al; *Recent developments and applications of the CHARMM force fields*. **WIREs Comput. Mol. Sci.**, v. 2, p. 167-185 (2012).
- [52] SALOMON-FERRER, R.; et. al; *An overview of the Amber biomolecular simulation package*. **WIREs Comput. Mol. Sci.**, v. 3, p. 198-210 (2013).
- [53] MARTINIANO, H. F. M. C.; *Dinâmica Molecular Ab Initio: Aplicações ao Estudo de Propriedades Electrônicas de Sistemas Moleculares*. Tese (Dourado em Química) - Universidade de Lisboa. Lisboa - PT, p. 72 (2012).
- [54] MARX, D.; HUTTER, J.; *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*. Ed. 1^a, England, p. 580 (2009).
- [55] DE SOUZA, M. A. F.; LONGO, R. L.; *Aplicações de Química Teórica no Estudo de Materiais: Métodos in Silico para Manomateriais (Capítulo 1: Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer: Metodologia e Aplicações em Mecanismos e Seletividades de Reações Químicas)*. Ed. 1^a, São Carlos, p. 14-61 (2018).
- [56] GAO, J.; *Energy components of aqueous solution: insight from hybrid QM/MM simulations using a polarizable solvent model*. **J. Comput. Chem.**, v. 18, p. 1061-1071 (1997).
- [57] GEERKE, D. P.; et. al; *Combined QM/MM Molecular Dynamics Study on a Condensed-Phase SN2 Reaction at Nitrogen: The Effect of Explicitly Including Solvent Polarization*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 3, p. 1499-1509 (2007).

- [58] WANG, L. P.; VAN VOORHIS, T.; *A polarizable QM/MM explicit solvent model for computational electrochemistry in water.* **J. Chem. Theory Comput.**, v. 8, p. 610-617 (2012).
- [59] DOHN, A. O.; JONSSON, H.; *Polarizable Embedding with a Transferable H₂O Potential Function I: Formulation and Tests on Dimer.* **J. Chem. Theory Comput.**, v. 15, p. 6562-6577 (2019).
- [60] JO, H.; DOHN, A. O.; ELVAR, O.; *Polarizable Embedding with a Transferable H₂O Potential Function II: Application to (H₂O)_n Clusters and Liquid Water.* **J. Chem. Theory Comput.**, v. 15, p. 6578-6587 (2019).
- [61] CHENOWETH, K.; et. al; *ReaxFF reactive force field for molecular dynamics simulations of hydrocarbon oxidation.* **J. Phys. Chem. A**, v. 112, p. 1040-1053 (2008).
- [62] SENFTLE, T. P.; et. al; *The ReaxFF reactive force-field: Development, applications and future directions.* **NPJ Comput. Mater.**, v. 2, p. 15011 (2016).
- [63] MILLAM, J. M.; et. al.; *Ab initio classical trajectories on the Born-Oppenheimer surface: Hessian-based integrators using fifth-order polynomial and rational function fits.* **J. Chem. Phys.**, v. 111, p. 3800 (1999).
- [64] GRIFFITHS, D. F.; HIGHAM, D. J.; *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations.* Ed. 1^a, London, p. 286 (2010).
- [65] NEESE, F.; WENNMOHS, F.; *ORCA 4.2.0: An Ab-Initio, DFT and Semiempirical SCF-MO Package* (2019).
- [66] NAMBA, A. M.; et. al; *Dinâmica Molecular: Teoria e Aplicações em Planejamento de Fármacos.* **Ecl. Quím.**, v. 33 (4), p. 13-21 (2008).
- [67] RIBEIRO; R. F.; et. al; *Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation.* **J. Phys. Chem. B**, v. 115, p. 14556-14562 (2011).
- [68] HO; J.; KLAMT; A.; COOTE; M. L.; *Comment on the correct use of continuum solvent models.* **J. Phys. Chem. A**, v. 114, p. 13442-13444 (2010).
- [69] LOBO, L. Q.; FERREIRA, A. G. M.; *Termodinâmica e Propriedades Termofísicas.* Ed. 1^a, Portugal, p. 3-10 (2006).
- [70] ÇENGEL, Y. A.; BOLES, M. A.; *Termodinâmica.* Ed. 7^a, Porto Alegre - RS, p. 710 (2013).
- [71] REISS, H.; HELLER, A.; *The Absolute Potential of the Standard Hydrogen Electrode: A New Estimate.* **J. Phys. Chem.**, v. 89, p. 4207-4213 (1985).
- [72] FAWCETT, W. R.; *The ionic work function and its role in estimating absolute electrode potentials.* **Langmuir**, v. 24, p. 9868-75 (2008).
- [73] DONALD, W. A.; et. al; *Absolute standard hydrogen electrode potential measured by reduction of aqueous nanodrops in the gas phase.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, p. 3371-81 (2008).

- [74] TRUHLAR, D. G.; et. al.; *Molecular Modeling of Environmentally Important Processes: Reduction Potentials*. **J. Chem. Educ.**, v. 84 (6), p. 934 (2007).
- [75] BATES, R. G.; MACASKILL, J. B.; *Standard Potential of the Silver-Silver Chloride Electrode*. **Int. Union of Pure & Appl. Chem. (IUPAC)**, v. 50, p. 1701 (1978).
- [76] FRISCH, M. J.; et. al; *Gaussian 09, Revision D.01* (2013).
- [77] HENRY, D. J.; SULLIVAN, M. B.; RADOM, L.; *G3-RAD and G3X-RAD: Modified Gaussian-3 (G3) and Gaussian-3X (G3X) Procedures for Radical Thermochemistry*. **J. Chem. Phys.**, v. 118, p. 4849–4860 (2003).
- [78] RADOM, L.; *G3(MP2)-RAD: A G3(MP2)-type Procedure for Radical Chemistry*. Disponível em: <http://groups.chem.usyd.edu.au/radom/More/G3MP2RAD.html>. Acesso em: Fevereiro de 2020.
- [79] OCHTERSKI, J. W.; *Thermochemistry in Gaussian* (2000).
- [80] GRIMME, S.; BANNWARTH, C.; SHUSHKOV, P.; *A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parametrized for All spd-Block Elements (Z = 1-86)*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 13 (5), p. 1989-2009 (2017).
- [81] BANNWARTH, C.; EHLERT, S.; GRIMME, S.; *GFN2-xTB: An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 15, p. 1652-1671 (2019).
- [82] GRIMME, S.; *Exploration of Chemical Compound, Conformer, and Reaction Space with Meta-Dynamics Simulations Based on Tight-Binding Quantum Chemical Calculations*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 15, p. 2847-2862 (2019).
- [83] PRACHT, P.; BOHLE, F.; GRIMME, S.; *Automated Exploration of the low-energy Chemical Space with fast Quantum Chemical Methods*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. , p. doi:10.1039/C9CP06869D (2020).
- [84] METROPOLIS, N.; et. al; *Equation of State Calculations by Fast Computing Machines*. **J. Chem. Phys.**, v. 21 (6), p. 1087 (1953).
- [85] KIRKPATRICK, S.; GELATT JR., C. D.; VECCHI, M. P.; *Optimization by Simulated Annealing*. **Science**, v. 220 (4598), p. 671-680 (1983).
- [86] ČERNÝ, V.; *Thermodynamical approach to the traveling salesman problem: An efficient simulation algorithm*. **J. Optimiz. Theory App.**, v. 45, p. 41–51 (1985).
- [87] GRANVILLE, V.; KRIVANEK, M.; RASSON, J.-P.; *Simulated annealing: A proof of convergence*. **IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.**, v. 16 (6), p. 652-656 (1994).
- [88] BUENO, V. C.; SOEIRO, F. J. C. P.; *Recozimento Simulado como Ferramenta de Otimização Global*. **Revista Militar de Ciência e Tecnologia**, v. 15 (3), p. 8 (1997).

- [89] ARAUJO, H. A.; *Algoritmo Simulated Annealing: Uma Nova Abordagem*. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, p. 50 (2001).
- [90] HAESER, G.; GOMES-RUGGIERO, M.; *Aspectos Teóricos de Simulated Annealing e um Algoritmo duas Fases em Otimização Global*. **Tend. Mat. Apl. Comput.**, v. 9 (3), p. 395-404 (2008).
- [91] SILVA, A. F.; *Cálculo de Potenciais de Redução em Meio Aprótico (DMF) de Adutos da Reação de Morita-Baylis-Hillman com Potencialidades Biológicas anti-Leishmania*. Dissertação (Dissertação em Química) - Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB, p. 54 (2015).
- [92] SILVA, A. F.; SILVA FILHO, A. J.; VASCONCELLOS, M. L. A. A.; SANTANA, O. L.; *One-Electron Reduction Potentials: Calibration of Theoretical Protocols for Morita-Baylis-Hillman Nitroaromatic Compounds in Aprotic Media*. **Molecules**, v. 23, p. 2129 (2018).
- [93] FISCHER, S. A.; GUNLYCKE, D.; *Analysis of Correlated Dynamics in the Grotthuss Mechanism of Proton Diffusion*. **J. Phys. Chem. B**, v. 123, p. 5536–5544 (2019).
- [94] SCHEINER, S.; *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*. Ed. 1^a, New York, p. 36 (1997).
- [95] MINCH, M. J.; *An Introduction to Hydrogen Bonding*. **J. Chem. Educ.**, v. 76 (6), p. 759 (1999).
- [96] BIEDERMANN, F.; SCHNEIDER, H.-J.; *Experimental Binding Energies in Supramolecular Complexes*. **Chem. Rev.**, v. 116 (9), p. 5216-5300 (2016).
- [97] LUEHR, N.; et. al; *Multiple time step integrators in ab initio molecular dynamics*. **J. Chem. Phys.**, v. 140, p. 084116 (2014).
- [98] SANTOS, V. P.; *Termodinâmica em dois ensaios didáticos: equilíbrio químico e eletroquímica*. **Rev. Virtual Quím.**, v. 8 (3), p. 634-649 (2016).
- [99] IUPAC; *Compendium of Chemical Terminology*. Disponível em: <https://goldbook.iupac.org/>. Acesso em: Fevereiro de 2020.
- [100] LOUIE, S. G.; COHEN, M. L.; *Conceptual Foundations of Materials A Standard Model for Ground- and Excited-State Properties*. Ed. 1^a, United States, p. 244 (2006).
- [101] LI, X.; *Energy-represented direct inversion in the iterative subspace within a hybrid geometry optimization method*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 2 (3), p. 835-839 (2006).
- [102] TABACHNICK, B.; FIDELL, L. S.; *Using Multivariate Statistics*. Ed. 3^a, New York: Harper Collins, p. (1996).
- [103] RIDENT, M. A.; AMORIM, J.; DAL PINO, A.; *Termodinâmica das Reações Químicas Aplicada à Combustão e à Física de Plasmas*. **Rev. Bras. Ensino Fís.**, v. 40 (3), p. e3307-1 - e3307-13 (2018).

- [104] HAYNES, W. M.; *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Ed. 97^a, Boca Raton, FL - United States, p. 5-87 (2017).
- [105] BISWAL, H. S.; *Chapter 2 - Hydrogen Bonds Involving Sulfur: New Insights from Ab Initio Calculations and Gas Phase Laser Spectroscopy. in Noncovalent Forces*. Ed. , , p. 15-45 (2015).
- [106] VAN BERGEN, et. al; *Revisiting sulfur H-bonds in proteins: The example of peroxiredoxin AhpE*. **Sci. Rep.**, v. 6, p. 1-11 (2016).
- [107] PHILLIPS, K. L.; SANDLER, S. I.; CHIU, P. C.; *A method to calculate the one-electron reduction potentials for nitroaromatic compounds based on gas-phase quantum mechanics*. **J. Comput. Chem.**, v. 32, p. 226-239 (2011).
- [108] GUERARD, J. J.; AREY, J. S.; *Critical Evaluation of Implicit Solvent Models for Predicting Aqueous Oxidation Potentials of Neutral Organic Compounds*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 9, p. 5046-5058 (2013).
- [109] JENSEN, J. H.; *Predicting accurate absolute binding energies in aqueous solution: thermodynamic considerations for electronic structure methods*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 17, p. 12441–12451 (2015).
- [110] VOORHIS, T. V., SCUSERIA, G. E.; *A novel form for the exchange-correlation energy functional*. **J. Chem. Phys.**, v. 109 (2), p. 400-410 (1998).
- [111] PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M.; *Generalized Gradient Approximation Made Simple*. **Phys. Rev. Lett.**, v. 77 (18), p. 3865-3868 (1996).
- [112] LEVINE, I. N.; *Quantum Chemistry*. Ed. 7^a, United States, p. 720 (2013).
- [113] DAHL, J. P.; *Introduction to the Quantum World of Atoms and Molecules*. Ed. 1^a, Denmark, p. 460 (2001).
- [114] FITTS, D. D.; *Principles of Quantum Mechanics: as Applied to Chemistry and Chemical Physics*. Ed. 1^a, Cambridge, p. 351 (2002).
- [115] ANTUNES, C. A.; GALHARDI, V. B.; HERNASKI, C. A.; *As leis de newton e a estrutura espaço-temporal da mecânica clássica*. **Rev. Bras. Ensino Fís.**, v. 40 (3), p. 2-10 (2018).
- [116] HALLIDAY, D.; RESNICK, R.; WALKER, J.; *Fundamentos de Física*. Ed. 10^a, São Paulo, p. 823 (2016).
- [117] ATKINS, P. W.; *Físico-Química*. Ed. 9^a, São Paulo, p. 512 (2012).
- [118] LEVINE, I. N.; *Físico-Química*. Ed. 6^a, São Paulo, p. N.I (2012).
- [119] LIMA, E. R. A.; *Cálculo de propriedades físico-químicas de sistemas coloidais via equação de Poisson-Boltzmann. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro, p. 153 (2008).

- [120] ERBIL, H. Y.; *Surface Chemistry of Solid and Liquid Interfaces*. Ed. 1^a, United States, p. 364 (2006).
- [121] BUTT, H.; GRAF, K.; KAPPL, M.; *Physics and Chemistry of Interfaces*. Ed. 1^a, United States, p. 361(42-43) (2003).