

# Otimização de Cavidades Moleculares Usando o Modelo do Contínuo Polarizável (PCM) nos Métodos Semiempíricos AM1 e MNDO/PM3.

Paulo Fernando Bruno Gonçalves

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como parte  
dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em  
Química


Aprovada por:



Dr. Rogério Custódio



Dr. Paulo Augusto Netz



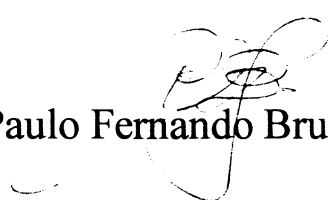
Dr. Hubert Karl Stassen



Dr. Paolo Roberto Livotto  
Orientador

INSTITUTO DE QUÍMICA  
FARMACIA

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre março/1997 e fevereiro/1999, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do professor Dr. Paolo Roberto Livotto, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que aparecerão no texto.



Paulo Fernando Bruno Gonçalves

CNPq, CESUP/FINEP

● ● ● ■

INSTITUTO DE QUÍMICA, UFRGS  
BIBLIOTECA

## Índice:

Abreviações.....	4
Índice de figuras.....	5
Índice de tabelas.....	6
Abstract .....	7
Resumo.....	8
1. Introdução	
1.1 Aspectos históricos.....	9
1.2 Atualidades.....	14
1.3 Objetivo.....	17
2. Teoria	
2.1 O processo de solvatação.....	18
2.2 A cavidade do soluto.....	22
2.3 A energia de cavitação.....	30
2.4 O termo de Van der Waals da energia livre.....	32
2.5 A energia livre de solvatação (Termo Eletrostático).....	35
2.6 O hamiltoniano efetivo.....	43
2.7 O modelo do contínuo polarizável.....	47
3. Método.....	50
3.1 Modelo de raios atômicos dependentes da carga atômica .....	53
3.2 Minimização da função erro.....	56
3.2.1 Método quadraticamente convergente de Powell.....	58
3.2.2 Método de <i>simulated annealing</i> .....	60
3.2.3 Algoritmo utilizado para a minimização.....	62
3.3 Introdução do efeito de solvente no enfoque semiempírico.....	65
4. Resultados.....	68
4.1 Estudo das funções $R(q)$ .....	69
4.2 Funções polinomiais de grau 3.....	85
4.3 Propriedades	
4.3.1 Energia livre de solvatação.....	90
4.3.2 Momento de dipolo e distribuição de cargas.....	94
4.3.3 Compensação de carga e Renormalização.....	98
5. Conclusões.....	101
6. Referências.....	104

## Abreviações:

**AM1:** *Austin Model 1*

**AMSOL:** *Austin Model of Solvation*

**ASC:** *Aparent Surface Charge*

**BFGS:** *Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shano*

**COSMO:** *Conductor-like Screening Model*

**DEFPOL:** *Deformed Polyhedra*

**DFP:** *Davidon-Fletcher-Powell*

**FDM:** *Finite Differences Method*

**FEM:** *Finite Elements Method*

**GBA:** *Generalized Born Aproximation*

**GEPOL:** *Generation of Polyhedra*

**IC:** *Image Charges*

**IEF:** *Integral Equation Formalism*

**MC:** *Monte Carlo*

**MD:** *Molecular Dynamics*

**MEP:** *Molecular Eletrostatic Potential*

**MPE:** *Multipole Expansion*

**MM:** *Molecular Mechanics*

**MNDO:** *Modified Neglect of Diatomic Overlap*

**MOPAC:** *Molecular Orbital Package*

**NDDO:** *Neglect of Differential Diatomic Overlap*

**PCM:** *Polarizable Continuum Model*

**PM3:** *Parametrized Method 3*

**SCRF:** *Self Consistent Reaction Field*

**SPT:** *Scaled Particle Theory*

## Índice de Figuras:

Figura 1 – Processo de Solvatação.....	20
Figura 2 – Tipos de superfície molecular.....	25
Figura 3 – Intersecção de esferas subdivididas em triângulos.....	27
Figura 4 – Esquema de intersecção de esferas.....	27
Figura 5 – Tessera formada após divisão da superfície da cavidade em triângulos.....	29
Figura 6 – Representação gráfica de cavidade molecular translúcida.....	29
Figura 7 – Cavidade molecular colorida mostrando variação de densidade eletrônica na superfície onde estão as cargas superficiais aparentes.....	29
Figura 8 – Fluxograma de chamada às subrotinas (Callers Graph).....	52
Figura 9 – Fluxograma de minimização da função erro.....	62
Figura 10 – Correlação entre as energias livres de solvatação experimentais e calculadas pelo método AM1.....	71
Figura 11 – Correlação entre as energias livres de solvatação experimentais e calculadas pelo método MNDO/PM3.....	72
Figura 12 – Correlação entre as energias livres de solvatação experimentais e calculadas pelo método MNDO/PM3 para regressões exponenciais.....	73
Figura 13 – Correlação entre as energias livres de solvatação experimentais e calculadas pelo método AM1 para regressões exponenciais.....	74
Figura 14 – Correlações – Hidrogênio – AM1.....	75
Figura 15 – Correlações – Hidrogênio – MNDO/PM3.....	75
Figura 16 – Correlações – Hidrogênio ácido – AM1.....	76
Figura 17 – Correlações – Hidrogênio ácido – MNDO/PM3.....	76
Figura 18 – Correlações – Carbono – AM1.....	77
Figura 19 – Correlações – Carbono – MNDO/PM3.....	77
Figura 20 – Correlações – Nitrogênio – AM1.....	78
Figura 21 – Correlações – Nitrogênio – MNDO/PM3.....	78
Figura 22 – Correlações – Oxigênio – AM1.....	79
Figura 23 – Correlações – Oxigênio – MNDO/PM3.....	79
Figura 24 – Correlações – Enxofre – AM1.....	80
Figura 25 – Correlações – Enxofre – MNDO/PM3.....	80
Figura 26 – Correlações – Flúor – AM1.....	81
Figura 27 – Correlações – Flúor – MNDO/PM3.....	81
Figura 28 – Correlações – Cloro – AM1.....	82
Figura 29 – Correlações – Cloro – MNDO/PM3.....	82
Figura 30 – Correlações – Bromo – AM1.....	83
Figura 31 – Correlações – Bromo – MNDO/PM3.....	83
Figura 32 – Correlações – Iodo – AM1.....	84
Figura 33 – Correlações – Iodo – MNDO/PM3.....	84
Figura 34 – Funções polinomiais de grau 3 dos raios atômicos em função das cargas atômicas calculadas para o método AM1.....	88
Figura 35 – Funções polinomiais de grau 3 dos raios atômicos em função das cargas atômicas calculadas para o método MNDO/PM3.....	89
Figura 36 – Cavidade sem “Caudas de carga”.....	100

## Índice de tabelas

Tabela I – Evolução dos métodos de descrição de efeitos de solvente.....	13
Tabela II – Moléculas usadas para parametrização.....	54
Tabela III – Funções R(q) para AM1 e MNDO/PM3.....	87
Tabela IV – Conjunto de moléculas usadas para o teste das funções R(q). O $\Delta G_{S(\text{exp})}$ , os erros e valores calculados para o método semiempírico AM1 são mostrados. As energias são apresentadas em kcal.mol <sup>-1</sup> .....	92
Tabela V – Conjunto de moléculas usadas para o teste das funções R(q). O $\Delta G_{S(\text{exp})}$ , os erros e valores calculados para o método semiempírico MNDO/PM3 são mostrados. As energias são apresentadas em kcal.mol <sup>-1</sup> .....	93
Tabela VI – Momentos de dipolo das moléculas usadas para teste das funções R(q) no método AM1. Os momentos de dipolo são apresentados em debye.....	96
Tabela VII – Momentos de dipolo das moléculas usadas para teste das funções R(q) no método MNDO/PM3. Os momentos de dipolo são apresentados em debye.....	97

**Abstract:**

An improvement of Polarizable Continuum Method (PCM) results coupled to the AM1 and MNDO/PM3 semiempirical methods has been obtained by an optimization of the molecular cavities using charge dependent atomic radii. A set of neutral molecules, containing different functional groups, has been used to parameterize functions relating Mulliken atomic net charges to atomic radii. Another set of neutral molecules has been utilized to test these functions. The RMS errors in free energy of solvation were 0.47 kcal.mol<sup>-1</sup> for AM1 and 0.74 kcal.mol<sup>-1</sup> for MNDO/PM3

## Resumo:

Um aperfeiçoamento da definição de cavidades moleculares utilizando raios atômicos dependentes de cargas atômicas líquidas é proposto para cálculo do efeito de solvente no Modelo do Contínuo Polarizável (PCM). Este procedimento acoplado aos métodos semiempíricos AM1 e MNDO/PM3 aproximou significativamente os resultados calculados e experimentais. Um conjunto de moléculas neutras contendo diferentes grupo funcionais foi usado para parametrizar funções que relacionam os raios atômicos às cargas Mulliken. Outro conjunto de moléculas neutras foi utilizado para testar estas funções e foram observados erros RMS de 0,47 kcal.mol<sup>-1</sup> para AM1, e 0,74 kcal.mol<sup>-1</sup>, para MNDO/PM3



# 1.Introdução:

## 1.1 Aspectos Históricos:

Uma solução pode ser considerada, de uma maneira simples, como uma grande estrutura composta por moléculas interagindo por interações fracas. Sobre este ponto de vista, uma investigação de tais interações em sistemas físicos de crescente complexidade deve começar com dímeros, passando por *clusters* e por fim, soluções. Os métodos baseados na descrição explícita de uma sub-unidade da solução inteira (o soluto M) e outros componentes (o solvente S) como uma interação potencial  $V_{int}$ , podem ser utilizados para um estudo idealizado. Outras metodologias substituem a descrição explícita das sub-unidades do solvente por um meio contínuo. Este trabalho enfoca sua atenção sobre um destes métodos, o modelo do contínuo polarizável.

Soluções são sistemas extremamente complexos, mais do que uma simples estrutura interagindo fracamente, e, em particular, o estudo da reatividade química em solução não pode ser reduzido a simples interações não covalentes. O enfoque do contínuo não pode, evidentemente, dar todas as explicações para estes sistemas complexos, e pode-se dizer que atualmente nenhum método é plenamente satisfatório na descrição desses sistemas.

Pode-se classificar os métodos de descrição de sistemas líquidos da seguinte forma:

- (a) métodos baseados na descrição física de funções,
- (b) métodos baseados na simulação computacional de líquidos,
- (c) métodos baseados no modelo do contínuo (eletrostático) e
- (d) métodos baseados na descrição explícita do solvente (supermolécula).

No primeiro grupo, incluem-se os enfoques baseados na expansão virial da equação de estado<sup>[1]</sup> e a correspondente função de distribuição das moléculas, formando o sistema condensado. Também pertencendo a este grupo estão as funções de correlação e os métodos baseados na teoria da perturbação da energia livre<sup>[3,4]</sup>.

No segundo grupo, estão a dinâmica molecular (MD) e Monte Carlo (MC). Em ambos os casos, o sistema condensado é representado por uma estrutura de partículas interagentes: a distribuição estatística de qualquer propriedade, ou sua evolução no tempo, é obtida como uma média sobre todas as partículas. Nestes métodos pode-se encontrar grande ênfase na descrição física do sistema com expressões simples para o potencial (devido ao grande esforço computacional, quando da utilização de potenciais mais elaborados) e uma pequena exploração das potencialidades químicas destes enfoques. Boas obras de referência destes métodos são o livro de Allen e Tildesley<sup>[2]</sup> e as revisões publicadas por Barker<sup>[3]</sup> e van Gunsteren<sup>[4]</sup>.

Os modelos do Contínuo, grupo (c) , têm sua origem em considerações físicas simples. A expressão original de Born<sup>[5]</sup> e Bell<sup>[6]</sup>, para a energia de interação clássica de um simples soluto M com um dielétrico contínuo, foi formalmente expandido por Kirkwood<sup>[7]</sup> em 1934 para a descrição quântica do soluto M. Com a contribuição de Onsager<sup>[8]</sup>, estes métodos constituíram as principais ferramentas interpretativas usadas por químicos durante muitos anos. A simplicidade das expressões formais estimularam a aplicação desses métodos a vários efeitos de solvente (desvios solvatocrômicos em espectros vibracionais e eletrônicos, análise conformacional, reatividade, etc...). Um enfoque similar foi desenvolvido para soluções iônicas por Debye e Hückel<sup>[9]</sup>.

Por último, existe o enfoque da supermolécula. Modelos utilizando sistemas com duas ou mais moléculas interagindo entre si têm sido usados nos estágios iniciais das investigações teóricas de sistemas em fase condensada antes do advento da química quântica. Nessa metodologia, procura-se investigar as interações localizadas entre o soluto M e normalmente várias moléculas do solvente consideradas explicitamente. Este método foi primeiramente aplicado por Alagona *et al.*<sup>[10]</sup>, e posteriormente foi sistematicamente utilizado pelo grupo de Pullmann<sup>[11]</sup>. O problema desta metodologia é o grande custo computacional devido à extrema complexidade e tamanho dos sistemas.

As mudanças que tiveram efeito posteriormente seguem a tendência de descrever com maior atenção os aspectos moleculares do sistema, como é feito dentro do enfoque *ab initio*. De fato, a química teórica tem retirado muitos de seus modelos da física teórica, onde esses são normalmente elaborados para descrever sistemas relativamente simples, como a descrição de um líquido composto de esferas rígidas, porém, com perda da realidade física dos sistemas em estudo. A consideração de sistemas modelo com formas (cilindros ou esfero-cilindros) e interações mais complexas, iniciou-se nos anos 70 com o intuito de satisfazer a necessidade de descrever sistemas complexos em eventos da química (reações, espectroscopia, etc...) . Uma evolução também pode ser vista nos modelos do contínuo. A acurada descrição do soluto M, dada por métodos da química quântica, pode agora ser explorada em toda sua extensão, também incluindo moléculas interagindo com o soluto. A descrição do sistema já não se limita ao uso de um meio dielétrico contínuo, homogêneo e isotrópico, mas a um contínuo não homogêneo e anisotrópico. Estratégias combinando o modelo do contínuo e as outras acima descritas também são possíveis, como o modelo misto, onde combina-se o contínuo com o método da supermolécula e os modelos

híbridos que combinam as potencialidades da MD, MM ou MC com os métodos do contínuo.

Em meados dos anos 70, grandes desenvolvimentos nos modelos foram efetivados pelo trabalho de inúmeros pesquisadores, em particular, Claverie<sup>[12-14]</sup>, Rivail<sup>[15,16]</sup> e Tapia<sup>[17]</sup>.

É conveniente descrever as várias metodologias dentro do modelo do contínuo:

- (1) (Modelos Quânticos) Descrição quântica do soluto M e inclusão das interações com o meio na forma pós-Hartree-Fock.
- (2) (Modelos Clássicos) Descrição do soluto M como uma distribuição de cargas polarizáveis de maneira clássica.
- (3) (Modelos de Cargas Virtuais) Enfoques baseados na modificação do soluto M sem uma representação explícita do solvente.

Um conceito único tem sido utilizado nesses modelos, o de Campo de Reação<sup>[18,59]</sup>, isto é, o campo elétrico gerado pelo solvente como reação à distribuição de cargas do soluto M. A interação deste campo elétrico com o soluto M é geralmente incluída no hamiltoniano do soluto com uma perturbação.

A Tabela I mostra a evolução dos métodos de descrição dos efeitos de solvente:

<b>Autor</b>	<b>Cavidade</b>	<b>Eletrostática</b>	<b>Soluto</b>
Born (1920)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Bell (1931)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Kirkwood (1934)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Onsager (1936)	Esférica	MPE	Polarizável
Westheimer (1938)	Elipsoidal	MPE	Não Polarizável
Scholte (1949)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Bonnor (1951)	Esférica	MPE	Polarizável
Buckingham (1953)	Esférica	MPE	Polarizável
Thiebaut (1972)	Esférica	MPE	Polarizável
Claverie (1974)	Molecular	MPE	Não Polarizável
Tapia (1975)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Friedman (1975)	Esférica	IC+MPE	Não Polarizável
Beveridge (1976)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Ehrenson (1976)	Elipsoidal	MPE	Não Polarizável
Orttung (1977)	Molecular	FEM	Polarizável
Abraham (1978)	Esférica	MPE	Não Polarizável
Kanesaka (1982)	Molecular	FEM	Não Polarizável
Tomasi (1982)	Molecular	ASC	Polarizável
Zahuar (1982)	Molecular	ASC	Não Polarizável
Warwicker (1982)	Molecular	FDM	Não Polarizável
Rinaldi (1982)	Elipsoidal	MPE	Não Polarizável
Edmonds (1984)	Molecular	ASC	Não Polarizável
Tomasi (1986)	Molecular	ASC	Polarizável
Rashin (1987)	Molecular	ASC	Não Polarizável
Van Duijnen (1987)	Esférica	IC+MPE	Não Polarizável
Honig (1988)	Molecular	FDM	Não Polarizável
Claverie (1988)	Molecular	ASC	Não Polarizável
Abraham (1988)	Molecular	ASC	Não Polarizável
Drummond (1988)	Molecular	ASC	Polarizável
Still (1990)	Molecular	GBA	Não Polarizável
Jayaram (1990)	Cilíndrica	MPE	Não Polarizável
Gómez-Jaria (1990)	Elipsoidal	MPE	Não Polarizável
Olivares del Valle (1993)	Molecular	ASC	Polarizável
Aguillar (1993)	Molecular	ASC	Polarizável
Cramer-Truhlar (1992)	Molecular	GBA	Polarizável
Van Duijnen (1992)	Elipsoidal	MPE	Não Polarizável
Rauhut (1992)	Molecular	ASC	Polarizável
Luque-Orozco (1992)	Molecular	ASC	Polarizável
Klamt (1993)	Molecular	ASC	Polarizável
Mennucci-Tomasi (1997)	Molecular	ASC	Polarizável
Cramer-Truhlar (1998)	Molecular	GBA	Polarizável
Tomasi (1998)	Molecular	ASC	Polarizável
Klamt (1998)	Molecular	ASC	Polarizável

Tabela I- Evolução dos métodos de descrição de efeitos de solvente

Uma excelente revisão dos métodos empregados no modelo do contínuo feito por J. Tomasi e M. Persico pode ser encontrada na literatura <sup>[19]</sup>.

## 1.2 Atualidades:

Os últimos anos foram notáveis na inclusão de efeitos de solventes em cálculos de mecânica quântica, com o desenvolvimento de diversos métodos que possibilitam esses cálculos. O desenvolvimento de algoritmos sofisticados para a geração da cavidade possibilitou a utilização de cavidades de forma molecular, reduzindo o erro causado por aproximações grosseiras como a da cavidade esférica. Há muitas estratégias para considerar efeitos de solventes dentro do enfoque dos modelos de contínuo, sendo que é conveniente classificá-los quando ao cálculo do potencial eletrostático. Destacam-se os seguintes modelos com suas características:

- Modelos de expansão de multipolos: conduzem a resultados bastante satisfatórios quando utilizados em sistemas cujas formas tendem a serem esféricas ou elipsoidais. Devido à ausência de algoritmos que permitem formulações analíticas para as expansões de multipolos em cavidades moleculares, atualmente é impossível realizar cálculos com otimização geométrica do soluto em cavidades moleculares.
- Modelos de cargas superficiais aparentes: permitem o cálculo exato do potencial eletrostático molecular, equivalente a uma expansão de  $n$ -polo com  $n=\infty$ . Com a

existência de expressões analíticas para o potencial, atualmente é possível a otimização geométrica de solutos em solução bem como a inclusão de anisotropia e heterogeneidade na descrição do solvente.

- Aproximação de Born generalizada: nesses modelos, a equação de Born é generalizada para solutos não esféricos, permitindo a utilização de cavidades moleculares.

Dentro dos métodos de cargas superficiais aparentes, destaca-se o Modelo do Contínuo Polarizável (PCM)<sup>[19-21]</sup>, precursor dos modelos ASC, o qual é utilizado neste trabalho em sua forma original.

A inclusão de efeitos de solvente nesta metodologia pode ser implementada tanto no enfoque *ab initio* como na aproximação semiempírica. Apesar do processo de desenvolvimento rápido da tecnologia computacional, a metodologia *ab initio* é ainda limitada a pequenas moléculas, além de a proposta aqui apresentada tornar-se inviável em métodos *ab initio* devido à forte dependência entre as cargas calculadas e as funções de base escolhidas.

Os métodos de contínuo têm uma dependência forte entre energia livre de solvatação e a forma e tamanho de cavidade (região definida como o volume de exclusão do solvente). Os melhores algoritmos para a geração de cavidades sem dúvida alguma são o GEPOL<sup>[25,27]</sup> e o DEFPOL<sup>[26]</sup>. O primeiro foi utilizado neste trabalho e será descrito mais adiante (seção 2.2); o segundo representa simplesmente uma melhoria do algoritmo GEPOL para que seja possível a otimização geométrica do soluto na presença de solvente. Em ambos os modelos, os raios utilizados para gerar esta cavidade são parametrizados conforme Bondi<sup>[28]</sup> ou o conjunto de Pauling<sup>[29]</sup>, e são achados na literatura; habitualmente estes raios são multiplicados por um fator de 1,20-1,25, quando a água é considerada como

solvente.<sup>[30]</sup> Muitos outros métodos foram propostos para a geração de cavidades, como modelos de isodensidade da superfície de potencial eletrostático<sup>[31,32]</sup>, modelos topológicos<sup>[33]</sup>, e outros. Também foram propostos modelos semelhantes ao deste trabalho onde geram-se cavidades com raio atômico dependente de carga atômica líquida<sup>[34,35]</sup>, porém dentro do enfoque *ab initio*, com larga parametrização devido à dependência carga-base.

Como na formulação do contínuo pretende-se resolver a equação de Poisson do sistema, podemos considerar que a solução desta pode apresentar-se em dois limites: para isolantes, isto é, constante dielétrica tendendo a zero, e para condutores<sup>[36]</sup>, com constante dielétrica tendendo ao infinito. Atualmente, as principais metodologias aplicam a resolução para isolantes, pois, como a maioria dos solventes utilizados em química (com exceção da água e outros poucos) apresentam constantes dielétricas baixas (normalmente abaixo de 20) o erro relacionado com a resolução da equação de Poisson é menor. A medida desse erro pode ser feita pela medida do erro no *Fator Dielétrico* ( $1-1/\epsilon$ ): para modelos que resolvem a equação de Poisson para condutores, ao utilizar-se água como solvente, o erro no *Fator Dielétrico* é de apenas 2,3%, enquanto que este erro aumenta muito para solventes apolares. No caso de modelos que resolvem a equação de Poisson para isolantes, o erro no *Fator Dielétrico* é muito menor para solventes apolares e suficientemente pequeno para água ( $\pm 3\%$ ). O modelo do contínuo polarizável (PCM) utiliza esta formulação para constantes dielétricas tendendo a zero (isolantes), permitindo que este seja utilizado em um intervalo de constantes dielétricas entre 0 e 100 sem maiores problemas, enquanto que metodologias como COSMO<sup>[37,39]</sup> são mais indicadas para solventes polares ( $\epsilon > 30$ ).



### 1.3 Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo a obtenção de funções que relacionem as cargas dos átomos presentes em uma molécula com seus respectivos raios. A implementação dessas funções (aqui chamadas de funções  $R(q)$ ) torna a geração da cavidade para o cálculo de efeito de solvente unicamente dependente das cargas dos átomos pertencentes à molécula, ao contrário dos presentes métodos que utilizam raios de Van der Waals obtidos da literatura. A utilização de raios tabelados torna o cálculo invariável com relação ao ambiente químico da molécula, ao passo que neste trabalho propõe-se uma metodologia em que há forte relação entre a cavidade gerada para a inclusão do efeito de solvente e a estrutura eletrônica da molécula.

A introdução de uma metodologia em que são calculados raios atômicos dependentes de cargas atômicas líquidas pode ser feita tanto no enfoque *ab initio* como no enfoque semiempírico. Os métodos semiempíricos tem muitas vantagens com relação ao enfoque *ab initio*, sendo importante relatar a independência entre cargas calculadas e as funções de base (que não estão presentes nos métodos semiempíricos), a velocidade de cálculo, e a aplicabilidade a problemas reais de laboratório. Optou-se portanto, por acoplar as funções  $R(q)$  ao enfoque semiempírico.

## 2. Teoria

### 2.1 O processo de Solvatação

O termo “solvatação” e seu predecessor específico “hidratação” são utilizados em físico-química provavelmente desde o aparecimento desta como ciência. Este processo pode ser definido nos seguintes termos: “Quando uma molécula de soluto e uma molécula de solvente ligam-se por interações fracas (não-covalentes), o processo é chamado de solvatação”.<sup>[40,41]</sup>

A propriedade termodinâmica central em um processo de solvatação é o potencial químico  $\mu$ , definido como:

$$\mu_s = \left( \frac{\partial G}{\partial N_s} \right)_{P,T,N} = \left( \frac{\partial A}{\partial N_s} \right)_{V,T,N} \quad (1)$$

onde  $G$  é a energia livre de Gibbs,  $A$  é a energia livre de Helmholtz,  $N$  é o número de moléculas  $S$  do sistema,  $T$  é a temperatura,  $V$  é o volume, e  $P$  é a pressão. Para o propósito de interpretação das várias contribuições ao  $\mu$ , é útil introduzir uma quantidade auxiliar, à qual podemos nos referir como Pseudo-Potencial Químico (PPQ). Considerando um sistema de dois componentes à  $T$  e  $P$  constantes onde  $N_A$  e  $N_B$  são os números de moléculas de  $A$  e  $B$ , o caráter extensivo de  $\mu$  permite que este seja definido como:

$$\mu_A = G(T, P, N_A + 1, N_B) - G(T, P, N_A, N_B) \quad (2)$$

isto é, o potencial químico do componente A é a mudança de energia livre causada pela adição de uma molécula de A. Com a restrição de que o centro de massa desta molécula adicionada esteja em uma posição fixa  $R_0$ , define-se o PPQ como:

$$\mu_A^* = G(T, P, N_A + 1, N_B; R_0) - G(T, P, N_A, N_B) \quad (3)$$

Podemos relacionar  $\mu$  com  $\mu^*$  pela seguinte expressão:

$$\mu_S = \mu_S^* + kT \ln \rho_S \Lambda_S^3 \quad (4)$$

onde  $\rho_S$  é a densidade numeral do componente S, e  $\Lambda^3$  é a função de partição de *momentum* (comprimento de onda térmico de de Broglie). A separação do potencial químico em duas partes corresponde à adição de uma partícula em dois passos: primeiro, a partícula é colocada em uma posição fixa  $R_0$  e a energia livre correspondente está relacionada com  $\mu^*$ , que é o trabalho necessário para adicionar uma partícula A à mistura A+B, isto é,  $W(A|A+B)$ , depois, a partícula é liberada das restrições impostas, resultando num aumento da energia livre igual a  $kT \ln \rho \Lambda^3$ , o qual é sempre negativo. Nomeamos este último termo de Energia de Liberação de Gibbs.<sup>[41]</sup> Este passos estão esquematizados na Figura 1.

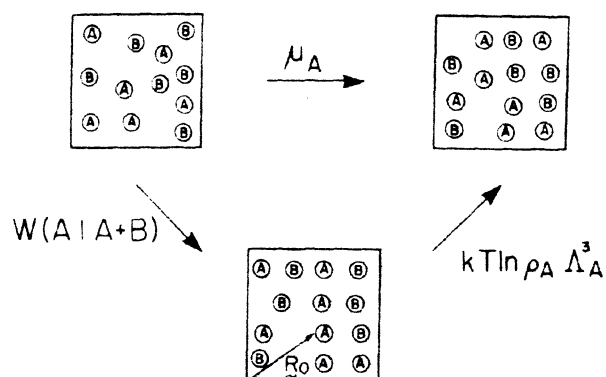


Figura 1: Uma descrição esquemática do processo de solvatação de uma simples molécula esférica **A** em uma mistura de **A** e **B**. O centro de massa da partícula **A** é colocado em uma posição fixa do sistema, sendo a partícula logo após liberada.

Quando uma partícula é liberada, essa adquire energia cinética translacional, podendo percorrer todo o volume que a contém originando o termo  $-kT \ln V$ . É importante ressaltar que este processo de divisão da solvatação em dois processos distintos torna a partícula adicionada distinguível das demais.

Uma vez definido o processo de solvatação, pode-se introduzir as correspondentes propriedades termodinâmicas: entropia, entalpia e energia livre.

A energia livre de Gibbs da solvatação de um soluto  $s$  em um solvente  $l$  é:

$$\Delta G^* = \mu^{*l} - \mu^{*g} \quad (5)$$

onde  $\mu^{*l}$  e  $\mu^{*g}$  são os PPQ em fase líquida e gasosa respectivamente. De posse da energia livre de Gibbs, pode-se derivar as outras propriedades termodinâmicas:

$$\Delta S^* = -\left(\frac{\partial \Delta G^*}{\partial T}\right)_P \quad (6)$$

$$\Delta H^* = \Delta G^* + T\Delta S^* \quad (7)$$

## 2.2 A Cavidade do Soluto

Define-se como cavidade do soluto a região do espaço onde não é permitida a localização de nenhuma molécula de solvente, ou seja, a região de exclusão de solvente. Esta cavidade é, nos modelos de contínuo, a interface que separa a molécula de soluto da região chamada de contínuo, e na superfície dessa ocorrerão os efeitos do chamado campo de reação, ou seja, a repolarização de cargas oriundas da distribuição eletrônica do soluto devido à polarização do contínuo. A cavidade é portanto uma simplificação conceitual, pois na realidade não existe nenhum limite físico entre soluto e solvente.

Nos últimos anos, na tentativa de obter melhores algoritmos para geração de cavidades, muito esforço foi feito pelos grupos de pesquisa em efeitos de solvente na química quântica. Cavidades esféricas comprovadamente<sup>[19]</sup> não caracterizam bem o soluto em solução, bem como a substituição de cavidades esféricas por uma cavidade elipsoidal. A melhor opção para descrição do soluto em solução é a cavidade com a forma do soluto, chamada de cavidade molecular. Dessas, várias propostas foram feitas, cada uma relacionada a uma diferente metodologia para cálculo do termo eletrostático da energia livre.

Cavidades dependentes da densidade eletrônica, utilizando os raios geradores das esferas dependentes da carga atômica localizada<sup>[34,35]</sup>, podem ser consideradas como escolha racional para geração das superfícies. Porém, no enfoque *ab initio* este procedimento envolve uma dependência das cargas atômicas com o conjunto de funções de base utilizado para descrever o sistema. Nas tentativas de implementação desse modelo nesse enfoque, uma larga parametrização dependente da base foi necessária.<sup>[34]</sup> Dentro do

enfoque semiempírico, pela utilização de um conjunto de funções de base fixo, este problema não se apresenta.

Dentro do estudo de reações químicas, muitas vezes é necessário trabalhar com espécies iônicas. A diminuição ou aumento do número de elétrons em um sistema leva a uma variação da densidade eletrônica que deverá ser necessariamente refletida no tamanho e forma da cavidade. Neste tipo de situação, aparece um dos grandes problemas no uso de raios de Van der Waals tabelados, visto que esses são tabelados para espécies neutras. Para a realização destes estudos, novos modelos têm sido apresentados.<sup>[42]</sup> A utilização de raios dependentes de carga atômica localizada nesses sistemas não mostrou boa concordância com os resultados experimentais, e atualmente, somente modelos largamente parametrizados dentro do enfoque semiempírico têm mostrado erros compatíveis com os esperados dentro da química quântica.<sup>[43]</sup> Aplicações em pacotes comerciais como o *Mathematica*<sup>®†</sup> foram propostas sem muito sucesso.<sup>[44]</sup>

Outros modelos mostraram bons resultados como os ligados ao enfoque GBA<sup>[45]</sup>, COSMO generalizado<sup>[46]</sup>, e aproximações considerando a superfície de Van der Waals como sendo a superfície acessível ao solvente<sup>[47]</sup>. A tentativa de obter superfícies analíticas<sup>[48,49]</sup> para permitir a otimização geométrica do soluto em solução pode ser considerada como o maior e mais útil avanço nos algoritmos de geração de cavidade. Esses algoritmos utilizam o teorema de Gauss-Bonnet<sup>[50]</sup>:

---

† Wolfram Research, Inc.

$$a_K = R_K^2 \left[ 2\pi + \sum_n^{N_K} \Phi_n \cos \mathcal{G}_n - \sum_n^{N_K} \omega_n \right] \quad (9)$$

Onde  $a_K$  é a área da tessera poligonal  $K$ ,  $R_K$  é o raio da esfera com tessera  $k$  pertencente a esta esfera,  $\Phi_n$  é o ângulo da aresta  $n$  do polígono formado (existem  $N_K$  arestas),  $\mathcal{G}_n$  é o ângulo polar e  $\omega_n$  o ângulo exterior no vértice  $n$ . A principal característica desta equação é que existe uma derivada primeira analítica para ela, permitindo assim que seja utilizada para a geração de cavidades dependentes das coordenadas nucleares. Novos esforços como raios obtidos a partir de simulações com MD para cálculo de campo de reação têm mostrado resultados bastante promissores,<sup>[51]</sup> porém, sem a possibilidade de otimização geométrica como mostra o modelo anterior.

Por último, os modelos que utilizam MPE, ainda carecem de uma boa descrição para a cavidade, visto que a solução das equações envolvidas nas expansões de multipolos não têm solução analítica senão para cavidades esféricas e elipsoidais, tornando o modelo deficiente no sentido de caracterização do soluto. Tentativas foram feitas utilizando expansão em harmônicos esféricos,<sup>[52]</sup> porém, a grandes custos computacionais sem que este esforço se traduza em resultados compatíveis com os modelos ASC.

O modelo de geração da cavidade utilizado neste trabalho (GEPOL)<sup>[22,25]</sup> deve começar com as coordenadas de cada centro das esferas (coordenadas atômicas). Para cada átomo é gerada uma esfera com centro na posição do núcleo e o raio desta esfera é escolhido de acordo com o átomo em questão (Neste trabalho também é necessária sua respectiva carga de Mulliken, como será mostrado na secção 3.1). No algoritmo GEPOL padrão estes raios são os raios de Van der Waals tabelados.



O mais simples modelo seria considerar a simples intersecção de esferas levando a uma superfície de Van der Waals, porém, este modelo não caracterizaria bem a superfície de exclusão de solvente.

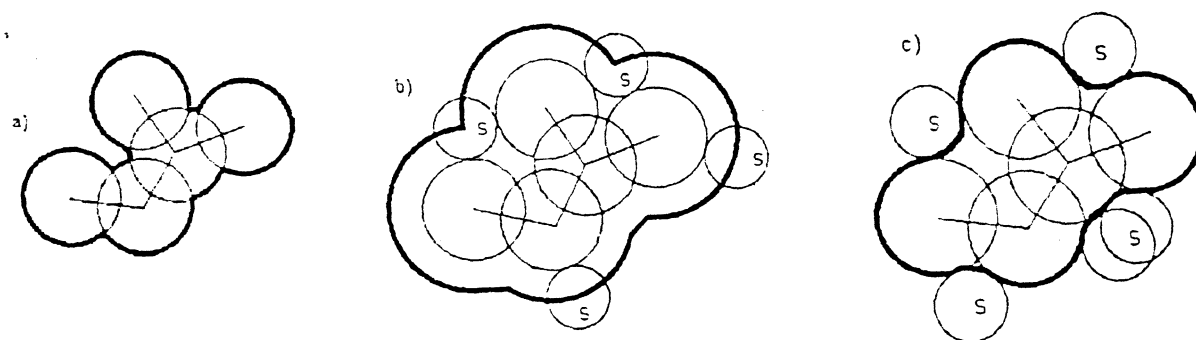


Figura 2: Tipos de superfície molecular

Na Figura 2 estão representados os três tipos de cavidades moleculares possíveis. Em a) está representada a superfície de Van der Waals (VDW), isto é, a superfície gerada pela intersecção das esferas geradas pelos raios de VDW centradas nos núcleos. Em b) está representada a superfície acessível ao solvente, definida como sendo a região gerada pela “rolagem” de uma molécula de solvente considerando-se o centro deste. Em c) está representada a superfície de exclusão do solvente. Nesta última, considera-se somente regiões onde o solvente não possa penetrar na superfície da molécula. Normalmente os algoritmos geram essa superfície pela “rolagem” de uma molécula de solvente considerando-se a superfície do solvente como região limite. Em processos reais de

solvatação, a superfície molecular que está em contato com o solvente é a superfície de exclusão, desde que se não considere nenhuma interação eletrostática entre soluto e solvente que possa alterar a forma da superfície do soluto. Opta-se então por calcular a superfície de exclusão de solvente, sendo essa a descrição mais próxima da realidade.

Cada esfera é dividida em 60 triângulos esféricos (Figura 3 para representação da intersecção das esferas) (pentakisododecaedro, cuja fórmula geodésica é  $\{3,5\}_{1,1}$ , significando um dodecaedro pentagonal em que cada pentágono é dividido em 5 triângulos. 1,1 significa que esses últimos triângulos não são subdivididos, 2,2 significaria que cada triângulo será dividido em 2, e assim por diante) <sup>[53]</sup>, todos de igual área. Neste algoritmo, preenche-se as regiões não acessíveis ao solvente por novas esferas que são chamadas “esferas fantasma”. A decisão de criar essas novas esferas para preencher os espaços não acessíveis ao solvente é feita por três tomadas de decisão:

1. Pode o solvente estar entre duas esferas já criadas? Para saber isto, calcula-se se  $d < (R_G + R_P + 2R_S)$ , onde  $d$  é o diâmetro da molécula de solvente,  $R_G$  é o raio da primeira esfera,  $R_P$  é o raio da segunda e  $R_S$  o raio do solvente. Se a resposta é negativa, passa-se a outro conjunto de duas esferas.
2. As duas esferas já criadas se interseccionam? Sempre que o ângulo  $\omega_m$  for maior que zero as esferas interseccionam-se. Cria-se novas esferas sempre que o ângulo estiver num intervalo  $0^\circ < \omega_m < 50^\circ$ . Acima de  $50^\circ$ , não há necessidade de criação de novas esferas, pois a interpenetração é significativamente grande, tornando a adição de novas esferas sem efeito considerável.
3. Existe alguma esfera entre o par testado? Caso exista, passa-se para outro par.

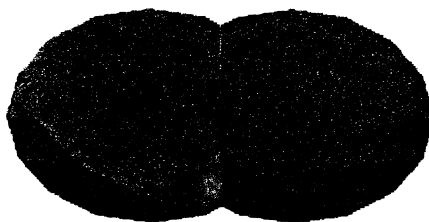


Figura 3. Intersecção de esferas subdivididas em triângulos  
(320 elementos)

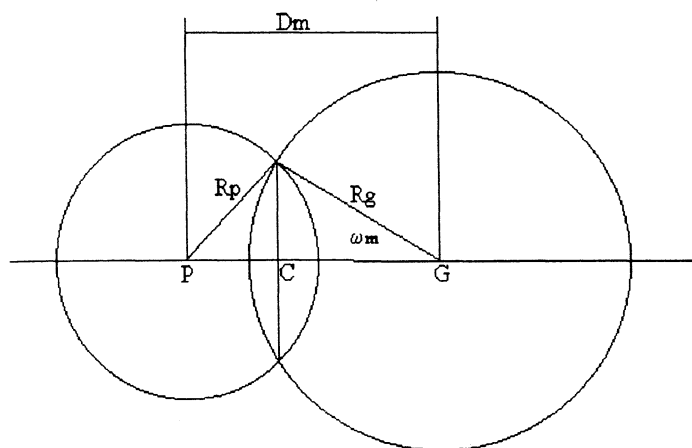


Figura 4: Esquema de Intersecção de esferas

Este processo é repetido para todas as esferas até o preenchimento total da superfície de exclusão.

O próximo passo é calcular a distância entre o centro de um triângulo qualquer e o centro de cada esfera à qual este triângulo não pertence. Se esta distância for menor ou igual ao raio desta esfera, o triângulo será descartado, significando que esse pertence à região de intersecção entre duas esferas. Os triângulos remanescentes comporão a superfície da cavidade, e para cada um desses, seu centro é calculado e gera-se um vetor normal à superfície neste ponto. A carga superficial aparente (ASC) será então atribuída a este vetor normal.

As Figuras 5, 6 e 7 mostram representações gráficas de cavidades moleculares geradas sobre uma molécula exemplo. Pode-se ver a tessera (malha) gerada sobre a superfície onde as cargas superficiais aparentes serão atribuídas e uma representação colorida das regiões com diferentes densidades de carga. Pode-se inferir, com base nestas figuras, a importância de uma boa descrição de uma cavidade: uma boa cavidade deverá conter “toda”<sup>‡</sup> a superfície de densidade eletrônica da molécula sem que “sobrem” regiões para fora da cavidade causando o que pode ser chamado de “cauda de carga” (ver seção 4.3.4), levando a estimativas grosseiras do  $\Delta G_{EI}$ , bem como da energia de cavitação  $\Delta G_{Cav}$  que depende fortemente da superfície das esferas geradas na cavidade.

É importante ressaltar que o número de cargas aparentes na superfície pode ser definido, permitindo que se controle a precisão com que as cargas aparentes representarão o MEP.

---

<sup>‡</sup> Obviamente, isto é impossível na prática, pois sabe-se que a densidade eletrônica da molécula se estende ao infinito, tendendo a zero

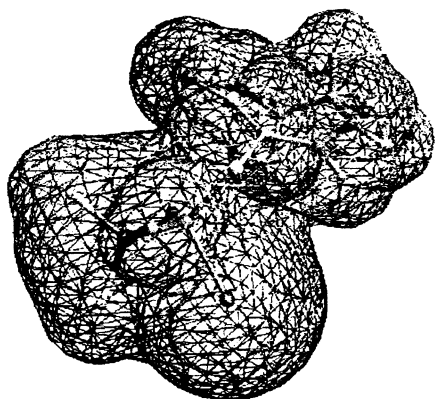


Figura 5: Tessera formada após a divisão da superfície em triângulos.

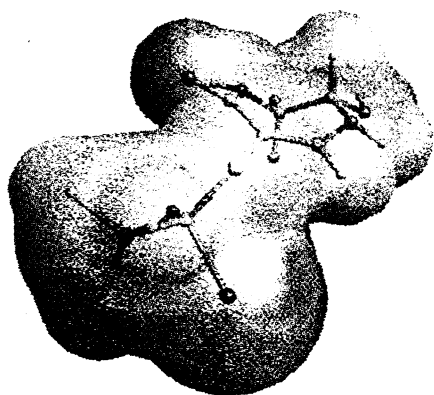


Figura 6: Representação gráfica de uma cavidade molecular translúcida com uma molécula no seu interior.

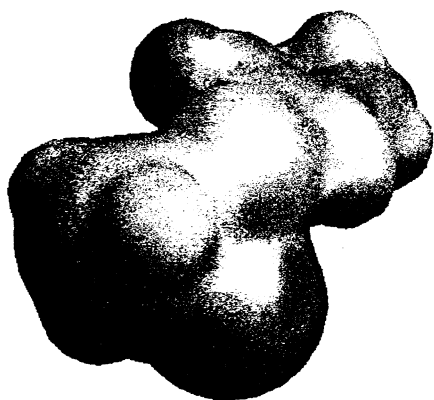


Figura 7: Cavidade molecular com as cores representando a variação de densidade eletrônica na superfície onde estão as cargas superficiais aparentes.

---

## 2.3 A energia de cavitação

O termo de cavitação, o qual é a energia necessária para criar uma região de exclusão do volume do soluto dentro do solvente, é calculado conforme a SPT (*Scaled Particle Theory*), segundo a formulação proposta por Pierotti<sup>[54]</sup>. Em essência, a SPT provê uma maneira de calcular o trabalho para criar uma cavidade esférica de raio  $R_S$  ao redor de um soluto também esférico em uma posição  $R_0$ . A SPT leva à seguinte fórmula:

$$\Delta G_{\text{Cav}} = K_0 + K_1 R_{\text{MS}} + K_2 R_{\text{MS}}^2 + K_3 R_{\text{MS}}^3 \quad (10)$$

Onde:

$$K_0 = RT \left[ -\ln(1-y) + \frac{9}{2} \left( \frac{y}{1-y} \right)^2 \right] - \frac{4\pi R_S^3 P}{3}$$

$$K_1 = -\frac{3RT}{R_S} \left[ -\ln(1-y) + \frac{9}{2} \left( \frac{y}{1-y} \right)^2 \right] + 4\pi R_S^2 P$$

$$K_2 = \frac{3RT}{R_S^2} \left[ \frac{y}{1-y} + \frac{3}{2} \left( \frac{y}{1-y} \right)^2 \right] - 4\pi R_S P$$

$$K_3 = \frac{4\pi P}{3}$$

$$y = \frac{4\pi R_S^3 n_S}{3}$$

$n_S$  é a densidade numeral (número de moléculas / volume)  
 $R_S$  é o raio do solvente  
 $R$  é a constante dos gases ideais  
 $P$  (1 atm) e  $T$  são respectivamente pressão e temperatura  
 $R_{MS} = R_M$ (raio do soluto) +  $R_S$ (raio do solvente)

A expressão acima é válida somente para solutos esféricos, mas foi modificada por Claverie<sup>[55]</sup> para solutos de forma não esférica, chamada atualmente de Claverie-Pierotti, ou simplesmente C-SPT (*Claverie-Scaled Particle Theory*):

$$\Delta G_{CAV} = \sum_i^{\text{Esferas}} \frac{A_i}{4\pi R_i^2} \Delta G_{CAV}(R_i) \quad (11)$$

onde  $A_i$  é a área de cada esfera gerada pelo algoritmo GEPOL e  $R_i$  é o raio da esfera.

A equação (11) é utilizada neste trabalho.

## 2.4 O termo de Van der Waals da energia livre

Os termos de Van der Waals podem ser separados em um termo de dispersão (flutuações de densidade eletrônica) e um termo de repulsão. Estes termos podem ser considerados como termos estéricos da energia livre de solvatação. A principal metodologia de cálculo para estes termos é considerá-los como um termo único (termo de Van der Waals), isto é,  $\Delta G_{VDW} = \Delta G_{Disp-Rep}$  e calculá-los utilizando potencial aos pares. Não existindo uma metodologia quântica para estes cálculos, estes termos são calculados de maneira clássica utilizando-se o potencial de Lennard-Jones<sup>[2]</sup> ( $r^{-6}$  para dispersão e  $r^{-12}$  para repulsão), ou o potencial de Buckingham<sup>[2]</sup> ( $r^{-6}$  para dispersão e  $\exp$  para repulsão, conhecido também como  $\exp(-6)$ ), com parâmetros otimizados para o solvente desejado, caso disponível.

Esta metodologia também é chamada de Enfoque Discretizado e é escrita em termos de potencial aos pares relacionados a átomos ou grupos de átomos do solvente (s) e do soluto (m):

$$\hat{V}_{Dis-Rep} = \sum_{m \in M} \sum_{s \in S} V_{ms}(r_{ms}) \Leftrightarrow V_{ms}(r_{ms}) = \sum_n \frac{d_{ms}^{(n)}}{r_{ms}^n} \quad (12)$$

os coeficientes de dispersão (n=6) e repulsão (n=12) são encontrados na literatura.<sup>[56,57]</sup>

No trabalho aqui apresentado, o termo  $c_{ms} \exp(-\gamma_{ms} r_{ms})$  é utilizado (potencial de Buckingham) como opção padrão do programa MOPAC93r2.



Assim como o termo de cavitação da energia livre, o termo de Van der Waals (dispersão-repulsão) não depende da distribuição de cargas do soluto. Esta contribuição à energia livre de solvatação depende unicamente da distribuição de átomos de solvente ao redor da cavidade, sendo que na aproximação isotrópica aqui considerada, esta distribuição é igual à densidade numeral do solvente  $\rho_{Solv}$ , tal que:

$$G^{VDW} = \rho_{Solv} \sum_{s \in S} \sum_{m \in M} \left( \sum_i^{tessera} a_i V_{ism}^{Dis(Rep)} \vec{r}_{mi} \cdot \hat{n}_i \right) \quad (13)$$

onde a soma em  $i$  é sobre toda a tessera na cavidade,  $r_{mi}$  é o vetor entre a tessera  $i$  e os átomos  $m$  e  $n_i$  é o vetor unitário normal à superfície da tessera  $i$ . Os termos  $V$  são:

$$V_{ism}^{Dis} = -\frac{1}{3} \frac{d_{ms}}{r_{ms}^6} \quad (14)$$

$$V_{ism}^{Rep} = c_{ms} \exp(-\gamma_{ms} r_{mi}) \left[ \frac{1}{\gamma_{ms} r_{ms}} + \frac{2}{(\gamma_{ms} r_{ms})^2} + \frac{2}{(\gamma_{ms} r_{ms})^3} \right] \quad (15)$$

Desde que os parâmetros semiempíricos envolvidos nos operadores  $V$  são definidos em termos das distâncias entre soluto e solvente, os termos de Van der Waals são melhor calculados usando a superfície acessível ao solvente, ao invés da superfície de exclusão de solvente.

Floris *et al*<sup>[56,57]</sup> encontraram, para um conjunto de moléculas estudadas, uma relação linear entre a superfície acessível ao solvente e o termo de Van der Waals da

energia livre (para o caso de hidrocarbonetos:  $\Delta G_{VDW} = -0,03208 - 0,0767S_M$ , com coeficiente de correlação  $R=0,9959$ ), mostrando que a superfície da cavidade é uma boa preditora da energia de Van der Waals, assim, os termos de Van der Waals são calculados usando a seguinte equação:

$$\Delta G_{VDW} = \sum_i \xi_i S_i \quad (16)$$

onde  $S_i$  é a área de superfície do átomo  $i$ , e  $\xi_i$  é o parâmetro otimizado, chamado de parâmetro de energia livre de Van der Waals<sup>[56,57]</sup>, para os átomos distintos.

Especial atenção deve ser dada ao fato de que o termo de Van der Waals é fortemente dependente da parametrização utilizada. Os parâmetros aqui utilizados são para água como solvente e encontrados como opção padrão no programa MOPAC93r2.

## 2.5 A energia livre de solvatação (Termo Eletrostático)

A energia livre de solvatação tem aspecto central neste trabalho e pretende-se aqui provar que esta pode ser definida como “a metade da interação eletrostática entre a distribuição do soluto e o dielétrico polarizável”.

A energia livre de Helmholtz tem um significado a mais do que somente a medida da espontaneidade de um processo. Ela também significa o trabalho máximo que um sistema pode executar sob condições isotérmicas:<sup>[47]</sup>

$$\Delta A = w_{\text{Max}} \quad (17)$$

A energia livre também pode ser chamada de função trabalho (“A” vem da palavra alemã *Arbeit*, que significa trabalho). Primeiro, provamos que um sistema executa o trabalho máximo, quando este é reversível. Seja portanto a desigualdade de Clausius  $dS \geq dq/T$  e a Primeira Lei da Termodinâmica  $dU = dq + dw$ , então:

$$dw = dU - TdS \quad (18)$$

onde esta é a máxima energia que pode ser obtida do sistema na forma de trabalho.

Em temperatura constante,  $dA = dU - TdS$ , portanto,  $dw_{\text{Max}} = dA$ . Seja então o processo de carregar uma superfície com uma distribuição de cargas; define-se da eletrostática clássica<sup>[58]</sup> que o trabalho necessário para carregar uma superfície é:

$$w = \frac{1}{8\pi} \int (E \cdot D) dr \quad \text{onde: } E \text{ é o campo elétrico} \quad (19)$$

D é o deslocamento elétrico

De acordo com a Primeira Lei da Termodinâmica, a quantidade de trabalho  $\Delta w$  está relacionada com a mudança de energia interna do sistema e à troca de calor com o ambiente pela equação  $\Delta U = \Delta q + \Delta w$ . Especialmente quando dielétricos estão envolvidos, considera-se que o sistema esteja com volume e temperatura constantes e neste caso, o trabalho é reversível; assim, o trabalho  $\Delta w$  é igual ao acréscimo de energia livre  $A$  do sistema, conforme a equação (17).

Obviamente, a mudança de entropia pode ser positiva ou negativa. No caso de superfícies sendo carregadas, existe um aumento na ordem do sistema devido à organização das cargas elétricas na superfície quando um campo elétrico está presente, isto é, há uma diminuição de entropia. Pode-se provar que num processo reversível e isotérmico, a mudança de entropia está relacionada com a variação da constante dielétrica com a temperatura, como segue:<sup>[59]</sup>

$$\Delta S = \frac{1}{8\pi} \int E^2 \frac{d\varepsilon}{dT} dV \quad (20)$$

onde todas as mudanças de volume podem ser negligenciadas e a relação da eletrostática  $\mathbf{D} = \varepsilon \mathbf{E}$  torna-se válida. Também não é requerido que a constante dielétrica tenha o mesmo valor em todos os pontos do dielétrico.

Combinando as equações (17) e (19):

$$A = U - TS = \frac{1}{8\pi} \int E \cdot D dr \quad (21)$$

Sendo a diferença entre o trabalho para carregar uma superfície no vácuo e na presença de um solvente igual a:

$$w_0 \text{ quando } \varepsilon = 1$$

$$w_1 \text{ quando } \varepsilon = \varepsilon$$

então  $\Delta A = w_1 - w_0$ , e combinado com a equação (21), temos:

$$\Delta A = \frac{1}{8\pi} \int E \cdot D dr - \frac{1}{8\pi} \int E^0 \cdot D^0 dr = \Delta U - T\Delta S \quad (22)$$

Neste texto, todos os termos com o sobrescrito “0” referem-se ao termo calculado no vácuo.

Na eletrostática clássica, o campo elétrico é definido como:

$$E = -\nabla V - \frac{\partial P}{\partial t} \quad (23)$$

onde  $V$  é o potencial elétrico,  $t$  é o tempo, e  $P$  é um potencial escalar qualquer que neste caso é nulo, portanto.  $E = -\nabla V$ . Então  $E = -\nabla V$  e  $E^0 = -\nabla V^0$ , assim:

$$\begin{aligned} \Delta A &= \frac{1}{8\pi} \int -\nabla V \cdot D dr + \frac{1}{8\pi} \int \nabla V^0 \cdot D^0 dr = \\ &= \frac{1}{8\pi} \int [ -\nabla(V \cdot D) + V(\nabla D) ] dr + \frac{1}{8\pi} \int [ \nabla(V^0 \cdot D^0) - V^0(\nabla D^0) ] dr \end{aligned} \quad (24)$$

usando a Primeira lei de Maxwell (Lei de Gauss) na matéria:

$$\nabla \cdot D = 4\pi\rho^0 = \nabla \cdot D^0 \quad (25)$$

onde  $\rho$  é a densidade de carga, significando que a distribuição de cargas do soluto não é afetada na presença de um dielétrico, então:

$$\begin{aligned} \Delta A &= \frac{1}{8\pi} \int [ -\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0) - V^0 4\pi\rho^0 + V 4\pi\rho^0 ] dr = \\ &= \frac{1}{8\pi} \int [ -\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0) ] dr + \frac{1}{2} \int [ \rho^0 (V - V^0) ] dr \end{aligned} \quad (26)$$

onde pode-se provar que a primeira integral da equação acima é nula:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{8\pi} \int [ -\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0) ] dr = \\ & = \int_{\tau_1} [ -\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0) ] dr + \int_{\tau_2} [ -\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0) ] dr \end{aligned} \quad (27)$$

onde  $\tau_1$  = cavidade e  $\tau_2$  = espaço complementar. Usando o teorema da divergência:

$$\int_V (\nabla \cdot P) d\tau = \oint_S P \cdot da \quad (28)$$

as integrais tornam-se:

$$\int_S (-Vn \cdot D + V^0 n \cdot D^0) dS + \int_S (-Vm \cdot D + V^0 m \cdot D^0) dS \quad (29)$$

onde  $n$  e  $m$  são vetores unitários normais à superfície;  $n$  aponta para dentro da cavidade e  $m$  para fora dessa. Como as componentes de  $\mathbf{D}$  são contínuas,  $n = -m$ , então:

$$Vn \cdot D = -Vm \cdot D \quad (30)$$

Provando que a integral (27) é nula.

Define-se então que  $V(\mathbf{r}) = V_\rho(\mathbf{r}) + V_\sigma(\mathbf{r})$

Onde:  $\mathbf{r}$  é o vetor que define as cargas na superfície

$\rho$  é a densidade nuclear

$\sigma$  é a densidade de distribuição eletrônica

$V^0(\mathbf{r}) = V_\rho(\mathbf{r})$  será então a distribuição eletrônica no vácuo, então:

$$V(\mathbf{r}) = V^0(\mathbf{r}) + V_\sigma(\mathbf{r}) \quad (31)$$

Obtém-se por fim que a energia livre é:

$$\Delta A = \frac{1}{2} \int V_\sigma(\mathbf{r}) \rho^0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (32)$$

A energia livre de Gibbs é definida como  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , então a relação entre a energia livre de Gibbs e a energia livre de Helmholtz é:

$$\Delta G = \Delta U - T\Delta S + P\Delta V = \Delta A + P\Delta V \quad (33)$$



O valor de  $\Delta G$  pode ser relacionado ao trabalho máximo que pode ser obtido de um processo espontâneo conduzido a pressão e a temperatura constantes. Seja a diferenciação de  $G = U - TS + PV$ :

$$dG = dU - TdS - SdT + PdV + VdP \quad (34)$$

$$e \quad dU = TdS + dw_{\text{Rev}} \quad (35)$$

Substituindo a equação (34) na equação (35) teremos:

$$dG = -SdT + VdP + dw_{\text{Rev}} + PdV \quad (36)$$

Como o trabalho termelástico PV é igual a  $-PdV$ , a quantidade  $dw_{\text{Rev}} + PdV$  é um trabalho diferente de um trabalho de expansão, que no caso estudado, é o trabalho para carregar eletricamente uma superfície. Podemos escrever então:

$$dG = -SdT + VdP + dw_{\text{El}} \quad (37)$$

onde  $dw_{\text{El}}$  representa o trabalho total excluindo o trabalho termelástico PV. Para um processo reversível a T e P constantes teremos:

$$\Delta G = w_{\text{El}} \quad (38)$$

Portanto:

$$\Delta G = w_{EI} = \frac{1}{2} \int V_{\sigma}(r) \rho^0(r) dr \quad (39)$$

Sendo a diferença entre as duas definições (Gibbs e Helmholtz) o trabalho de expansão  $P\Delta V$ , pode-se então considerar neste caso,  $\Delta G = \Delta A$ , pois o processo é conduzido sempre a volume constante. Daqui em diante, o termo “energia livre de Gibbs” será adotado juntamente com seu símbolo “ $\Delta G$ ” para facilitar a comparação entre os resultados calculados e os dados experimentais.

## 2.6 O hamiltoniano efetivo

O modelo aqui utilizado pode ser considerado um método de campo de reação auto-consistente que descreve o soluto em fase gasosa no nível mecânico-quântico pelo hamiltoniano  $H^0$ , e o efeito do solvente é introduzido por um operador de perturbação  $V_R$ . A equação de Schrödinger será:

$$(H^0 + V_R)\Psi = E\Psi \quad (40)$$

A adição de um operador ao hamiltoniano  $H^0$  gera um novo hamiltoniano que pode ser chamado de **efetivo**:  $(H^0 + V_R)$ . Pretende-se aqui provar que a adição deste operador perturbação é possível sem que haja perda da realidade física do fenômeno descrito.

Para uma molécula ou qualquer sistema bem definido como um sítio ativo de uma enzima, o soluto e o meio que o envolve são representados pelos hamiltonianos das partículas que o compõem (núcleos e elétrons), respectivamente  $H_s(r_s, R_s)$  e  $H_m(r_m, R_m)$ , e o operador de interação  $V_{sm} = V(r_s, r_m, R_s, R_m)$ , onde **m** é o soluto e **s** é o solvente. O termo  $V_{sm}$  é a interação entre todas as cargas no sistema e pode ser escrito com ajuda do operador densidade de carga  $\Omega$  como segue:

$$V_{sm} = \int \Omega_s(r) T(r - r') \Omega_m(r') dr dr' \quad (41)$$

onde  $T(r-r') = 1/|r-r'|$  é o *kernel* de Coulomb e o operador densidade de carga do soluto em unidades atômicas é definido como:

$$\Omega_m(r) = -\sum_i \delta(r - r^i) + \sum_{mi} Z_{mi} \delta(r - R_{mi}) \quad (42)$$

com uma expressão similar para o operador  $\Omega_s(r)$ . Nestas equações,  $r_i$  significa o vetor posição do  $i$ -ésimo elétron,  $R_{si}$  é o vetor posição do  $si$ -ésimo núcleo do solvente,  $Z_{si}$  é a correspondente carga nuclear,  $\delta(r)$  é a distribuição delta de Dirac e  $dr$  é o elemento de volume no espaço real.

O hamiltoniano eletrostático inicial  $H$  que descreve o sistema total de elétrons e núcleos será:

$$H = H_s(r_s, R_s) + H_m(r_m, R_m) + V(r_s, r_m, R_s, R_m) \quad (43)$$

A função de onda do sistema global  $\Psi(r_s, r_m; X)$  e sua energia  $E$  são obtidos pela resolução da equação de Schrödinger, onde  $X=(R_s, R_m)$ :

$$H|\Psi(r_s, r_m; X)\rangle = E|\Psi(r_s, r_m; X)\rangle \quad (44)$$

A dinâmica dos núcleos é dada pelo termo  $H(R_s, R_m)$  que na separação de Born-Openheimer é desconsiderada. Os elétrons provêm agora uma função de energia potencial para os movimentos nucleares e a energia potencial inter-sistemas  $V(R_s, R_m)$  é:

$$V(R_s, R_m) = \langle \Psi^*(r_s, r_m; X) | \int \Omega_s(r) T(r - r') \Omega_m(r') dr dr' | \Psi(r_s, r_m; X) \rangle \quad (45)$$

O problema reside no cálculo da função de onda do soluto na presença do meio que o envolve. Assumindo que as funções de onda do soluto e do meio que o envolve são conhecidas para um dado instante  $t$ , uma aproximação para a função de onda total pode ser escrita utilizando-se um operador antissimetrizador entre os elétrons do soluto e do meio que o envolve ( $A_{sm}$ ) como:  $\Psi(r_s, R_m, R_s) = A_{sm} \Psi_s(r_s, R_m, R_s) \Psi_m(r_m, R_m, R_s)$ , assim, o operador

hamiltoniano é simétrico com relação a permutação de quaisquer elétrons no sistema. O valor esperado de  $H$  nesta proposta pode ser escrito como:

$$\begin{aligned} \langle A_{sm} \Psi_s(T_s) \Psi_m(T_m) | H | A_{sm} \Psi_s(T_s) \Psi_m(T_m) \rangle = \\ \langle \Psi_s(T_s) \Psi_m(T_m) | H | A_{sm} \Psi_s(T_s) \Psi_m(T_m) \rangle \end{aligned} \quad (46)$$

onde  $T_s = (r_s, R_s, R_m)$  e  $T_m = (r_m, R_s, R_m)$ . A equação (46) é válida desde que  $H$  e  $A_{sm}$  comutem e  $A_{sm}A_{sm} = A_{sm}$ . Como o operador de antissimetrização pode ser tomado como a soma do operador identidade  $1$  e o operador de permutação  $P_{ms}$ , o termo de interação  $V_{sm}$  pode ser escrito como:

$$\begin{aligned} V_{sm} = \langle \Psi_s \Psi_m | \int \Omega_s(r) T(r-r') \Omega_m(r') dr dr' | \Psi_s \Psi_m \rangle + \\ \langle \Psi_s \Psi_m | \int \Omega_s(r) T(r-r') \Omega_m(r') dr dr' | P_{ms} \Psi_s \Psi_m \rangle \end{aligned} \quad (47)$$

o qual contém em seu primeiro termo a interação eletrostática entre os sistemas incluindo efeitos de indução, desde que as funções de onda para os sub-sistemas são obtidas como soluções de uma equação de Schrödinger efetiva onde ambas as partes estão interagindo. O segundo termo contém os efeitos de troca. Não são considerados nesta proposta os efeitos de correlação eletrônica nem transferência de carga inter-sistema.

A construção de um hamiltoniano efetivo implica na separabilidade da função de onda total em um produto antissimetrizado das funções de onda de cada sub-sistema. Com base nesta proposição, o produto de funções de onda toma a forma de um produto Hartree,

sendo então:  $\Psi \approx \Psi_s(r_s, R_s, R_m) \Psi_m(r_m, R_s, R_m)$ . Negligenciando a auto-energia do meio que envolve o soluto, o hamiltoniano efetivo toma a seguinte forma:

$$H_m(r_m; X) = H_m(r_m, R_m) + \int \Omega_s(r) \langle \Psi_s | T(r - r') \Omega_s(r') | \Psi_s \rangle \quad (48)$$

onde a densidade de carga do meio circundante pode ser escrito como:

$$\rho_s = \int \langle \Psi_s | \Omega_m(r') | \Psi_s \rangle \quad (49)$$

o hamiltoniano de interação agora descreve a interação entre a distribuição de cargas do soluto e o potencial eletrostático criado pelo meio que circunda o soluto para uma posição fixa X. Este potencial satisfaz a equação de Poisson:  $\nabla^2 V_m(r) = \rho_m(r)$ , e o hamiltoniano efetivo da equação (48) toma a seguinte forma:

$$H_m(r_m; X) = H_m(r_m, R_m) + \int \Omega_s(r) V_s(r, X) dr \quad (50)$$

Para cada configuração nuclear, a função de onda do soluto  $\Psi_s$  e a energia efetiva  $E_s(X)$  são obtidas pela resolução da equação de Schrödinger efetiva para o sistema.

Existem diversas maneiras de representar o solvente e introduzir seu efeito na equação de Schrödinger. Neste trabalho, o solvente é representado como um contínuo polarizável.

## 2.7 O modelo do Contínuo Polarizável

O Modelo do Contínuo Polarizável (PCM) é um método de campo de reação auto-consistente que descreve o soluto em fase gasosa no nível mecânico-quântico pelo hamiltoniano  $H^0$ , e o efeito do solvente é introduzido por um operador de perturbação  $V_R$ , portanto, pode ser classificado como um modelo de hamiltoniano efetivo. A equação de Schrödinger para o sistema é representada como a equação (40).

Foi utilizado o PCM<sup>[19-21]</sup> como implementado no programa MOPAC93r2.<sup>[60]</sup> Novas implementações do PCM já são disponíveis<sup>[61-73]</sup>. Detalhes da implementação podem ser encontrados na referência [74].

Primeiramente, o dielétrico, que será utilizado para descrever o solvente como um contínuo, é mantido constante e assume um dos dois valores:

$$\begin{aligned}\varepsilon(r) &= 1 & r \in V_{in} \\ \varepsilon(r) &= \varepsilon & r \in V_{out}\end{aligned}$$

$V_{in}$  e  $V_{out}$  são os volumes dentro e fora da cavidade, e  $V_{out}$  estende-se ao infinito em concordância com a definição do contínuo.

O PCM formula o problema eletrostático do contínuo com o método das Cargas de Superficiais Aparentes (ASC)<sup>[18,59]</sup> distribuídas na superfície da cavidade, como é descrito a seguir:

A distribuição de carga de  $\sigma(s)$  é induzida pela polarização do contínuo pela carga do soluto  $\rho(r)$ . Esta distribuição de carga gera o potencial de campo de reação que será introduzido na equação de Schrödinger pelo operador de perturbação  $V_R$ .

O operador de perturbação possui a seguinte forma:

$$V_R = \int_S \frac{\sigma(s)}{|r_0 - r|} dS \quad (51)$$

Essa distribuição de carga é integrada em toda a superfície, e  $|r_0 - r|$  é a distância entre o local da carga e o centro de cada átomo.

Como um somatório, o operador será:

$$V_R = \sum_{i=1}^M \frac{\sigma(s) S_i}{|r_0 - r|} = \sum_{i=1}^M \frac{q_i}{|r_0 - r|} \quad (52)$$

onde  $S_i$  é elemento de superfície,  $q_i$  é a carga do elemento  $S_i$ . O somatório é calculado sobre todos os  $M$  elementos  $S_i$ .

A densidade da carga é obtida pela equação de Laplace:

$$\sigma(s_i) = -\frac{\varepsilon - 1}{4\pi\varepsilon} \left( \frac{\partial V_i}{\partial n} \right)_n \quad (53)$$



$$V_t(\mathbf{r}) = V_\rho(\mathbf{r}) + V_\sigma(\mathbf{r}) \quad (54)$$

$V_T$  é o potencial eletrostático total, incluindo a distribuição do solvente  $V_\sigma$  e a distribuição do soluto  $V_\rho$  e  $n$  é a normal ao ponto onde a carga  $q$  é atribuída. O termo  $4\pi$  da equação (53) origina-se da derivação das equações da eletrostática no sistema cgs.

A energia livre de solvatação é calculada como segue:<sup>[41,59]</sup>

$$\Delta G_s = \Delta G_{EL} + \Delta G_{CAV} + \Delta G_{VDW} \quad (55)$$

O termo eletrostático da energia livre será:<sup>[21,50]</sup>

$$\Delta G_{EL} = \langle \psi | H | \psi \rangle - \langle \psi^0 | H^0 | \psi^0 \rangle - \frac{1}{2} \left( \langle \psi | V | \psi \rangle + \int \rho_{NUC} V_\sigma(S) dS \right) \quad (56)$$

O Potencial Eletrostático Molecular (MEP)<sup>[75,76]</sup> pode ser calculado de duas maneiras diferentes: NDDO (seção 3.3) ou aproximação *quasi-ab initio*. O primeiro mantém a ortogonalidade das funções de onda e usa o formalismo desenvolvido por Dewar<sup>[77]</sup> para calcular integrais de três centros, e a segunda para calcular o MEP no nível STO-4G após a deortogonalização das funções de onda.<sup>[78,79]</sup> Na seção 3.3 encontra-se como é feita a integração do modelo de solvatação no enfoque semiempírico.

### 3. Método

Conforme mostra o fluxograma da Figura 8, ao iniciar-se o cálculo de efeito de solvente, primeiramente é realizado um cálculo para geração de uma cavidade inicial (aqui chamada de *guess*), utilizando-se para isso o conjunto de raios de Van der Waals parametrizados de Bondi<sup>[28]</sup>. Neste passo realiza-se um cálculo SCF que tem como função a obtenção de um ponto inicial para as funções  $R(q)$ , isto é, são calculadas as cargas Mulliken do sistema. A seguir, inicia-se o cálculo dependente das funções  $R(q)$  com o cálculo do potencial eletrostático molecular, calculado pela subrotina CADIMA e a adição do operador de perturbação calculado pela subrotina LDIMA à matriz de Fock. Com a perturbação inserida na matriz de Fock, é realizado um cálculo de energia análogo ao 1SCF padrão do MOPAC, para que se obtenha um conjunto de cargas Mulliken dependentes dos raios calculados no passo anterior e nova geração de cavidade. Este processo é repetido até a convergência.

Normalmente são necessários 4 ciclos para o cálculo iterativo do potencial eletrostático molecular. Adiciona-se aqui mais uma dependência dentro deste processo pela inclusão da subrotina RADII, tornando a convergência do processo um pouco mais lenta, visto que a cavidade deixa de ser constante, mas variando a cada ciclo. O processo de cálculo da energia livre de solvatação dos sistemas aqui descritos convergem normalmente em 6 ciclos com um aumento de tempo de CPU de cerca de 150 vezes em média, e sem aumento notável de memória requerida para o cálculo. Sistemas como a piridina convergem num cálculo de energia (1SCF) em cerca de 1 segundo de CPU em um PENTIUM (166 MHz, 96 Mram, Win95), e passam a convergir em 180 segundos no mesmo computador. Devido ao

fato de nenhum sistema aqui utilizado para teste ter excedido 3 minutos de CPU, pode-se afirmar que esse aumento de 150 vezes é perfeitamente aceitável.

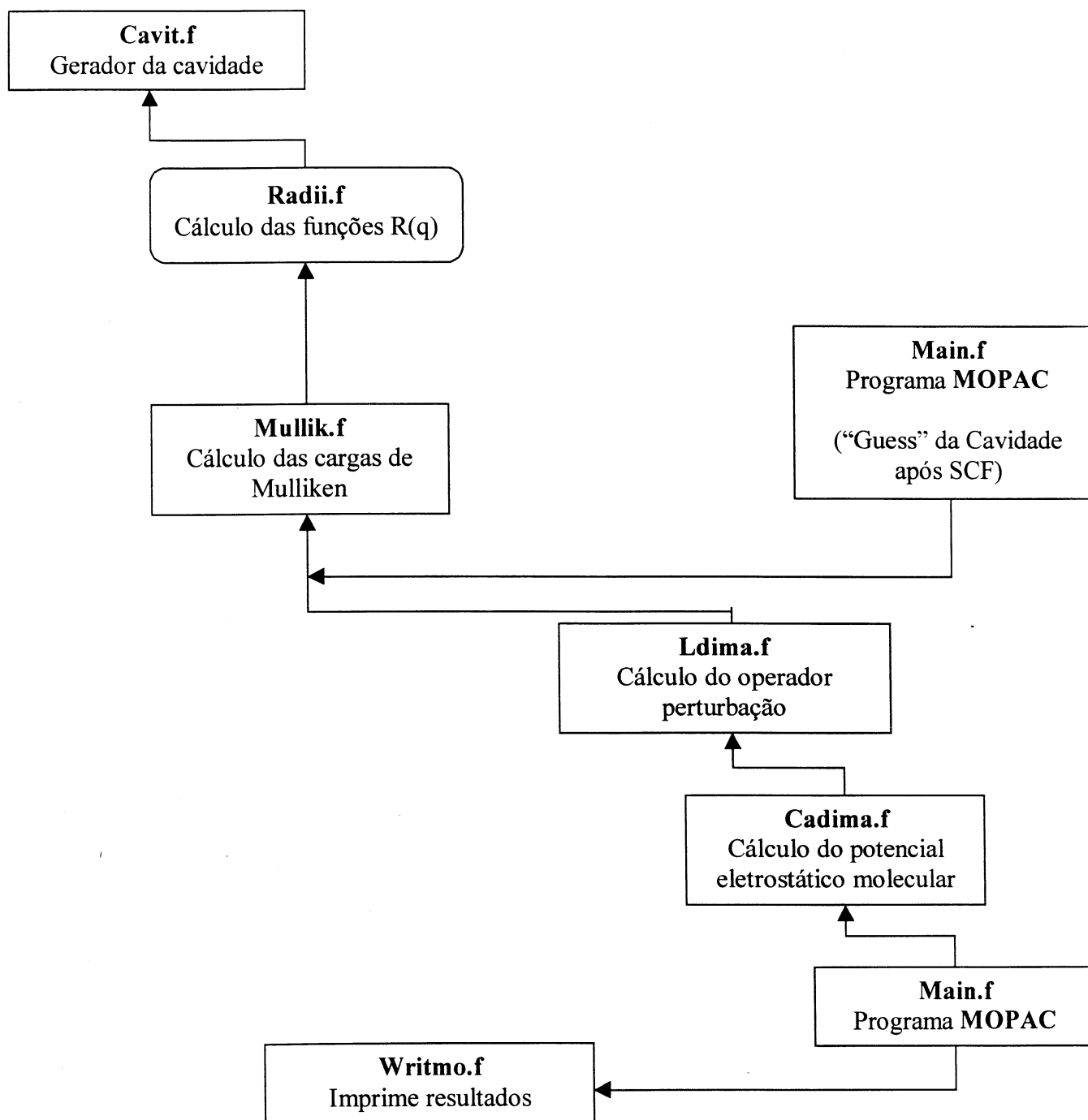


Figura 8: Fluxograma de chamadas às subrotinas (Callers Graph).

Como teste de tempo de CPU, foi utilizada uma molécula de tamanho típico das estudadas em química orgânica (um benzotiazol) com fórmula molecular  $C_{13}H_9NOS$ , cujo tempo de CPU no computador acima citado foi de 6 minutos e 21 segundos para um cálculo de energia no estado fundamental da estrutura pré-otimizada com GNORM=.01 e PRECISE no programa MOPAC93r2, utilizando-se o método AM1.

### 3.1 Modelo de raios atômicos dependentes da carga atômica

Primeiramente, escolhemos um conjunto de moléculas neutras com diversos grupos funcionais representando os átomos H, C, N, O, F, S, Cl, Br e I, nos quais a energia livre experimental de solvatação está disponível na bibliografia.<sup>[80-83]</sup> Essas moléculas são mostradas na Tabela II. Em todos os casos (tanto do conjunto padrão como no conjunto teste) foram utilizadas as conformações de menor energia encontradas em otimizações geométricas em fase gasosa, salvo casos especificados no texto.

Z-1,2-Dicloroetano	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ClBr	1-Clorohexano	Hexacloroetano
3-Clorotolueno	1,2-Diclorobenzeno	Tioanisol	CF <sub>3</sub> CHClBr
Cloreto de Etila	Diisopropilamina	Fluorobenzeno	CCl <sub>2</sub> FCClF <sub>2</sub>
Fluoreto de Alila	1-Bromopentano	Brometo de Benzila	Bromofenol
Dibromoetano	Brometo de Alila	Benzonitrila	Iodoetano
Iodometano	Iodobenzeno	Diiodometano	Anilina
Iodeto de Alila	1-Iodopentano	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Tiofeno
Propano tiol	Butano tiol	Diisopropil sulfeto	2-Metil-tiofeno
Propanona	Acetato de Metila	Piridina	Fenol
Tolueno	E-2-Penteno	Ciclopropano	Butanal
Acetato de Etila	Naftaleno	Benzaldeído	Butanonitrila
Ciclopentano	Propeno	Xileno	Formiato de Metila

Tabela II: Moléculas usadas para Parametrização

O segundo passo é a otimização da geometria em fase gasosa usando MNDO/PM3<sup>[84]</sup> e AM1.<sup>[85]</sup> Trabalhamos com o PCM padrão sem derivadas analíticas (chamado PCM-ITER), assim, as moléculas não foram otimizadas em fase condensada. O

erro devido à utilização da geometria em fase gasosa fixa não é substancial.<sup>[86,87,99]</sup> O terceiro passo é calcular a seguinte função erro:

$$erro = \sum_i \left\{ \left( \Delta G_{solv(Exp)} \right) - \left( \Delta G_{solv(Theo)} \right) \right\}^2 \quad (57)$$

Os resultados obtidos com ortogonalização (NDDO) foram mais próximos à energia livre experimental. Este perfil foi apontado por Cramer e Thrular<sup>[83]</sup> e Luque e Orozco.<sup>[30,42,86,87]</sup> Os resultados aqui apresentados foram calculados na aproximação NDDO.

A função erro foi minimizada por um algoritmo de *simulated annealing*<sup>[88,89]</sup> acoplado ao método quadraticamente convergente de Powell.<sup>[90]</sup> Cálculos sucessivos foram executados para gerar novos raios até a convergência da função erro. Os otimizados de cada átomo em diferentes ambientes químicos foram usados para obter as funções R(q) após várias regressões. A regressão polinomial de grau 3 foi escolhida devido ao coeficiente de correlação de Pearson mais próximo a 1,0, e ao pequeno erro RMS. As Figuras 10 e 11 mostram as regressões. As funções R(q) foram inseridas em uma subrotina no programa MOPAC93r2, onde os cálculos foram efetuados usando cargas Mulliken, e as funções R(q) são usadas para prover os raios para o algoritmo GEPOL. O conjunto de moléculas apresentado na Tabela II foi usado para testar as funções. O método AM1 apresenta a correlação de 0,970, e MNDO/PM3 apresenta a correlação de 0,934.

A análise populacional Mulliken foi escolhida devido à disponibilidade no programa MOPAC93r2, e a velocidade de cálculo, o que é útil para estudar moléculas

grandes. A opção de cargas derivadas do Potencial Eletrostático Molecular foi levada em consideração e será assunto de uma discussão posterior. A energia livre de cavitação foi calculada usando o método SPT de Pierotti. Uma cavidade menor deve ser usada para hidrogênios polares(ácidos),<sup>[30,42,86,87]</sup> então, foi obtida uma função  $R(q)$  para este tipo de hidrogênio.

Para a caracterização de quais hidrogênios devem ser considerados ácidos, optou-se por não realizar uma pesquisa de qual átomo está ligado a cada hidrogênio. Métodos que tratam os átomos de hidrogênio desta maneira simplesmente consideram todos os hidrogênios ligados a carbonos como não ácidos. Ao invés disso, optou-se por analisar a carga de cada hidrogênio em cada uma das iterações no cálculo do efeito de solvente. Analisando os resultados, observou-se que hidrogênios com caráter ácido tem cargas atômicas superiores a 0,15 u.a., o que levou a utilizar-se este valor com limite entre os dois tipos de hidrogênios. Esta metodologia permite, por exemplo, considerar como sendo ácido qualquer hidrogênio ligado a átomos de carbono submetidos ao efeito indutivo de carbonilas, como é o caso de hidrogênios na posição  $\alpha$  com relação a uma carbonila.

## 3.2 Minimização da função erro

Conhecendo-se a expressão analítica de uma função  $f(x)$  no intervalo de  $-\infty$  até  $+\infty$ , a determinação de seus máximos ou mínimos locais pode ser diretamente obtida através do cálculo dos pontos, para o quais as derivadas primeiras são nulas, com a posterior análise dos termos da matriz Hessiana a fim de selecionar os máximos e mínimos da função  $f(x)$ . Infelizmente, a generalidade dos problemas reais não é formulável nestes termos, pois normalmente não dispomos de uma função analítica correspondente ao problema estudado, levando-nos então a ter que optar por métodos numéricos de obtenção destes extremos da função.

Diversos métodos de minimização de funções<sup>[90,91]</sup> foram testados sistematicamente, dentre os quais, Nelder-Mead (Simplex), DFP (Davidon-Fletcher-Powell), Powell, BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) e Steepest-Descent. Todos encontrados na referência<sup>[90]</sup>. O método Steepest-Descent não apresentou boa concordância com a simetria de determinadas moléculas, devido à necessidade de implementar vários processos de manutenção de simetria quase que específicos para cada molécula, levando este algoritmo a ser descartado. Os métodos que utilizam derivadas como BFGS e DFP não apresentaram boa eficiência, mostrando normalmente comportamento oscilatório sem nunca chegar à convergência. Isto se deve provavelmente ao perfil plano das funções aqui estudadas, tornando difícil a pesquisa de um mínimo por meio de gradientes. Optou-se então pela utilização de métodos sem cálculo de derivadas, e, dentre esses, os mais utilizados são sem dúvida nenhuma os métodos de Powell e o método Nelder-Mead, mais conhecido como



Simplex. Ambos apresentaram uma razoável diminuição do comportamento oscilatório, sendo que o método com convergência mais rápida foi o método de Powell que foi escolhido para este trabalho. Porém, para a maioria das moléculas, a convergência ainda permanecia lenta e dependia muito das condições iniciais de pesquisa, como os vetores iniciais (unitários) e raios de Van der Waals. Provavelmente estes problemas devem estar relacionados com uma grande quantidade de mínimos locais na superfície de pesquisa. Para resolver este problema de localização lenta e forte dependência de condições iniciais, optou-se pela implementação de um algoritmo de *simulated annealing* (seção 4.2.2) acoplado ao método de Powell. Esse algoritmo introduz uma flutuação “térmica” na pesquisa dos mínimos fazendo com que o algoritmo de Powell teoricamente ache o mínimo global. A palavra teoricamente foi usada porque não é possível provar que o mínimo achado seja exatamente o mínimo global, visto que não é conhecida a expressão analítica para a função a ser minimizada. A única maneira seria variar novamente as condições iniciais de pesquisa para testar se existe outro mínimo abaixo do suposto mínimo global achado anteriormente. Mesmo assim, este algoritmo mostrou-se eficiente e rápido.

### 3.2.1 Método quadraticamente convergente de Powell

O método quadraticamente convergente de Powell<sup>[90]</sup> baseia-se nos seguintes passos:

1. Pesquisa univariável a partir de uma posição inicial  $X_0$  ao longo de  $N$  direções linearmente independentes  $\{e_1, \dots, e_N\}$ , pré-fixadas a fim de determinar  $X_1$ . Este procedimento é feito pela subrotina LINMIN.
2. Definição de um vetor de pesquisa  $d_1$  através de  $(X_1 - X_0)$ , e repetição do passo anterior substituindo  $e_1$  por  $d_1$ .
3. Definição de  $d_2$  através de  $(X_2 - X_1)$ , e repetição do passo 1 substituindo  $e_2$  por  $d_2$ , e assim sucessivamente, até a substituição completa das  $N$  direções iniciais por  $\{d_1, \dots, d_N\}$ , sendo estas conjugadas às quádricas que se estuda.

Convém notar que a garantia de determinação do mínimo em  $N$  iterações, desde que se utilizem direções conjugadas, implica neste método  $N^2$  pesquisas univariáveis, e a determinação de cada direção conjugada exige  $N$  minimizações.

Note-se também que, segundo o método de Powell, as direções de pesquisa adotadas na iteração de  $X_K$  para  $X_{K+1}$ , deverão ser linearmente independentes, e a direção introduzida em cada iteração é uma combinação linear de todas as adotadas na iteração anterior à primeira das quais é desprezada na iteração de  $X_K$  para  $X_{K+1}$ . Todavia, se o coeficiente de ponderação em relação à essa primeira for desprezável (ou seja, a minimização segundo essa direção quase não desloque o ponto  $X$ ), então corre-se o risco de

deixar de verificar a condição de independência linear, acarretando o possível fracasso do método. É habitual utilizar alterações que evitem esse inconveniente, designadamente a reinicialização das direções de pesquisa após um certo número de iterações.

De acordo com diversas comparações sistemáticas, o método de Powell foi o mais eficiente método de minimização de funções testados neste trabalho. Mesmo os métodos *quasi-Newton*, que utilizam gradientes para localizar o mínimo de funções, não apresentaram velocidade de convergência comparável, sendo que muitas vezes apresentavam um caráter oscilatório sem atingir convergência, comportamento que não se apresentou na combinação entre o *simulated annealing* e o método de Powell.

### 3.2.2 Método de *simulated annealing*

O método de *simulated annealing* é uma técnica que teoricamente permite encontrar o extremo global de uma função. No processo aqui apresentado, esse extremo é o mínimo de uma função erro, isto é, zero. Na maioria das vezes, as funções a serem minimizadas contêm muitos mínimos locais ou são muito planas, tornando a localização do mínimo absoluto difícil por meio de métodos clássicos de minimização como os de gradiente.

O cerne do método de *simulated annealing* é uma analogia com a termodinâmica, especialmente com processos de solidificação, esfriamento e cristalização: para altas temperaturas, as moléculas se movem com grande energia translacional; o contrário é verdade para baixas temperaturas. Tendendo à cristalização, tende-se a um mínimo de energia. Contudo, a analogia não é perfeita. Nos algoritmos de minimização, desejamos convergência rápida; na cristalização não. Existe uma solução: a distribuição de probabilidades de Boltzmann:

$$\text{Prob}(E) \cong \exp\left(\frac{E_2 - E_1}{kT}\right) \quad (59)$$

onde  $E_2$  é a energia no passo atual, e  $E_1$  é a energia no passo anterior e a diferença entre dois passos corresponde a uma configuração também diferente,  $k$  é a constante de Boltzmann e  $T$  é a temperatura.

$$\text{Se: } E_2 < E_1 \Rightarrow p=1$$

$$\text{Se: } E_2 > E_1 \Rightarrow p=\exp((E_2-E_1)/kT)$$

Este procedimento é conhecido como Algoritmo de Metropolis.<sup>[92]</sup>

Para controlar o algoritmo de Metropolis, deve-se utilizar uma temperatura de controle T. Esse parâmetro de controle é análogo ao efeito da temperatura no processo de cristalização (ou solidificação), mas não pode ser entendida como tal, assim como  $E_1$  e  $E_2$  relatadas acima não devem ser confundidas com as energias do sistema aqui considerado. Tratamos aqui somente da minimização de uma função matemática sem significado termodinâmico. À medida que prossegue a minimização, este parâmetro T deverá decrescer fazendo com que o intervalo entre dois pontos consecutivos na pesquisa do mínimo global diminua. Também é utilizado um gerador de números randômicos para mudar o passo de minimização de  $x$  para  $x+\Delta x$ . São determinados então quais pontos no espaço N-dimensional são “melhores” e quais são “piores”. Por meio do algoritmo de Metropolis, estes pontos serão aceitos ou não, e os pontos aceitos são tratados de acordo com o algoritmo de minimização de funções N-dimensionais de Powell. É feita uma pesquisa univariável a partir de cada ponto fornecido ( $x_0$ ) pelo *simulated annealing* ao longo de N direções linearmente independentes  $\{e_1 \dots e_n\}$ , a fim de determinar um novo ponto mais próximo do mínimo da função ( $x_1$ ). Define-se vetores gerados por  $x_1-x_0$  e substitui-se  $e_1$  pelo vetor obtido, repetindo-se o processo até a convergência. Entre cada passo de minimização, o algoritmo de *simulated annealing* gera uma “flutuação térmica” para cada novo ponto a ser utilizado pelo algoritmo de Powell.

### 3.2.3 Algoritmo utilizado para a minimização

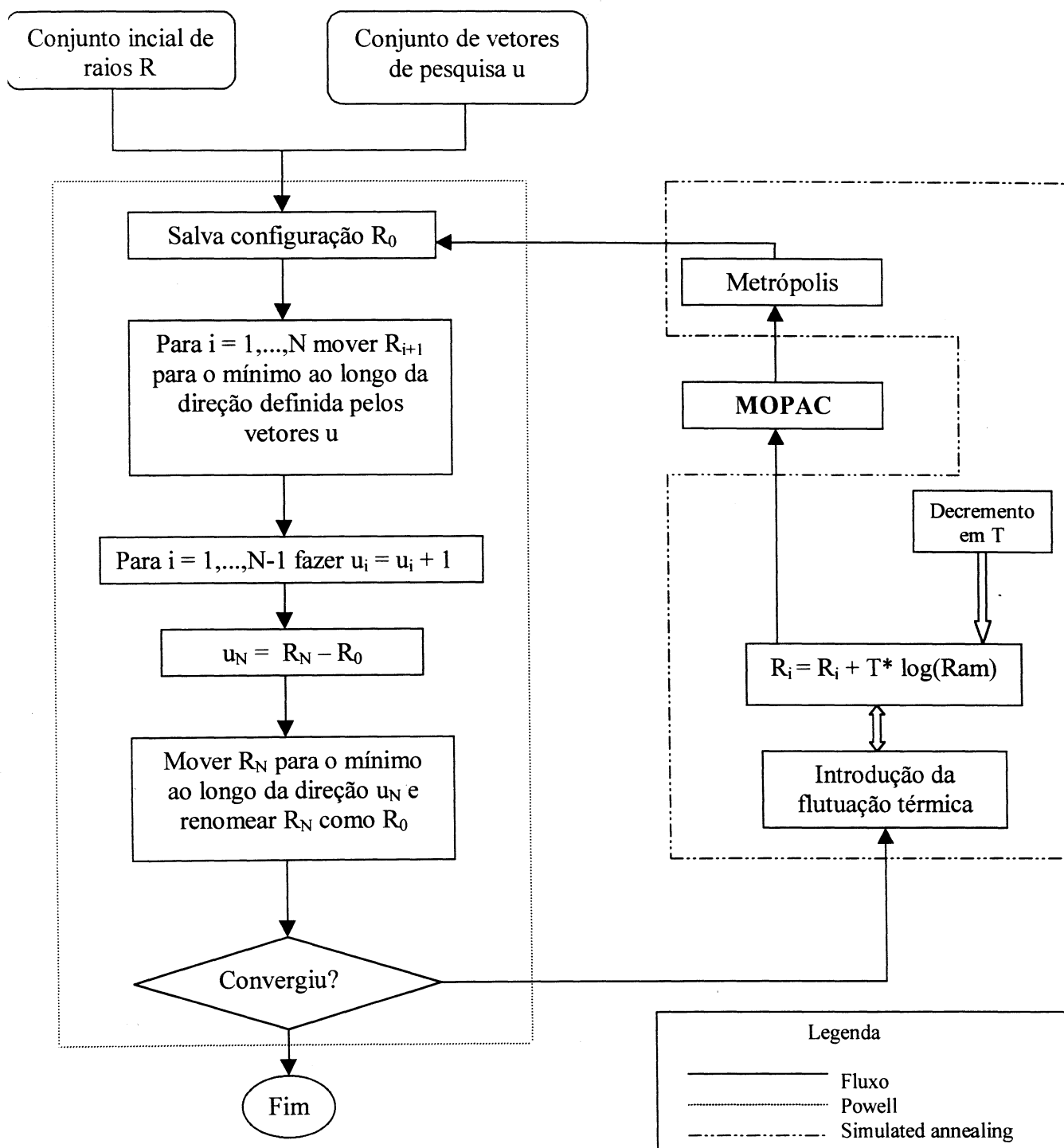


Figura 9: Fluxograma para minimização das funções erro

Após escolhidos os algoritmos para minimização de funções, o próximo passo foi renomear o código fonte PROGRAM MOPAC93 para SUBROUTINE MOPAC93, permitindo que o programa MOPAC fosse chamado por um programa escrito com a finalidade de minimizar as funções erro. O programa escrito parte de um conjunto inicial de raios atômicos (raios de Van der Waals como encontrados nas referências<sup>[28,29]</sup>) e um conjunto de vetores de pesquisa. Optou-se por utilizar um conjunto de vetores unitários (1,1,1). O próximo passo é um cálculo de energia 1SCF com o programa MOPAC93, para a obtenção das cargas Mulliken dos átomos na molécula estudada, bem como a energia livre de solvatação inicial, processo que é análogo ao *guess* feito em cálculos *ab initio*. Passa-se então para a subrotina POWELL, que determina um novo conjunto de raios atômicos que são submetidos a um teste de convergência, isto é, testa-se o quanto a função erro está próxima de zero, e caso o teste não seja satisfeito, será introduzida uma flutuação neste conjunto de raios determinados por POWELL pela subrotina ANNEAL (*simulated annealing*). Posteriormente, inicia-se um novo cálculo de energia utilizando o MOPAC93 com estes novos raios calculados, gerando então um novo conjunto de cargas Mulliken e energia livre de solvatação relacionados com estes raios. Testa-se então se essa “configuração” (cargas, raios e energia livre de solvatação) diminui o erro quadrático  $(\Delta G_{\text{Exp}} - \Delta G_{\text{Teo}})^2$ , e caso diminua, essa “configuração” é aceita, caso contrário, segue-se com o cálculo iterativo procurando nova configuração.

Para cada configuração aceita, são gravados os raios atômicos e cargas atômicas para posterior análise da convergência do sistema, e a configuração final é gravada para que ao final do processo de minimização da função erro para cada molécula do conjunto padrão, possa-se ter um grande conjunto de pares ordenados (R X q) para cada átomo, com

a finalidade de serem utilizadas nas regressões que irão descrever o comportamento dos raios atômicos em função das cargas atômicas, isto é, as funções  $R(q)$ .



### 3.3 Introdução do efeito de solvente no enfoque semiempírico

Os métodos semiempíricos AM1 e MNDO/PM3 são baseados na aproximação NDDO. Dentro deste enfoque, a matriz de Fock toma a seguinte forma:

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} + \sum_{\nu \in A} P_{\nu\nu} \left[ (\mu\mu|\nu\nu) - \frac{1}{2}(\mu\nu|\mu\nu) \right] + \sum_B \sum_{\sigma \in B} \sum_{\lambda \in B} P_{\sigma\lambda} [(\mu\mu|\sigma\lambda)] \quad (70)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} [3(\mu\nu|\mu\nu) - (\mu\nu|\nu\nu)] + \sum_B \sum_{\sigma \in B} \sum_{\lambda \in B} P_{\sigma\lambda} [(\mu\nu|\sigma\lambda)] \quad (71)$$

$$F_{\mu\sigma} = H_{\mu\sigma} - \frac{1}{2} \sum_{\nu \in A} \sum_{\lambda \in B} P_{\nu\lambda} (\mu\nu|\sigma\lambda) \quad (72)$$

Nas equações acima, os índices  $(\mu, \nu)$  e  $(\sigma, \lambda)$  denotam orbitais atômicos centrados nos átomos A e B respectivamente.  $P_{\mu\nu}$  e  $H_{\mu\nu}$  correspondem ao elemento da matriz densidade e o hamiltoniano do “core”. As seguintes equações descrevem este hamiltoniano:

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_{B \neq A} V_{\mu\mu, B} = U_{\mu\mu} + \sum_{B \neq A} -Z_B^{CORE} (\mu\mu|S_B S_B) \quad (73)$$

$$H_{\mu\nu} = \sum_{B \neq A} V_{\mu\nu.B} = \sum_{B \neq A} -Z_B^{CORE} (\mu\nu | S_B S_B) \quad (74)$$

$$H_{\mu\sigma} = \beta_{\mu\sigma} \quad (75)$$

Onde  $U_{\mu\mu}$  é a soma da energia cinética de um elétron no orbital atômico  $\phi_\mu$  e sua energia potencial devida à atração pelo “core” de A;  $V_{\mu\mu,B}$  é a atração entre um elétron na distribuição  $\phi_\mu\phi_\mu$  para o átomo A e o “core” de B,  $Z_B$  é a carga do “core” do átomo B e  $\beta_{\mu\sigma}$  é a integral de ressonância.

A introdução do operador perturbação leva às seguintes equações:

$$H_{\mu\mu}^* = H_{\mu\mu} + \int \phi_\mu^*(r_1) \left( \sum_{i=1}^M \frac{q_i}{r_{1i}} \right) \phi_\mu(r_1) dr_1 \quad (76)$$

$$H_{\mu\nu}^* = H_{\mu\nu} + \int \phi_\mu^*(r_1) \left( \sum_{i=1}^M \frac{q_i}{r_{1i}} \right) \phi_\nu(r_1) dr_1 \quad (77)$$

$$H_{\mu\sigma}^* = \beta_{\mu\sigma} \quad (78)$$

onde  $q_i$  corresponde às cargas pontuais que representam a distribuição de  $\sigma(s)$  sobre a cavidade. Finalmente, caso este cálculo seja solicitado, deve-se incluir a interação entre o campo de reação e os núcleos da molécula pela aproximação coulombica:

$$\sum_A \sum_i \frac{Z_A q_i}{R_{Ai}} \quad (79)$$

Detalhes relacionados aos métodos semiempíricos podem ser encontrados na referência<sup>[93]</sup> e implementações de campo de reação nestes métodos nos trabalhos seminiais do grupo de Zerner<sup>[94-96]</sup>. Um detalhamento mais profundo dos operadores envolvidos nas equações pode ser encontrado em quaisquer livros de química quântica.<sup>[97]</sup>

## 4. Resultados

As geometrias moleculares foram otimizadas ao mínimo de energia, tanto nos métodos AM1 e MNDO/PM3, usando as palavras-chave PRECISE e GNORM=.01. Logo após, o efeito solvente foi incluído à geometria de fase gasosa. Moléculas contendo ligações amídicas, como a acetamida, foram otimizadas usando a palavra-chave MMOK. Os cálculos foram realizados em um supercomputador Cray Y-MP, e em uma *workstation* SGI Crimson, e eventualmente em um Pentium (166 MHz, 96 Mram, Win95).

Os resultados serão descritos nos itens a seguir.

## 4.1 Estudo das funções $R(q)$

As correlações entre resultados calculados com regressões polinomiais de grau 3 e valores experimentais encontram-se nas figuras 10 e 11. Foram testadas várias regressões: linear, exponencial, e polinomial de grau 3. Dessas, a que apresentou melhor concordância entre o experimento e os cálculos foi a regressão polinomial. São apresentados também os gráficos para regressão exponencial nas figuras 12 e 13, cujos coeficientes de correlação são 0,857 para MNDO/PM3, e 0,900 para AM1, que quando comparados aos coeficientes apresentados para as regressões polinomiais de grau 3, apresentam-se bem inferiores.

Não se julgou necessário apresentar os gráficos para correlação nas regressões lineares, visto que essas não apresentaram boa concordância em praticamente todos os estudos; somente são apresentadas as retas relativas a estas regressões em alguns casos nos gráficos das figuras 14 a 33. Nos casos em que os pontos apresentaram um perfil obviamente não-linear, não foi feita a regressão linear, pois julgou-se desnecessário.

Nas figuras 14 a 33, são apresentados os gráficos dos resultados obtidos nas minimizações de funções erro para obtenção dos pares  $R \times q$ . Nesses gráficos, temos o raio e a carga quando  $\Delta G_{s(\text{Calc})}$  se torna igual ao  $\Delta G_{s(\text{Exp})}$ .

Pode-se observar que a regressão polinomial de grau 3 é mais necessária à medida que decresce o número atômico, e que a regressão linear pode até ser admitida nos átomos de maior número atômico (Iodo, por exemplo), e que alguns átomos apresentam um coeficiente de correlação próximo de 1 para regressão exponencial. Visto que a regressão polinomial de grau 3 apresentou coeficientes próximos de 1 para todos os casos, optou-se, por uniformidade, adotá-la em todos os átomos, mesmo não sendo necessário o coeficiente

de grau 3 nos átomos pesados e em casos com perfil fortemente linear sem a necessidade de grau 2. O custo computacional de tais operações é infinitamente pequeno, não acarretando aumento no erro numérico do processo.

Deve-se observar que para carga igual a zero, resta nas funções  $R(q)$  um fator (coeficiente linear) que se aproxima muito do raio de Van der Waals com um acréscimo de 20%. Na referências bibliográficas, encontram-se muitas propostas para utilização destes raios multiplicados por um fator constante de 1,20 ou 1,25, os quais foram obtidos a partir de funções de distribuição radial  $g(r)$ , oriundas da dinâmica molecular. Esse procedimento tem como objetivo a prevenção do aparecimento de “caudas de carga” na cavidade. Pode-se notar com isso que o método aqui apresentado já mostra tais características.

Nos gráficos apresentados nas Figuras 14 a 33 e nas funções  $R(q)$  nas figuras 34 e 35, são claros os perfis de decaimento das funções. Esses perfis podem ser previstos com base no fato de que com o aumento da carga total da molécula, acompanha uma diminuição da densidade eletrônica dos átomos, fazendo com que estes apresentem um menor raio atômico, e conseqüentemente um menor volume. A variação que deverá ocorrer numa molécula carregada (ânion ou cátion), deverá manter o mesmo comportamento, porém, em testes feitos com a metodologia aqui apresentada, essas espécies não foram bem descritas. No caso de cátions, haverá uma diminuição do volume da molécula, e, no caso de ânions, deve-se esperar um aumento do volume. Este comportamento deve estender-se para a cavidade, porém, como a espécie em questão é carregada, ocorrerá um aumento da interação soluto-solvente (solvente polar), fazendo com que haja uma diminuição do volume da cavidade em ambos os casos. Com base nessa afirmação, funções como as estudadas aqui não deverão descrever bem estes sistemas, prestando-se somente para espécies neutras.

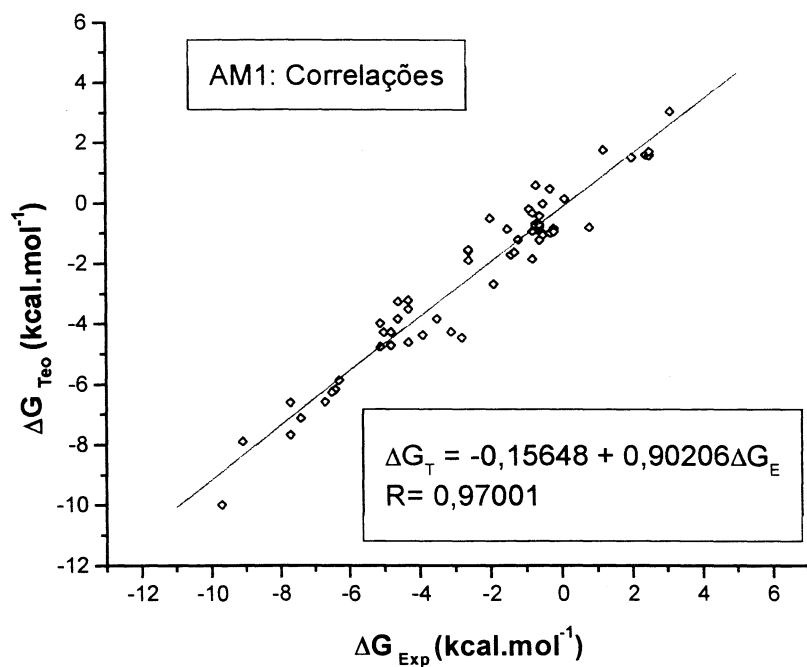


Figura 10: Correlação entre as energias livres de solvatação experimentais e calculadas pelo método AM1

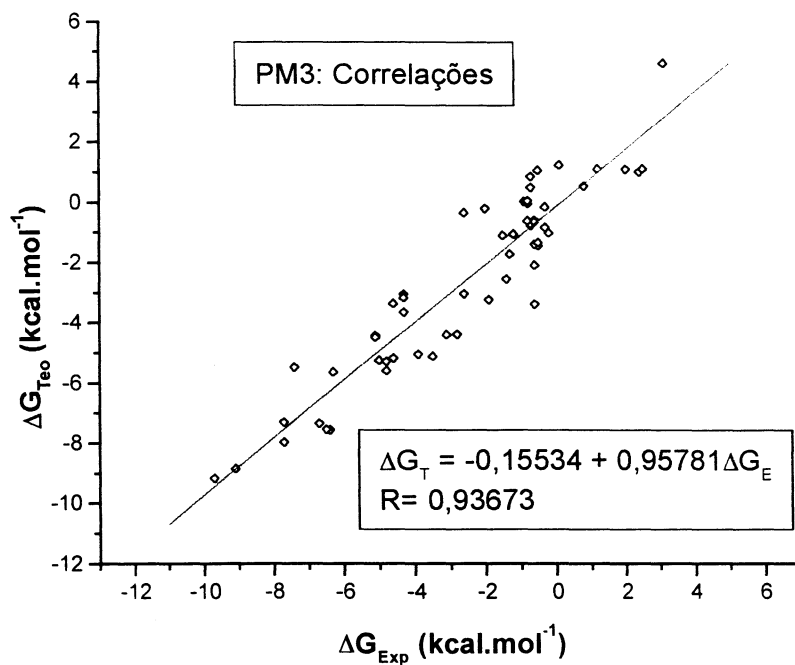


Figura 11: Correlação entre as energias livres de solvatação experimentais e calculadas pelo método MNDO/PM3



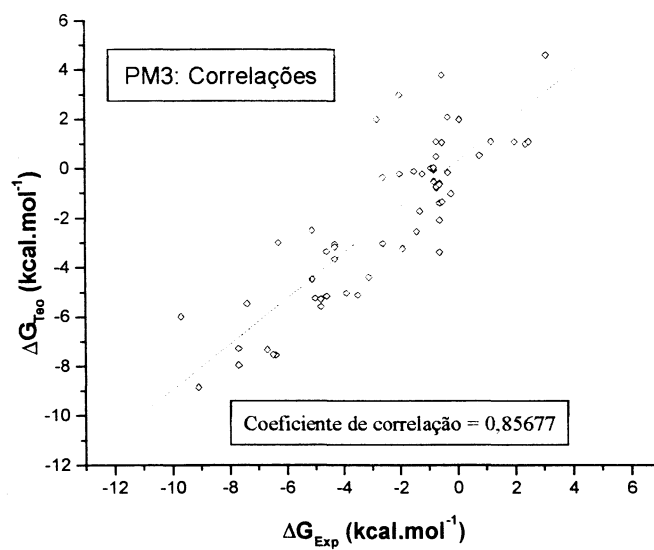


Figura 12: Correlação entre energias livres de solvatação calculadas e valores experimentais para regressão exponencial para o método MNDO/PM3.

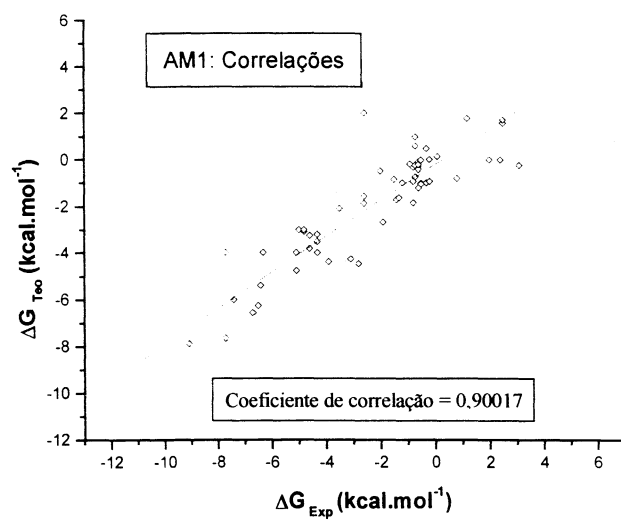


Figura 13: Correlação entre energias livre de solvatação calculadas e valores experimentais para regressão exponencial para o método AM1.

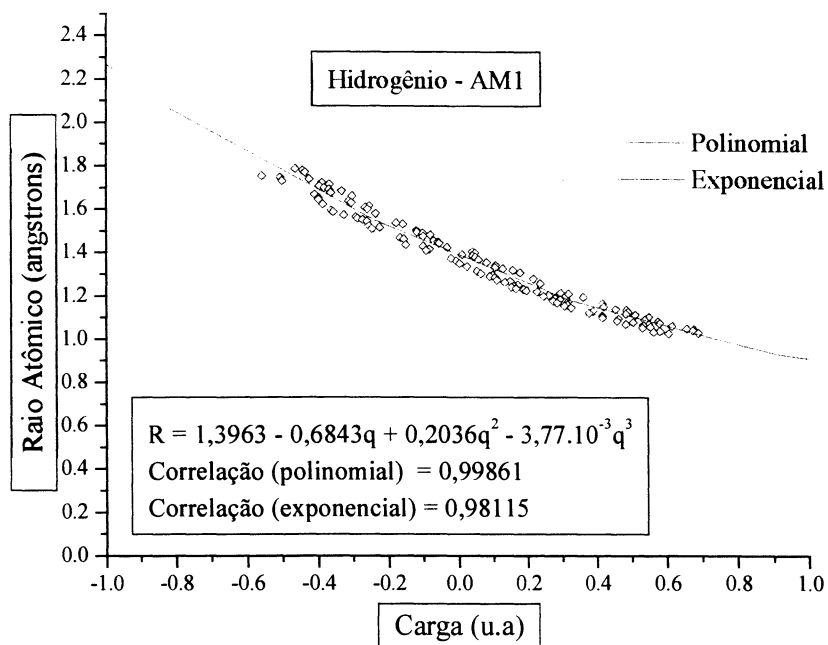


Figura 14: Regressões para hidrogênio – AM1

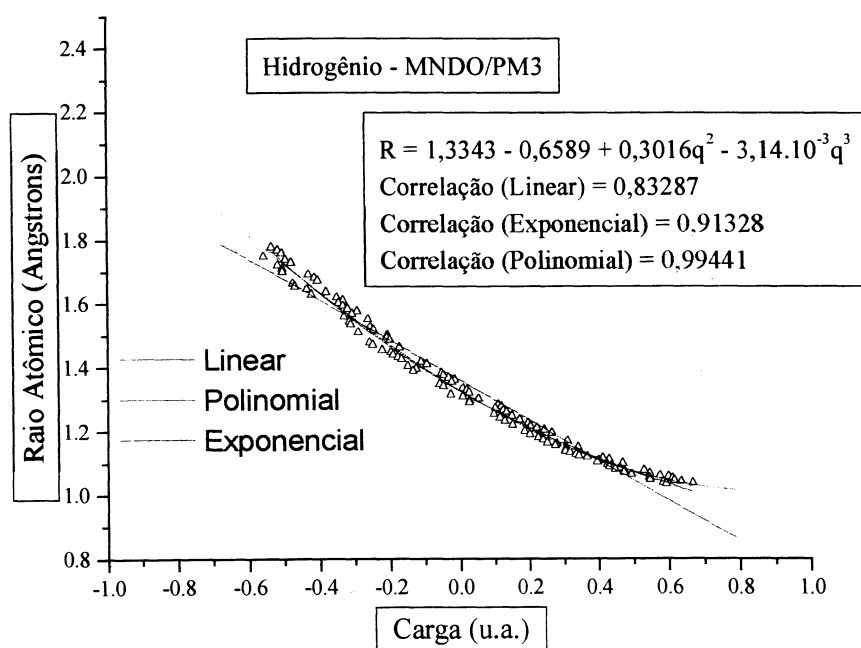


Figura 15: Regressões para hidrogênio – MNDO/PM3

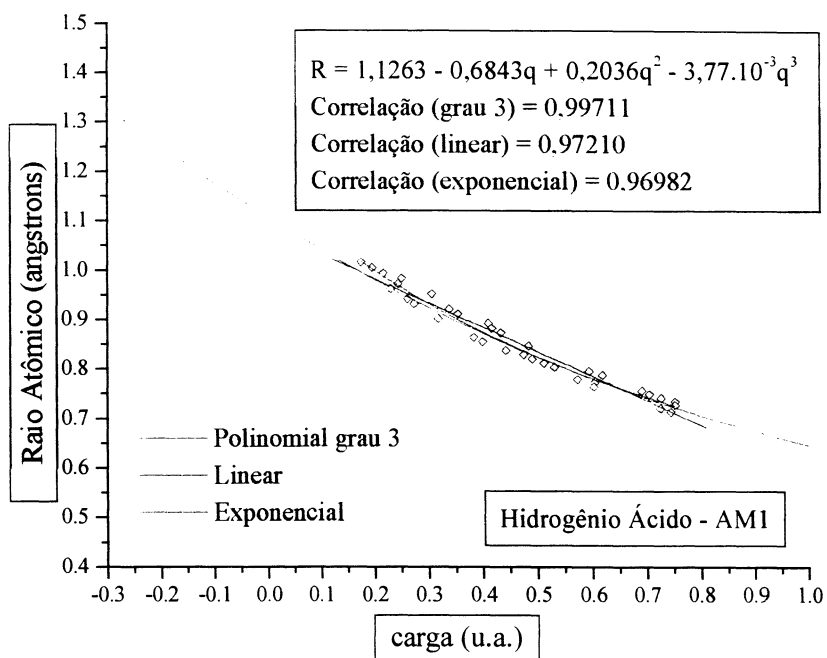


Figura 16: Regressões para hidrogênio ácido – AM1

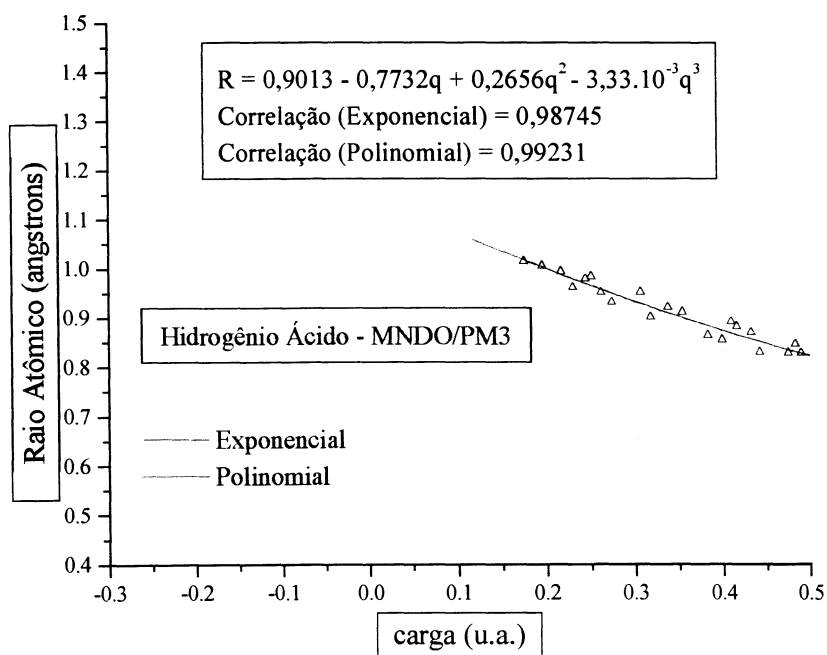


Figura 17: Regressões para hidrogênio ácido – MNDO/PM3

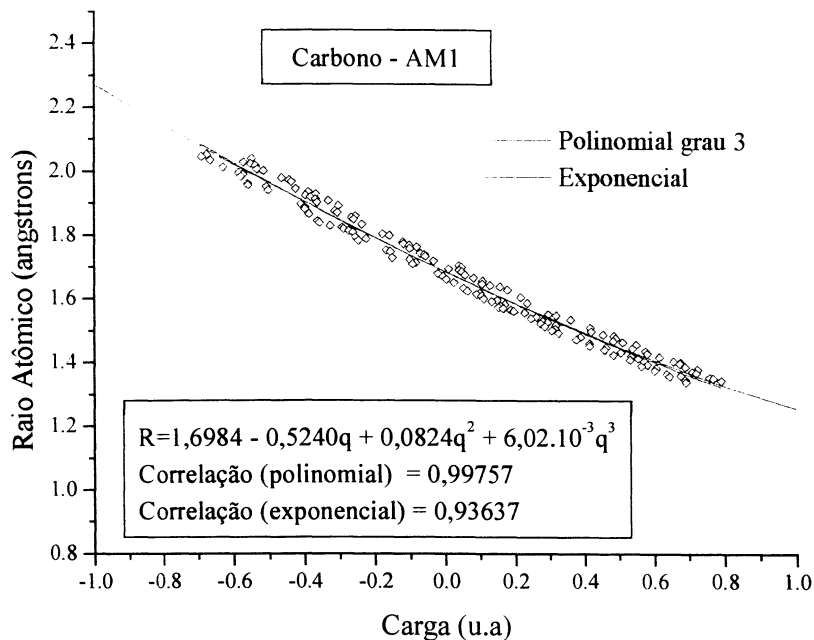


Figura 18: Regressões para carbono – AM1

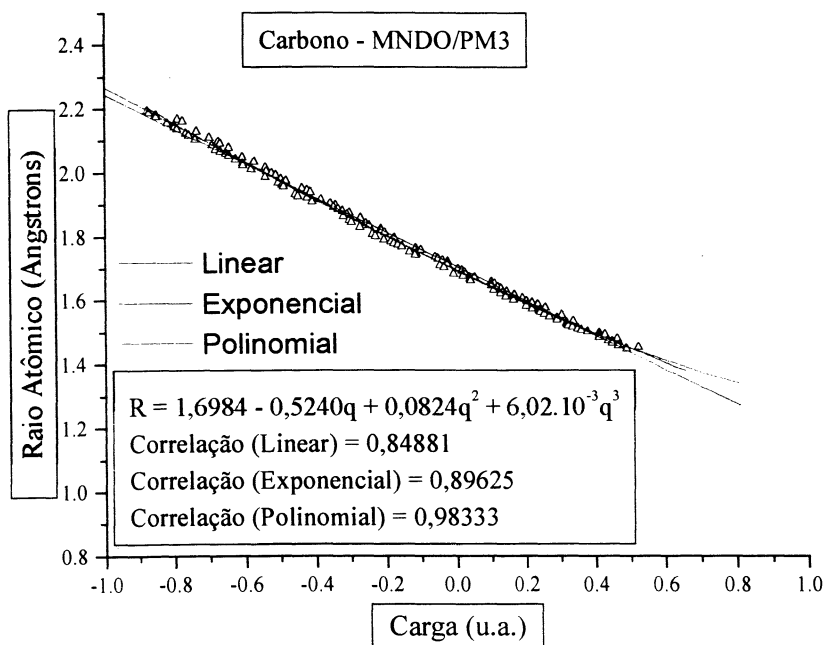


Figura 19: Regressões para carbono – MNDO/PM3

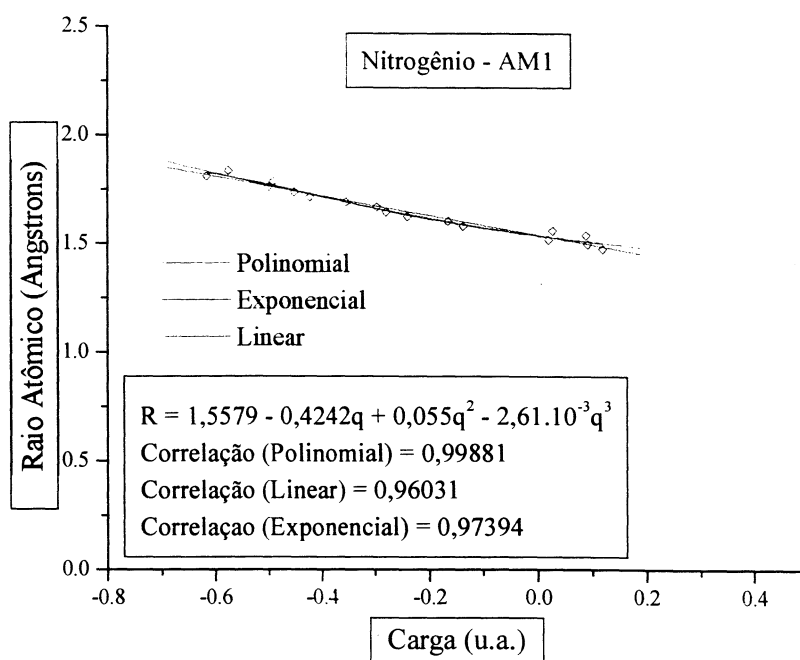


Figura 20: Regressões para nitrogênio – AM1

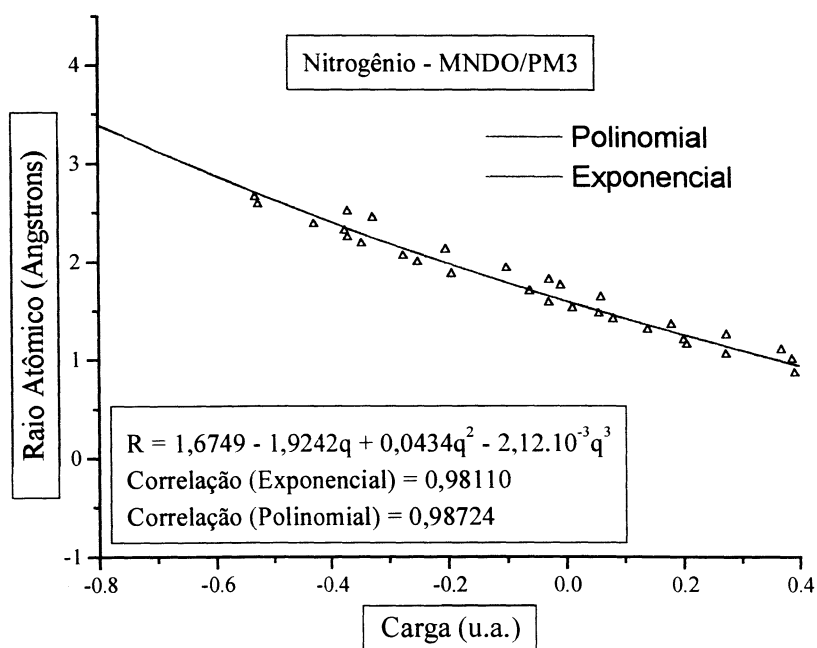


Figura 21: Regressões para nitrogênio – MNDO/PM3

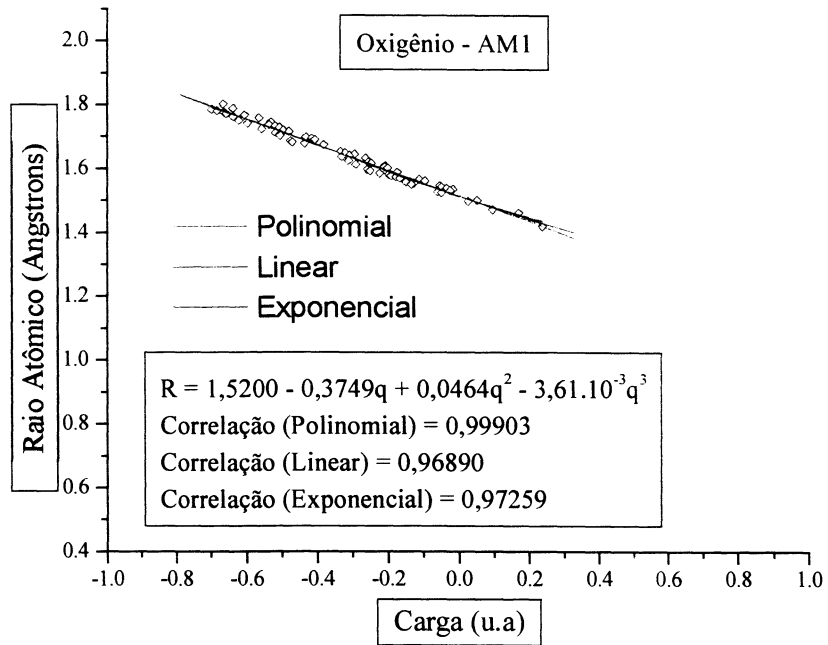


Figura 22: Regressões para oxigênio – AM1

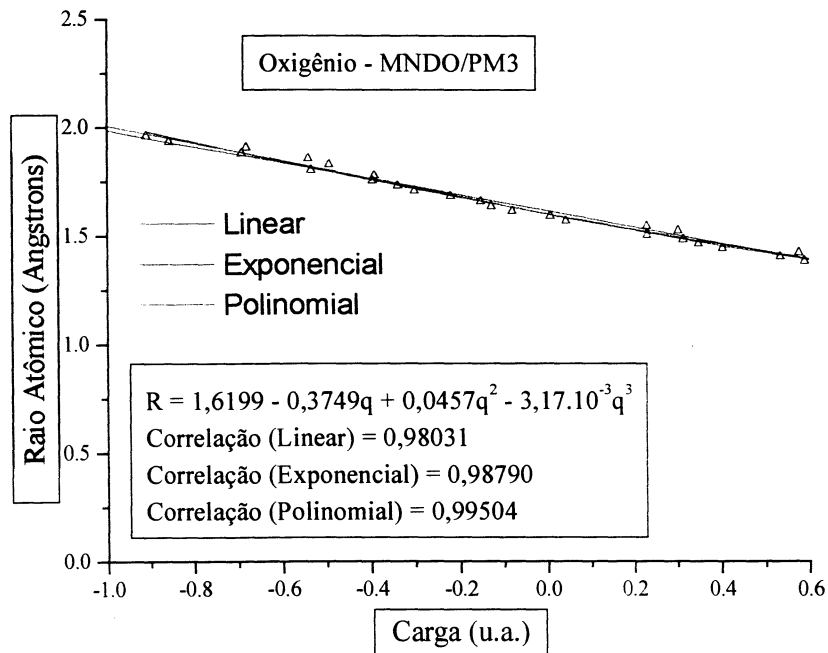


Figura 23: Regressões para oxigênio – MNDO/PM3

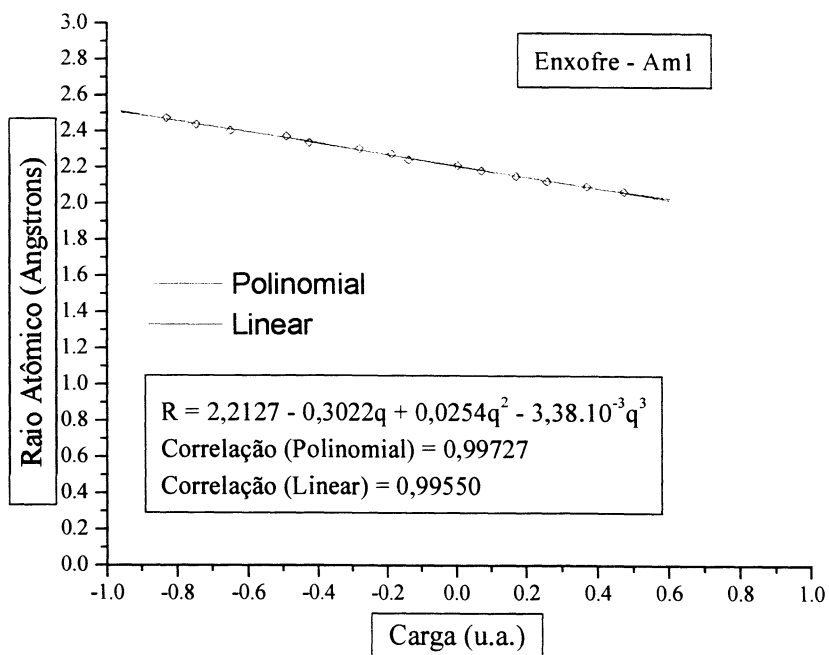


Figura 24: Regressões para enxofre – AM1

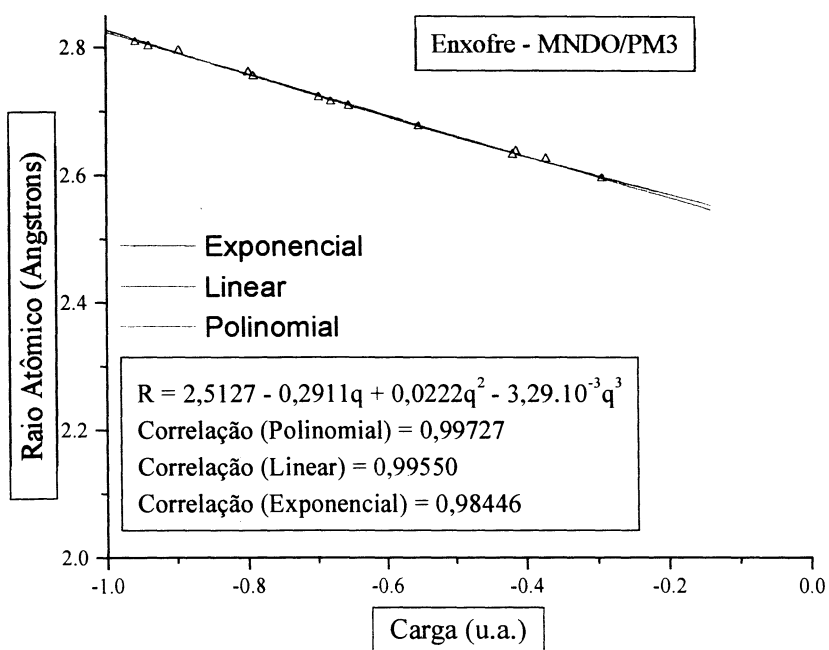


Figura 25: Regressões para enxofre – MNDO/PM3



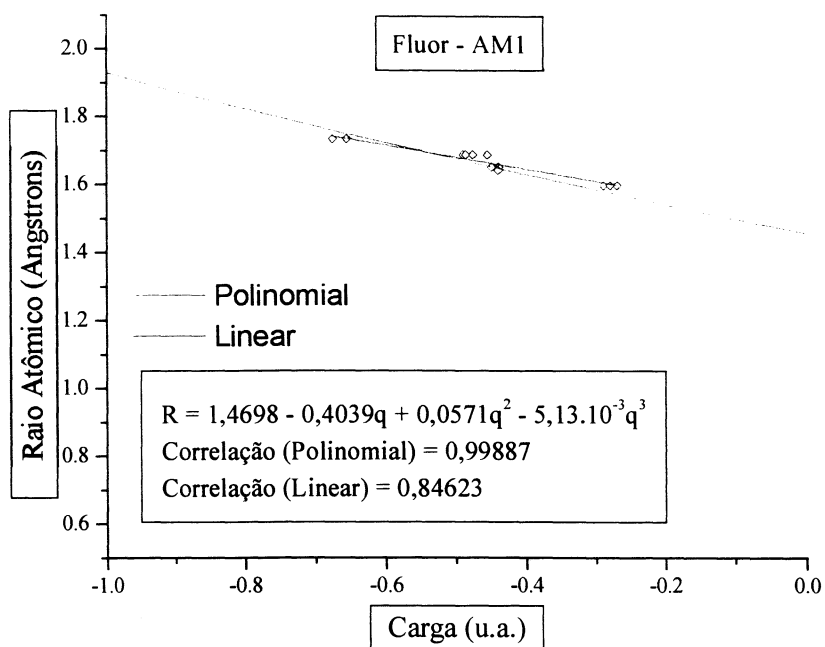


Figura 26: Regressões para flúor – AM1

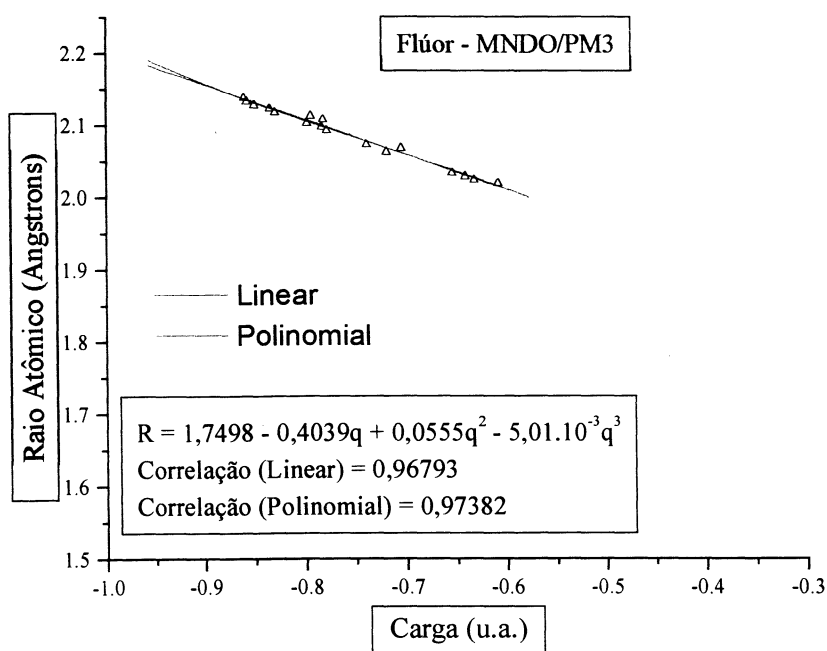


Figura 27: Regressões para flúor – MNDO/PM3

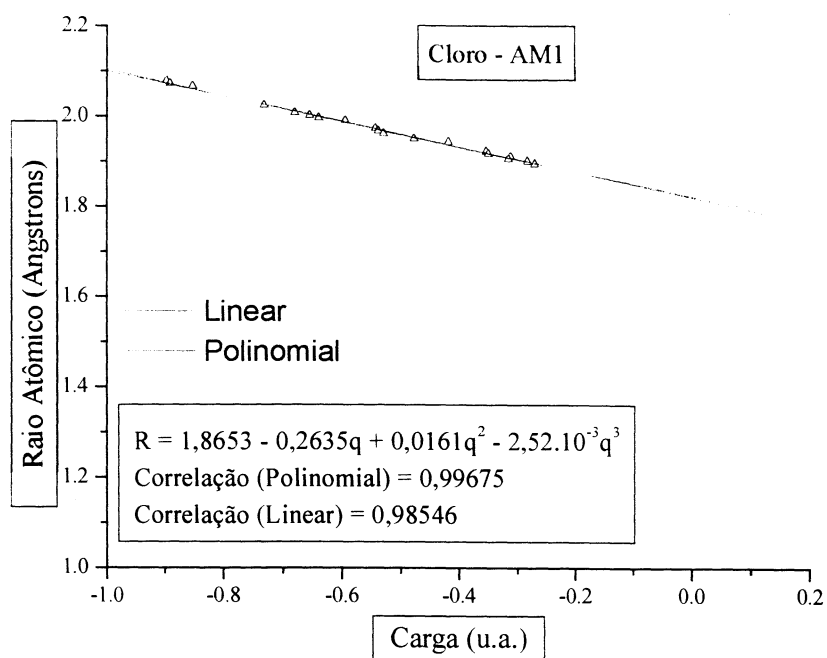


Figura 28: Regressões para cloro – AM1

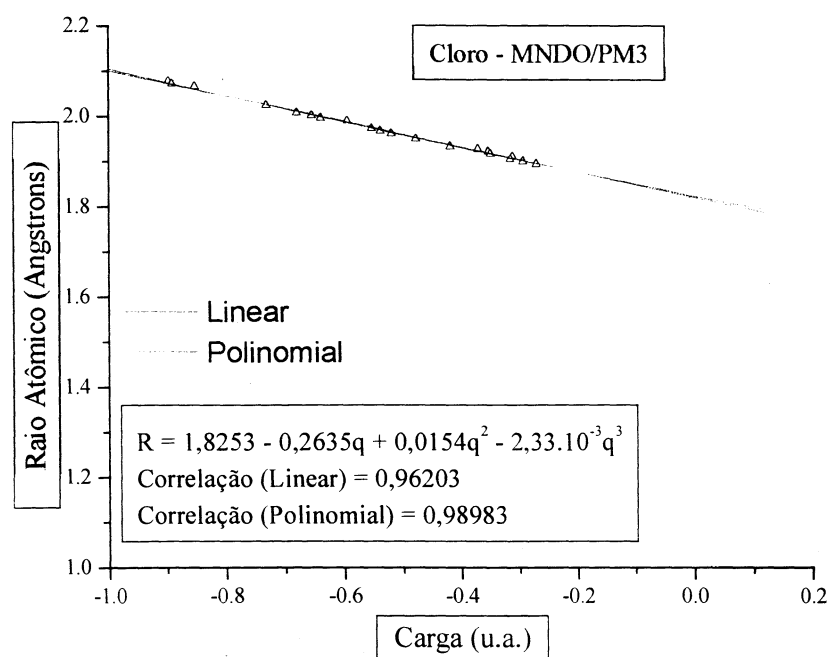


Figura 29: Regressões para cloro – MNDO/PM3

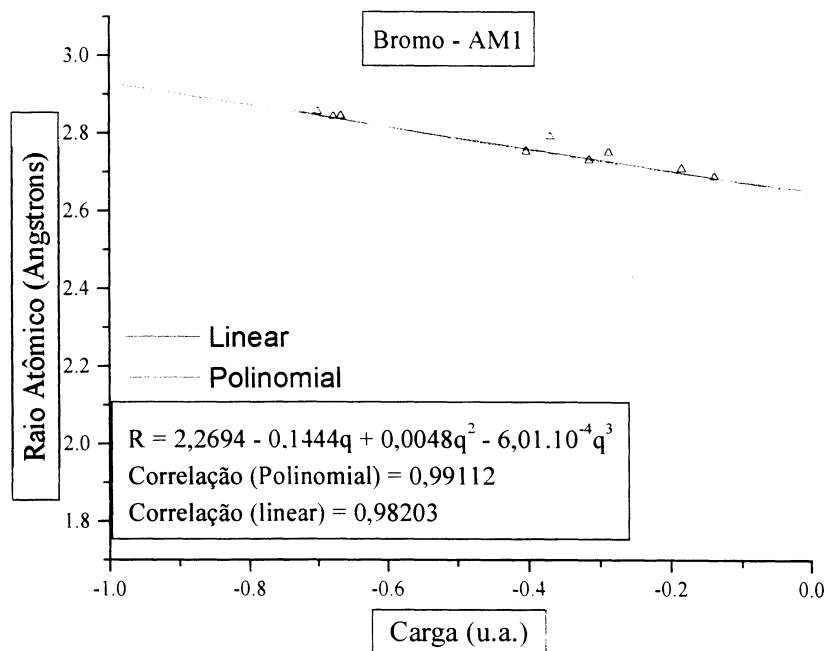


Figura 30: Regressões para bromo – AM1

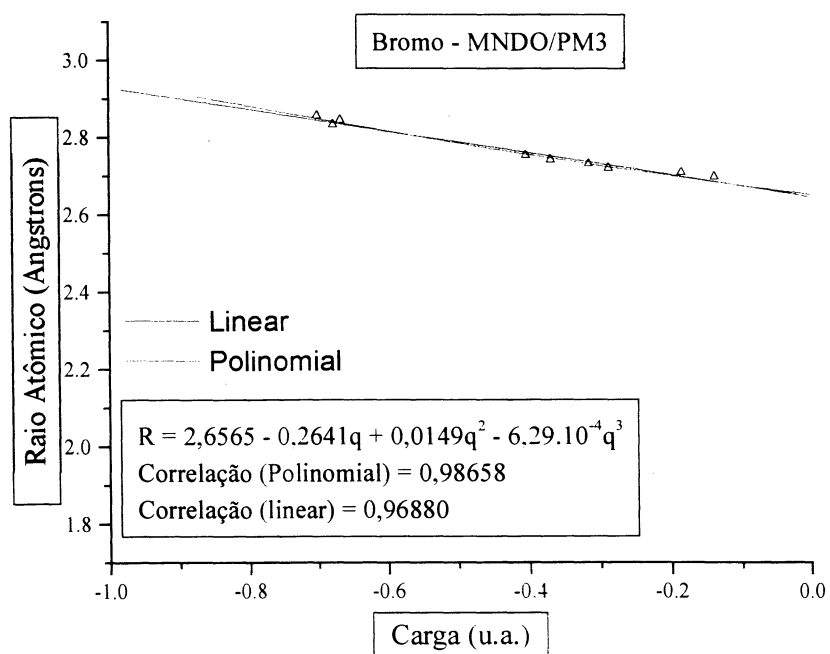


Figura 31: Regressões para bromo – MNDO/PM3

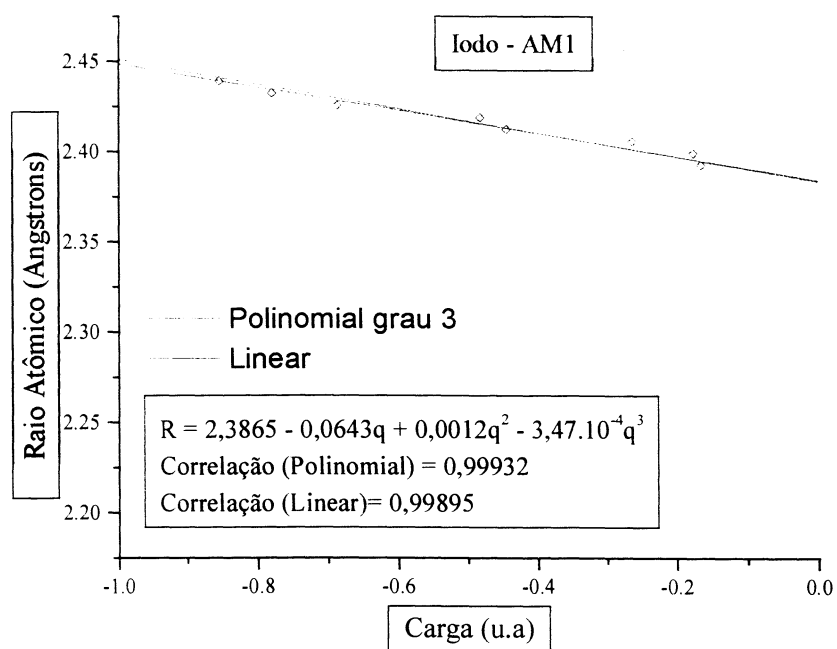


Figura 32: Regressões para iodo – AM1

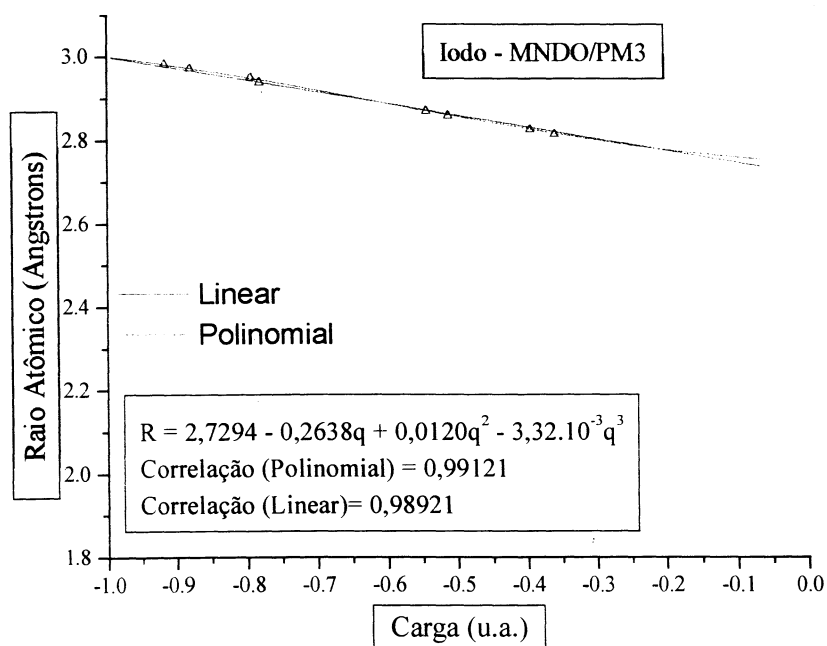


Figura 33: Regressões para iodo – MNDO/PM3

## 4.2 Funções polinomiais de grau 3

As Figuras 34 e 35 mostram as funções  $R(q)$  para AM1 e MNDO/PM3, respectivamente. De acordo com as Tabelas IV e V, o erro RMS obtido para a energia livre de solvatação usando o método AM1 é  $0,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , e para MNDO/PM3 é  $0,74 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . O uso de raios parametrizados de Van der Waals multiplicados por um fator de 1,20-1,25 mostra maiores erros:  $1,1-1,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para AM1, e  $1,3-1,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para MNDO/PM3.<sup>[30,42,86,87]</sup>

O problema quanto ao uso das cargas de Mulliken para caracterizar átomos de hidrogênio ligados a heteroátomos foi contornado pelo uso de funções  $R(q)$  específicas para esse tipo de situação.

Pode-se notar uma pequena redução das funções para o hidrogênio ácido quando comparado ao hidrogênio ligado a um átomo de carbono nas duas metodologias utilizadas. Todas as funções têm um comportamento decrescente com uma redução de inclinação com o aumento do número atômico. O átomo de nitrogênio tem uma conduta bastante anômala no método MNDO/PM3: no segundo período, podemos verificar uma pequena redução de raios; apenas o átomo de nitrogênio aumenta um pouco. No método MNDO/PM3, podemos ver um estranho comportamento da função  $R(q)$ . O erro médio para as moléculas contendo um átomo de nitrogênio neste método é  $0,77 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . A molécula de acetonitrila tem um maior erro no MNDO/PM3: a carga Mulliken no átomo de nitrogênio é  $-0,3403 \text{ u.a.}$ , e os últimos raios são  $2,38 \text{ \AA}$ . Usando deortogonalização de funções de onda obtemos  $-4,76 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , produzindo um erro de  $0,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , ainda um grande erro. Pensamos que esse estranho comportamento decorre da parametrização do MNDO/PM3, que em diversos casos, produz uma carga errônea para o átomo de nitrogênio.

Os resultados obtidos usando o método semiempírico AM1 foram mais concordantes aos valores experimentais do que MNDO/PM3, como foi observado por Luque e Orozco.<sup>[30,42,86,87]</sup> Erros não sistemáticos (como foram observados na análise dos coeficientes de correlação nas figuras 10 e 11), mostram que as funções  $R(q)$  não podem ser melhoradas significativamente.

<b>AM1: Funções R(q)</b>				
$R(q) = A + B.q + C.q^2 + D.q^3$				
<b>Átomo</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>H</b>	1,3963	-0,6843	0,2036	$-3,77.10^{-3}$
<b>H(ácido)</b>	1,1263	-0,7101	0,2245	$-3,92.10^{-3}$
<b>C</b>	1,4572	-0,5329	0,0827	$5,34.10^{-4}$
<b>N</b>	1,5579	-0,4242	0,0550	$-2,61.10^{-3}$
<b>O</b>	1,5201	-0,3749	0,0464	$-3,61.10^{-3}$
<b>F</b>	1,4698	-0,4039	0,0571	$-5,13.10^{-3}$
<b>S</b>	2,2127	-0,3022	0,0254	$-3,38.10^{-3}$
<b>Cl</b>	1,8653	-0,2635	0,0161	$-2,52.10^{-3}$
<b>Br</b>	2,2694	-0,1444	0,0048	$-6,01.10^{-4}$
<b>I</b>	2,3865	-0,0643	0,0012	$-3,47.10^{-4}$

<b>MNDO/PM3: Funções R(q)</b>				
$R(q) = A + B.q + C.q^2 + D.q^3$				
<b>Átomo</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>H</b>	1,3343	-0,6589	0,3016	$-3,14.10^{-3}$
<b>H(ácido)</b>	0,9013	-0,7732	0,2656	$-3,33.10^{-3}$
<b>C</b>	1,6984	-0,5240	0,0824	$6,02.10^{-3}$
<b>N</b>	1,6749	-1,9242	0,0434	$-2,12.10^{-3}$
<b>O</b>	1,6199	-0,3749	0,0457	$-3,17.10^{-3}$
<b>F</b>	1,7498	-0,4039	0,0555	$-5,01.10^{-3}$
<b>S</b>	2,5127	-0,2911	0,0222	$-3,29.10^{-3}$
<b>Cl</b>	1,8253	-0,2635	0,0154	$-2,33.10^{-3}$
<b>Br</b>	2,6565	-0,2641	0,0149	$-6,29.10^{-3}$
<b>I</b>	2,7294	-0,2638	0,0120	$-3,32.10^{-3}$

Tabela III: Funções R(q) para MNDO/PM3 e AM1

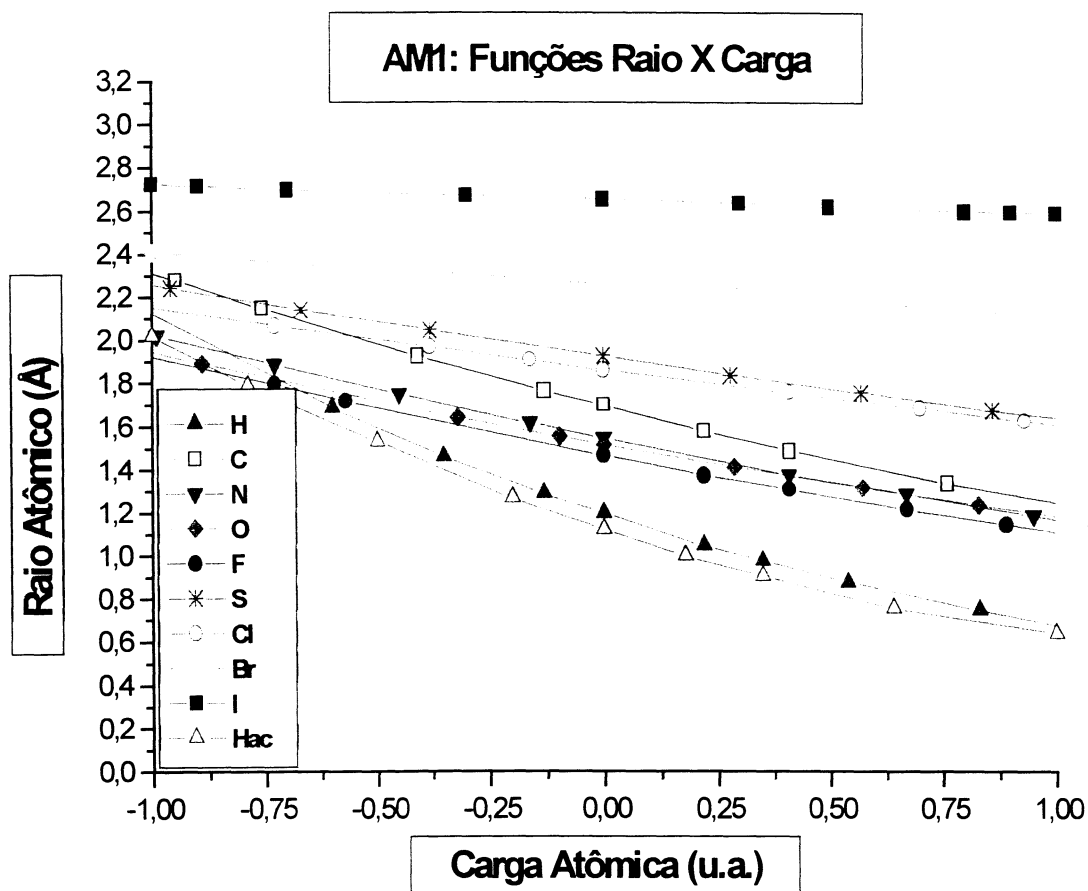


Figura 34 : Funções  $R(q)$  (polinomiais de grau 3) dos raios atômicos com relação à carga Mulliken calculada pelo método AM1. Os pontos apresentados no gráfico têm como finalidade facilitar a visualização das funções. ( $H_{ac}$ : Hidrogênio ácido)



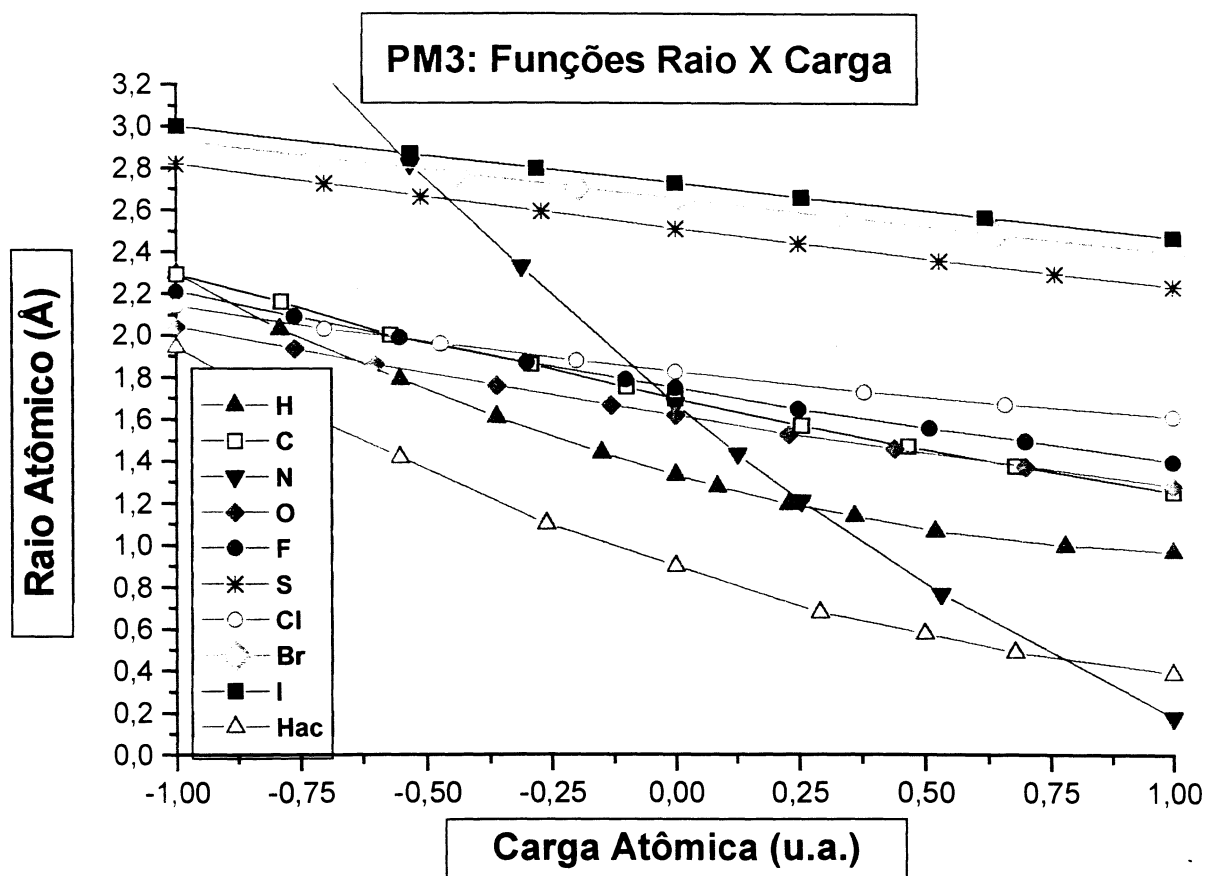


Figura 35 : Funções  $R(q)$  (polinomiais de grau 3) dos raios atômicos com relação à carga Mulliken calculada pelo método MNDO/PM3. Os pontos apresentados no gráfico têm como finalidade facilitar a visualização das funções. ( $H_{ac}$ : Hidrogênio ácido)

## 4.3 Propriedades

### 4.3.1 Energia livre de solvatação

Como já foi mencionado, a energia livre de solvatação foi o enfoque central neste trabalho, visto que esta é a propriedade físico-química mais importante no ponto de vista da solvatação. É com base nesta propriedade que poderemos inferir se o sistema em questão é solúvel ( $\Delta G < 0$ ) ou não ( $\Delta G > 0$ ) no solvente estudado, bem como a interação soluto-solvente com base na magnitude do módulo da energia livre de solvatação.

O modelo aqui proposto apresentou uma ótima concordância com os valores experimentais (conforme mostram as Tabelas IV e V), além de não apresentar para os casos de  $\Delta G_s$  muito próximos de zero nenhuma inversão de sinal, com exceção de um caso no método AM1, e quatro casos no método MNDO/PM3, representando 2% e 8% dos casos respectivamente.

Para o método AM1, após cálculo de energia e efeito de solvente para conformação otimizada em fase gasosa, não foram encontrados erros maiores que  $1,34 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , sendo que a grande maioria dos resultados situam-se bem abaixo de  $1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Como esses erros não pertencem a uma única função orgânica, pode-se inferir que os erros não estão relacionados com uma descrição pobre de um átomo pertencente a uma dessas moléculas. A mesma consideração quanto aos erros pode ser estendida para o método MNDO/PM3.

No método MNDO/PM3, era esperado um erro acentuado em todas as moléculas contendo nitrogênio, porém, este fato não foi observado (vide metilamina e dimetilamina). Este comportamento era esperado devido ao conhecido erro no cálculo de cargas Mulliken

apresentado no nitrogênio quando calculado no método MNDO/PM3. É muito provável que a regressão contra resultados experimentais tenha “mascarado” tal imperfeição.

Os resultados calculados comparados com os valores experimentais para os métodos AM1 e MNDO/PM3, encontram-se respectivamente nas tabelas IV e V, e os valores experimentais apresentados nestas tabelas para  $\Delta G_s$  encontram-se nas referências [80-83]. Visto que esses valores são apresentados em algumas referências com um algarismo significativo, e em outras com dois, foi feito um arredondamento para um algarismo significativo em todos os valores experimentais.

Molécula	EXP	AMI Teo	AMI Erro	Molécula	EXP	AMI Teo	AMI Erro
Ácido Acético	-6,7	-6,57	0,13	Benzenotiol	-2,6	-1,89	0,71
Acetamida	-9,7	-9,98	0,28	Iodoetano	-0,7	-0,67	0,03
Clorometano	-0,6	-0,73	0,13	CHClF <sub>2</sub>	-0,5	-0,01	0,49
Acetonitrila	-3,9	-4,36	0,46	Propan-1-ol	-4,8	-4,26	0,54
Amônia	-4,3	-3,21	1,09	Bromoetano	-0,7	-0,73	0,03
Água	-6,3	-5,86	0,44	1,2-Etanodiol	-7,7	-7,66	0,04
Metanol	-5,1	-3,98	1,12	Piperazina	-7,4	-7,11	0,29
Dioxano	-5,1	-4,76	0,34	Ácido Butanóico	-6,4	-6,16	0,24
Etanol	-5,0	-4,27	0,73	Cloreto de Vinila	-0,6	-0,42	0,18
Cloro-Fluorometano	-0,8	-0,92	0,12	2,2,2-Trifluoroetanol	-4,3	-3,50	0,80
Metóxi-Metano	-1,9	-2,67	0,77	Neopentano	2,5	1,60	0,90
Metanotiol	-1,2	-1,20	0,00	Tricloroetano	-0,3	0,48	0,78
Bromobenzeno	-1,5	-0,86	0,64	Dimetil Sulfeto	-1,4	-1,70	0,30
Ácido Sulfídrico	-0,7	-0,87	0,17	Ácido Propanóico	-6,5	-6,26	0,24
Propano	2,0	1,53	0,47	Dimetilamina	-4,3	-4,61	0,31
Ciclohexano	1,2	1,78	0,58	E-Dicloroetano	-0,8	-1,84	1,04
Iodometano	-0,9	-0,18	0,72	Acetofenona	-4,6	-3,83	0,77
Tiofenol	-2,6	-1,87	0,73	Glicerol	-9,1	-7,89	1,21
THF	-3,5	-3,82	0,32	Tetrafluorometano	3,1	3,06	0,04
Bromometano	-0,8	-0,32	0,48	1-Bromopropano	-0,6	-0,70	0,10
1-Iodopropano	-0,6	-0,72	0,17	2-Bromopropano	-0,5	-1,05	0,55
2-Iodopropano	-0,5	-1,01	0,51	1-Bromo-3-Me-butano	-0,2	-0,93	0,73
1-Iodobutano	-0,3	-0,99	0,69	Etanotiol	-1,3	-1,63	0,33
Clorofórmio	-1,1	-3,00	0,90	Tricloroetano	0,1	0,16	0,06
1,2-Dimetóximetano	-4,8	-4,70	0,10	Metilamina	-4,6	-3,26	1,34

Tabela IV. Conjunto de moléculas usadas para o teste de funções R(q). O  $\Delta G_{S(\text{exp})}$ <sup>[80-83]</sup> e os erros e valores calculados de  $\Delta G_S$  para o método semiempírico AM1 são mostrados. As energias são apresentadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

Molécula	EXP	PM3 Teo	PM3 Erro	Molécula	EXP	PM3 Teo	PM3 Erro
Ácido Acético	-6,7	-7,34	0,64	Benzenotiol	-2,6	-3,03	0,43
Acetamida	-9,7	-9,16	0,54	Iodoetano	-0,7	-0,76	0,06
Clorometano	-0,6	-2,08	1,48	CHClF <sub>2</sub>	-0,5	1,07	1,57
Acetonitrila	-3,9	-5,05	2,42	Propan-1-ol	-4,8	-5,59	0,79
Amônia	-4,3	-3,77	0,53	Bromoetano	-0,7	-0,72	0,02
Água	-6,3	-5,64	0,66	1,2-Etanodiol	-7,7	-7,96	0,26
Metanol	-5,1	-4,42	0,68	Piperazina	-7,4	-7,11	0,29
Dioxano	-5,1	-4,88	0,22	Ácido Butanóico	-6,4	-7,55	1,15
Etanol	-5,0	-5,25	0,25	Cloreto de Vinila	-0,6	-1,38	0,78
Cloro-Fluorometano	-0,8	-0,60	0,20	2,2,2-Trifluoroetanol	-4,3	-3,17	1,13
Metóxi-Metano	-1,9	-3,22	1,32	Neopentano	2,5	1,11	1,39
Metanotiol	-1,2	-1,05	0,15	Tricloroetano	-0,3	-0,15	0,15
Bromobenzeno	-1,5	-1,09	0,41	Dimetil Sulfeto	-1,4	-2,54	1,14
Ácido Sulfídrico	-0,7	0,50	1,20	Ácido Propanóico	-6,5	-7,53	1,03
Propano	2,0	1,10	0,90	Dimetilamina	-4,3	-4,74	0,44
Ciclohexano	1,2	1,11	0,09	E-Dicloroetano	-0,8	0,05	0,85
Iodometano	-0,9	0,03	0,93	Acetofenona	-4,6	-5,18	0,58
Tiofenol	-2,6	-3,03	0,43	Glicerol	-9,1	-8,85	0,25
THF	-3,5	-5,12	1,62	Tetrafluorometano	3,1	4,63	1,53
Bromometano	-0,8	-0,04	0,76	1-Bromopropano	-0,6	-0,63	0,03
1-Iodopropano	-0,6	-0,59	0,01	2-Bromopropano	-0,5	-1,33	0,83
2-Iodopropano	-0,5	-1,44	0,94	1-Bromo-3-Me-butano	-0,2	-1,01	0,81
1-Iodobutano	-0,3	-0,83	0,53	Etanotiol	-1,3	-1,71	0,41
Clorofórmio	-1,1	0,81	1,91	Tricloroetano	0,1	1,24	1,14
1,2-Dimetóximetano	-4,8	-5,28	0,48	Metilamina	-4,6	-4,12	0,48

Tabela V. Conjunto de moléculas usadas para o teste de funções  $R(q)$ . O  $\Delta G_{S(\text{exp})}$ <sup>[80-83]</sup> e os erros e valores calculados de  $\Delta G_S$  para o método semiempírico MNDO/PM3 são mostrados. As energias são apresentadas em kcal.mol<sup>-1</sup>.

### 4.3.2 Momento de dipolo e distribuição de cargas

Em geral, solventes polares aumentam o momento de dipolo do soluto quando comparado à fase gasosa, e estabilizam estruturas com alto momento de dipolo mais do que aquelas com baixo momento. Exemplificando, se um estado de transição tem maior momento de dipolo do que os reagentes, esse será mais estabilizado do que os últimos por um solvente polar, modificando a velocidade da reação, e podendo alterar o equilíbrio da reação. Isto também é verdade para mudanças conformacionais, tais como aquelas que acompanham uma transferência de cargas. Com base nestas afirmações, pode-se dizer que podemos inferir conclusões a respeito da estrutura eletrônica de moléculas baseadas nos seus momentos de dipolo. Também devem ser consideradas certas condições de simetria, para as quais não há variação de momento de dipolo, como por exemplo, moléculas que possuem centro de inversão (momento de dipolo nulo).

Todas as moléculas apresentadas nas Tabelas VI e VII, em ambos os métodos semiempíricos, apresentaram aumento do momento de dipolo, com exceção daquelas cuja simetria impede tal comportamento.

No método semiempírico AM1, moléculas com centro polar (aqui chamado qualquer grupamento na molécula formado por átomos com eletronegatividade maior que a eletronegatividade do carbono) ligados a cadeias alifáticas ou aromáticas, apresentaram um acréscimo mais acentuado no momento de dipolo (como era de se esperar), respeitando também a mudança de eletronegatividade dos heteroátomos desses centros polares

(F>Cl>...) . Obviamente, quanto maior a eletronegatividade do centro polar, maior o momento de dipolo nas fases gasosa e condensada.

Os resultados mostram um aumento do deslocamento de densidade eletrônica (polarização) do soluto quando esse não possui simetria, fato devido à polarização do contínuo que reage contra a distribuição eletrônica do soluto repolarizando-o devido a uma relaxação da função de onda. Esta última observação corrobora o fato de que a medida da variação do momento de dipolo do soluto nas duas fases (gasosa e condensada) é uma boa ferramenta interpretativa do efeito do solvente sobre um soluto.

No método semiempírico MNDO/PM3, permaneceu uma boa descrição da variação do momento de dipolo com resultados semelhantes aos cálculos feitos com o método AM1. Porém, moléculas com átomos de nitrogênio mostraram um aumento muito acentuado do momento de dipolo (com exceção da piperazina, que por condições de simetria, não mostrou tal efeito). Este fato deve-se à parametrização do nitrogênio no método MNDO/PM3, que normalmente apresenta resultados desse tipo, isto é, cargas atômicas elevadas e até positivas para o nitrogênio. A própria função  $R(q)$  desse átomo tem um comportamento anômalo quando comparada às outras funções no mesmo método, seria portanto, de se esperar que as propriedades calculadas a partir de cargas atômicas geradas com base nesta parametrização fossem também anômalas.

Um comportamento estranho foi notado no estudo da molécula de propano, cujo momento de dipolo aumentou substancialmente quando sob efeito de solvente em ambos os métodos semiempíricos. A análise da distribuição de cargas antes e após a inclusão do efeito de solvente mostrou um deslocamento de densidade eletrônica na direção das metilas, com uma diminuição de densidade no carbono central. Este deslocamento gera a diferença de momento de dipolo observada

Molécula	Dipolo (Gas)	Dipolo (Água)	Molécula	Dipolo (Gas)	Dipolo (Água)
Ácido Acético	1,891	3,073	Benzenotiol	1,833	2,112
Acetamida	3,698	5,653	Iodoetano	1,500	2,468
Clorometano	1,513	2,384	CHClF <sub>2</sub>	1,694	2,336
Acetonitrila	2,894	5,279	Propan-1-ol	1,537	2,407
Amônia	1,847	1,977	Bromoetano	1,503	1,913
Água	1,861	2,159	1,2-Etanodiol	0,004	0,007
Metanol	1,621	2,131	Piperazina	0,809	0,907
Dioxano	0,000	0,000	Ácido Butanóico	1,864	3,462
Etanol	1,551	2,291	Cloreto de Vinila	1,191	2,364
Cloro-Fluorometano	1,483	2,319	2,2,2-Trifluoroetanol	2,133	2,815
Metóxi-Metano	1,430	2,189	Neopentano	0,000	0,023
Metanotiol	1,764	2,554	Tricloroetano	1,746	2,438
Bromobenzeno	1,450	3,749	Dimetil Sulfeto	1,573	2,534
Ácido Sulfídrico	1,860	2,429	Ácido Propanóico	1,830	3,203
Propano	0,004	0,357	Dimetilamina	1,230	1,843
Ciclohexano	0,000	0,008	E-Dicloroetano	0,000	0,000
Iodometano	1,350	1,978	Acetofenona	1,249	3,175
Tiofenol	1,210	3,497	Glicerol	1,318	1,884
THF	1,915	3,187	Tetrafluorometano	1,652	2,015
Bromometano	1,911	3,015	1-Bromopropano	1,845	2,195
1-Iodopropano	1,836	3,218	2-Bromopropano	1,212	1,898
2-Iodopropano	1,432	3,003	1-Bromo-3-Me-butano	1,652	1,994
1-Iodobutano	1,732	3,439	Etanotiol	1,538	2,219
Clorofórmio	1,155	1,603	Tricloroetano	2,315	3,718
1,2-Dimetóximetano	1,011	1,513	Metilamina	1,494	1,852

Tabela VI. Momentos de Dipolo das moléculas usadas para o teste de funções  $R(q)$  no método AM1. Os momentos de dipolo são apresentados em debye.



Molécula	Dipolo (Gas)	Dipolo (Água)	Molécula	Dipolo (Gas)	Dipolo (Água)
Ácido Acético	1,835	3,194	Benzenotiol	1,745	2,185
Acetamida	3,580	6,353	Iodoetano	1,827	4,891
Clorometano	1,377	2,806	CHClF <sub>2</sub>	1,522	1,995
Acetonitrila	3,206	7,063	Propan-1-ol	1,524	2,504
Amônia	1,551	1,841	Bromoetano	1,846	4,288
Água	1,739	2,065	1,2-Etanodiol	0,001	0,002
Metanol	1,487	2,012	Piperazina	0,586	0,594
Dioxano	0,000	0,009	Ácido Butanóico	1,805	3,699
Etanol	1,449	2,340	Cloreto de Vinila	0,908	2,862
Cloro-Fluorometano	1,665	2,223	2,2,2-Trifluoroetanol	2,109	2,768
Metóxi-Metano	1,254	2,157	Neopentano	0,000	0,043
Metanotiol	1,953	2,934	Tricloroetano	1,376	2,295
Bromobenzeno	1,193	6,387	Dimetil Sulfeto	1,961	3,345
Ácido Sulfídrico	1,775	2,239	Ácido Propanóico	1,809	3,379
Propano	0,005	0,956	Dimetilamina	1,396	2,067
Ciclohexano	0,000	0,044	E-Dicloroetano	0,000	0,000
Iodometano	1,442	3,491	Acetofenona	1,084	5,465
Tiofenol	1,579	6,308	Glicerol	1,554	1,994
THF	1,669	3,403	Tetrafluorometano	1,866	2,658
Bromometano	1,544	1,621	1-Bromopropano	1,645	1,977
1-Iodopropano	1,695	1,965	2-Bromopropano	1,331	1,894
2-Iodopropano	1,455	1,822	1-Bromo-3-Me-butano	1,425	1,645
1-Iodobutano	1,618	2,132	Etanotiol	1,499	2,751
Clorofórmio	1,016	1,848	Tricloroetano	1,894	2,562
1,2-Dimetóximetano	1,254	1,989	Metilamina	1,396	2,122

Tabela VII. Momentos de Dipolo das moléculas usadas para o teste de funções R(q) no método MNDO/PM3. Os momentos de dipolo são apresentados em debye.

### 4.3.3 Compensação de carga e Renormalização

Como definida na seção 2.2, a cavidade do soluto apresenta uma discretização de cargas em sua superfície que representa o potencial eletrostático do soluto. Geralmente, por razões numéricas, a soma de todas as cargas superficiais aparentes não satisfaz um requerimento básico do modelo, que é de acordo com a Lei de Coulomb:

$$Q_T^\sigma(th) = -\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon} Q_M \quad (80)$$

onde  $Q_T$  é a carga calculada teoricamente e  $Q_M$  é a carga líquida do soluto. Desta forma, a carga total da superfície da cavidade deve ser igual à carga total da molécula.

No modelo PCM, as cargas superficiais aparentes são particionadas em dois componentes:

$$q_i = q_i^N + q_i^e \quad (81)$$

onde os índices  $N$  e  $e$  referem-se respectivamente à  $i$ -ésima carga induzida pelo componente nuclear do campo elétrico do soluto e à carga induzida pelo componente eletrônico, então:

$$Q_T^N(th) = -\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon} Q_M^N \quad (82)$$

$$Q_T^e(th) = -\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon} Q_M^e \quad (83)$$

onde as equações acima representam as cargas eletrônicas e nucleares do soluto.

Quando, por erros numéricos, essa igualdade de cargas entre cavidade e soluto não é atingida, ocorre o chamado “erro de cavidade” ou “cauda de carga”. Um dos motivos do aparecimento deste tipo de erro é uma cavidade construída deficientemente de forma que regiões com densidade eletrônica permaneçam fora da cavidade. Esse tipo de erro não é encontrado com a utilização do algoritmo proposto neste trabalho devido à utilização de uma cavidade adequada. Resta porém, o problema numérico discutido acima. Um simples processo para contornar esse problema é a utilização de um processo de renormalização de cargas,<sup>[98]</sup> como segue:

$$q_{Lj}^+ = q_{Lj}^+ \left( 1 - \frac{1}{2} Q \sum_+ q_{Ki}^+ \right); \quad q_{Mj}^- = q_{Lj}^+ \left( 1 - \frac{1}{2} Q \sum_- q_{Ki}^- \right) \quad (84)$$

que consiste em introduzir um fator de compensação de carga, o qual distribui a carga  $-Q$  sobre as cargas superficiais de acordo com o sinal e a magnitude destas.

Com a utilização das funções  $R(q)$ , restaram erros numéricos da ordem de  $1.10^{-3}$ , desprezíveis portanto. Com a utilização do processo de renormalização de cargas, obteve-se a igualdade desejada entre a carga teórica calculada e a carga total da molécula. O exemplo

a seguir ilustra como procede o processo de renormalização de cargas para o cálculo do propanol no método semiempírico AM1:

```
Iteration 0
TOTAL CHARGE ON THE CAVITY SURFACE = -.00163 A.U.
EFFECTIVE VIRTUAL CHARGE = -.00172 A.U.
QTOT AFTER COMPENSATION = .00000 A.U.
```

```
Iteration 1
TOTAL CHARGE ON THE CAVITY SURFACE = -.00175 A.U.
EFFECTIVE VIRTUAL CHARGE = -.00124 A.U.
QTOT AFTER COMPENSATION = .00000 A.U.
```

```
Iteration 2
TOTAL CHARGE ON THE CAVITY SURFACE = -.00136 A.U.
EFFECTIVE VIRTUAL CHARGE = -.00179 A.U.
QTOT AFTER COMPENSATION = .00000 A.U.
```

```
Iteration 3
TOTAL CHARGE ON THE CAVITY SURFACE = -.00133 A.U.
EFFECTIVE VIRTUAL CHARGE = -.00175 A.U.
QTOT AFTER COMPENSATION = .00000 A.U.
```

```
*****
*** FINAL PCM RESULTS ***
*****
DELTA FREE ENERGY = -6.493966 Kcal/mol
FREE E CAVITATION = 15.028311 Kcal/mol
V. der W. FREE E = -9.620239 Kcal/mol
SOLVATION FREE E = -1.085894 Kcal/mol
```

Pode-se ver que após a geração da cavidade restam ainda “espúrios” numéricos no cálculo. Com a renormalização de cargas, esses “espúrios” desapareceram.

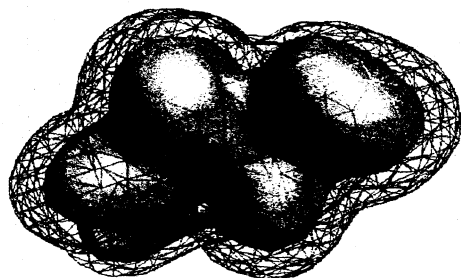


Figura 36: Representação gráfica de uma cavidade onde toda a superfície de potencial eletrostático (vermelho) está incluída no interior da cavidade (azul), um caso onde não aparecem “caudas de carga”.

## 5. Conclusões

O método apresentado mostra bons resultados na otimização de cavidades moleculares unidas ao algoritmo GEPOL. O método usado para calcular cargas atômicas (Mulliken) demonstrou ser eficiente como parâmetro para definição dos raios atômicos, além de sua conveniente característica de facilidade e rapidez de cálculo. As funções  $R(q)$ , usando a análise populacional Löwdin ou cargas derivadas do potencial eletrostático molecular, provavelmente não reduzirão o erro RMS, pois como trata-se de uma otimização contra resultados experimentais, as possíveis deficiências relacionadas às cargas de Mulliken desaparecerão. A implementação de um código utilizando estas formulações mais sofisticadas, provavelmente só tornará o método mais elegante, porém, com considerável aumento no tempo de computação e sem significativos aumentos em eficiência, exatidão e precisão. Esta metodologia utilizada também pode mascarar outras possíveis deficiências do modelo aqui utilizado, principalmente no que diz respeito aos métodos semiempíricos, pois o PCM tem se mostrado bastante preciso quando unido ao enfoque *ab initio*. Pode-se analisar esta questão de duas formas: a primeira diz respeito ao fato de que, embora essa compensação de erros exista, ela beneficia o resultado final, tornando-o mais próximo do valor experimental, e a segunda, diz respeito à perda de descrição física do fenômeno envolvido. Essa última pode ser motivo para várias discussões, podendo até ser visto como uma aproximação grosseira. Pode-se afirmar que dentro de um enfoque já largamente parametrizado (semiempírico), essa nova aproximação seria permitida, já que seria somente *mais uma* parametrização dentro do método. Dentro do enfoque *ab initio*, essa

parametrização seria uma perda de legitimidade de um enfoque *primeiros princípios*, embora isto não seja um motivo para não fazê-la.

Quanto à opção pela regressão polinomial de grau três, essa proveu a melhor concordância entre os resultados, como é provado pelos coeficientes de correlação. Diversos átomos não necessitam do terceiro grau nesses polinômios, mas por questão de uniformidade, deixamos o terceiro grau em todos os polinômios.

No enfoque *ab initio*, a dependência de conjuntos de base para gerar as cargas atômicas produz uma longa parametrização para cada base, fazendo o uso de funções  $R(q)$  proibitivo. Nesse enfoque, é necessário, além de prover o algoritmo com uma função para cada átomo, também uma função relacionada ao conjunto de bases utilizado para o cálculo.

Cálculos feitos para nitrocompostos mostraram energia livre de solvatação sempre superestimadas quando calculadas utilizando o enfoque semiempírico, assim, os erros não são computados para gerar as funções  $R(q)$ , e concluímos que o método aqui apresentado é desaconselhável para estudar este tipo de composto neste nível de cálculo. A literatura mostra que estudos *ab initio* desses compostos produzem resultados bastante razoáveis, embora com grande custo computacional. Mesmo quando em fase gasosa, os métodos semiempíricos geralmente não mostram uma boa descrição desses compostos, sendo que então, pode-se concluir que a adição de um método totalmente dependente das cargas atômicas líquidas só deveria piorar os resultados. Isso se deve ao fato de que neste trabalho optou-se por somente duas funções  $R(q)$  para o nitrogênio (uma com AM1 e outra com MNDO/PM3), e não uma para cada ambiente químico desse átomo. Como a carga do nitrogênio varia consideravelmente em cada ambiente, e sua distribuição de cargas não é bem descrita no enfoque semiempírico, esse átomo teve sua descrição limitada.

Os erros médios apresentados neste trabalho ( $0.47 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para o método AM1 e  $0.74 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para o método MNDO/PM3) comprovam que a metodologia adotada permite cálculos com uma exatidão bastante satisfatória. Comparando os erros aqui apresentados com cálculos *ab initio* de alto nível, os quais utilizam raios de Van der Waals tabelados e fatores de multiplicação para aumentar estes raios (1,20-1,25), pode-se afirmar que para o estudo das propriedades aqui apresentadas, este modelo é comparável aos cálculos feitos no enfoque *ab initio*. Os erros apresentados nos cálculos *ab initio* situam-se na faixa de  $0,2\text{-}0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , como pode ser visto na maioria das referências entre os anos 1995 e 1998 apresentadas neste trabalho, porém, com um elevado custo computacional. Com a utilização das metodologias semiempíricas, este custo computacional normalmente decresce na ordem de 100 vezes, tornando o cálculo rápido, e permitindo a obtenção de resultados satisfatórios.

## 7. Referências

- [1] R. Tolman, *Statistical Mechanics*;Dover,NY,1979
- [2] M. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*. Clarendon, Oxford,1987
- [3] J. A. Barker, D. Henderson, *Rev. Mod. Phys.*, 48(1976)587
- [4] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Ang. Chem.*, 29(1990)992
- [5] M. Born, *Z. Phys.*, 1(1920)45
- [6] R. Bell, *P. Trans. Faraday Soc.*, 27(1931)797
- [7] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 2 (1934)351
- [8] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, 58(1936)1486
- [9] P. Debye, E. Hückel, *Phys. Z.*, 24(1923)185
- [10] G. Alagona, Pullmann, E. Scrocco, J. Tomasi, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 5(1973)251
- [11] A. Pullmann, *The Supermolecule Approach*, em *Quantum Theory of Chemical Reaction*, Vol. 2, D. Reidel Pub. Co., 1980
- [12] M. J. Huron, P. Claverie, *J. Phys. Chem.*, 76(1972)2123
- [13] M. J. Huron, P. Claverie, *J. Phys. Chem.*, 78(1974)1853
- [14] M. J. Huron, P. Claverie, *J. Phys. Chem.*, 78(1974)1862
- [15] D. Rinaldi, J. L. Rivail, *Theor. Chim. Acta*, 32(1973)57
- [16] J. L. Rivail, D. Rinaldi, *Chem. Phys.*, 18(1976)233
- [17] O. Tapia, O. Goschinski, *Mol. Phys.*, 29(1975)1653
- [18] R. Constanciel, *Theor. Chim. Acta*, 69(1986)505
- [19] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 94(1994)2027.
- [20] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* 55(1981)117
- [21] S. Miertuš, J. Tomasi, *Chem. Phys.* 65(1982)239



- [22] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, S. Miertuš, R. Bonaccorsi, *J. Comp. Chem.* 8(1987)778
- [23] E. Silla, F. Villar, O. Nilsson, J. L. Pascual-Ahuir, O. Tapia, *J. Mol. Graph.* 8(1990)168
- [24] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, *J. Comp. Chem.* 9(1990)1047
- [25] E. Silla, I. Tuñón, J. L. Pascual-Ahuir, *J. Comp. Chem.* 9(1991)1077
- [26] V. Barone, R. Cammi, M. Cossi, B. Mennucci, J. Tomasi, *Recent Advances in the Description of Solvent Effects with the Polarizable Continuum Model*, 18/05/98, Comunicação Particular
- [27] C. Pomelli, J. Tomasi, *Theor. Chem. Acc.*, 99(1998)34
- [28] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* 68(1964)441
- [29] R. C. Weast, ed., *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Cleveland, 1981
- [30] F. J. Luque, M. Bachs, M. Orozco, *J. Comp. Chem.* 15(1994)847
- [47] D. A. McQuarrie, J. D. Simon, *Physical Chemistry*, University Sci. Books, CA, 1997
- [31] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* 255(1996)327
- [32] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frish, *J. Phys. Chem.* 100(1996)16098
- [33] V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107(1997)3210
- [34] M. A. Aguilar, F. J. Olivares Del Valle, *Chem. Phys.* 129(1989)439
- [35] S. Miertuš, J. Bartoš, *J. Mol. Liq.*, 33(1987)139
- [36] H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inne, R. Chújô, *J. Chem. Phys.*, 87(1997)
- [37] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2(1993)799
- [38] A. Klamt, *J. Phys. Chem.*, 99(1995)2224
- [39] T. N. Truong, V. N. Nguyen, E. V. Stefanovich, *Int. J. Quant. Chem.-Quantum Chemistry Symposium* 30 (1996) 403
-

- [40] A. Ben-Naim. *J. Chem. Phys.*, 82(1978)792
- [41] A. Ben-Naim, *Solvation Thermodynamics*, Plenum Press, NY, 1987
- [42] M. Orozco, F. J. Luque. *Chem. Phys.*, 182(1994)237
- [43] D. Thrular *et al*, *Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods*, Am. Chem. Soc. Symp., 1998, ACS
- [44] L. F. Pacios, *J. Comp. Chem.*, 16(1995)133
- [45] R. D. Hermann, *J. Comp. Chem.*, 18(1997)115
- [46] A. A. Rashin, K. Namboodiri, *J. Phys. Chem.*, 91(1997)603
- [47] V. Gogonea, E. Osawa. *J. Comp. Chem.*, 16(1995)817
- [48] E. V. Stefanovich. T. N. Truong, *Chem. Phys. Lett.*, 244(1995)65
- [49] C. S. Pomelli, J. Tomasi, *Theor. Chem. Acc.* 96(1997)39
- [50] B. Mennucci, M. Cossi. *Systems In Solution*, 5/01/98, Comunicação Particular
- [51] M. Nina, D. Beglou. B. Roux, *J. Phys. Chem. B*, 101(1997)5239
- [52] V. Dillet, D. Rinaldi. J. L. Rivail, *J. Phys. Chem.*, 98(1994)5034
- [53] H. S. M. Coexter. *Regular Complex Polytopes*; Cambridge University Press  
Cambridge, 1974
- [54] R. A. Pierotti, *Chem. Rev.* 76(1976)717
- [55] P. Claverie, em *Intermolecular Interactions: from Diatomics to Biomolecules*;  
B. Pullmann ed.. J. Wiley, Chichester, 1978
- [56] F. Floris, J. Tomasi. *J. Comp. Chem.* 10(1989)616
- [57] F. Floris, J. Tomasi. J. L. Pascual-Ahuir, *J. Comp. Chem.* 15(1991)784
- [58] D. J. Griffiths, *Introduction to Electrodynamics*, Prentice Hall, NJ, 1989
- [59] C. J. F. Böttcher. *Theory of Electric Polarisation*, Elsevier, Amsterdam, 1952
- [60] J. J. P. Stewart, *Mopac 93.00 Manual revision number 2*, Fujitsu Limited,
-

Tokyo, Japan (1993).

- [61] R. Cammi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 100(1994)7495
- [62] R. Cammi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 101(1994)3888
- [63] R. Cammi, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 104(1996)4611
- [64] M. Cossi, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* 228(1994)165
- [65] B. Mennucci, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 102(1995)6837
- [66] E. Coitiño, J. Tomasi, R. Cammi, *J. Comput. Chem.* 16(1995)20
- [67] E. Cancés, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107(1997)3032
- [68] E. Cancés, B. Mennucci, *J. Chem. Phys.*, 109(1998)249
- [69] E. Cancés, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 109(1998)260
- [70] M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, 286(1998)253
- [71] B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 106(1997)5151
- [72] V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 19(1998)404
- [73] M. Cossi, B. Mennucci, R. Cammi, *J. Comp. Chem.*, 17(1996)57
- [74] M. Negre, M. Orozco, F. J. Luque, *Chem. Phys. Lett.* 196(1992)27
- [75] G. G. Ferenczy, C. A. Reynolds, W. G. Richards, *J. Comp. Chem.* 11(1990)159
- [76] G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, *Chem. Rev.* 95(1995)829
- [77] M. Bachs, F. J. Luque, M. Orozco, *J. Comp. Chem.* 15(1994)446
- [78] C. Alhambra, F. J. Luque, M. Orozco, *J. Comp. Chem.* 15(1994)12
- [79] P. O. Löwdin, *J. Chem. Phys.* 56(1970)265
- [80] S. Cabani, P. Gianni, V. Mollica, L. Lepori, *J. Sol. Chem.* 10(1981)563
- [81] C. Cramer, D. Truhlar, *J. Comp. Chem.* 13(1992)1089
- [82] M. H. Abraham, G. S. Whiting, R. Fuchs, E. J. Chambers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2 (1990)291
-

- [83] C. Cramer, D. Truhlar. *Science* 256(1992)213
- [84] J. J. P. Stewart, , *J. Comp. Chem.* 10(1989)209
- [85] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch. E. F. Horsley, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107(1985)3902
- [86] M. Orozco, M. Bachs. F. J. Luque, *J. Comp. Chem.* 16(1995)563
- [87] F. J. Luque, M. J. Negre. M. Orozco, *J. Phys. Chem.*, 97(1993)4386
- [88] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, M. P. Vecchi, *Science* 220(1983)671
- [89] S. Kirkpatrick, *J. Stat. Phys.* 34(1984)975
- [90] W. H. Press, B. P. Flannery, J. A. Teikolsky, W. T. Vetterling, *Numerical Recipes*. Cambridge University Press, Cambridge, 1986
- [91] L. V. Tavares, F. N. Correia, *Optimização Linear e Não Linear*, Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa. 1986
- [92] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.* 21(1953)1087
- [93] J. Sadlej, *Semiempirical Methods of Quantum Chemistry*, John Wiley, NY, 1979
- [94] M. Karelson, T. Tamm. A. Katritzky, S. J. Cato, M. C. Zerner, *Tetr. Comp. Meth.* 5(1989)295
- [95] H. S. Rzepa, M. Y. Yi. M. M. Karelson, M. C. Zerner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2(1991)935
- [96] M. Szafran, M. M. Karelson, A. R. Katritzky, J. Koput, M. C. Zerner, *J. Comp. Chem.*,14(1993)371
- [97] I. R. Levine, *Quantum Chemistry*, 4<sup>th</sup> Ed., Prentice Hall, NJ, 1991
- J. P. Lowe, *Quantum Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed., Academic Press, London, 1993
- A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, Dover, NY, 1996
-

[98] M. Cossi, B. Mennucci, J. Pitarch, J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 19(1998)833

[99] F. J. Luque, *Comunicação particular*

---