

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas – ICEx

Programa de pós-graduação em Química

José Leal Rodrigues

**CORRELAÇÃO ENTRE DENSIDADE ELETRÔNICA E
PROPRIEDADES ELETRO-ÓPTICAS EM CRISTAIS:**

**Distribuição de polarizabilidade em biomoléculas e seus
agregados moleculares**

Belo Horizonte

2025

UFMG/ICEx/DQ. 1.659

T. 755

José Leal Rodrigues

**CORRELAÇÃO ENTRE DENSIDADE ELETRÔNICA E
PROPRIEDADES ELETRO-ÓPTICAS EM CRISTAIS:
Distribuição de polarizabilidade em biomoléculas e seus
agregados moleculares**

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação
em Química da Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial para a obtenção
do grau de Doutor em Ciências - Química.

Orientador: Prof. Dr Leonardo H. R. Dos
Santos

Coorientadora: Prof^ª. Dr^a Renata Diniz

Belo Horizonte

2025

Ficha Catalográfica

R696c
2025
T

Rodrigues, José Leal.
Correlação entre densidade eletrônica e propriedades eletro-ópticas em cristais [manuscrito] : distribuição de polarizabilidade em biomoléculas e seus agregados moleculares / José Leal Rodrigues. 2025.
206 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Leonardo Humberto Rezende dos Santos.
Coorientadora: Renata Diniz.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.
Bibliografia: f. 92-96.
Anexos: f. 97-206.

1. Físico-química – Teses. 2. Mecânica quântica – Teses. 3. Funcionais de densidade – Teses. 4. Aminoácidos – Teses. 5. Biomoléculas – Teses. 6. Ligação de hidrogênio – Teses. 7. Metais de transição – Teses. 8. Peptídeos – Teses. I. Santos, Leonardo Humberto Rezende dos, Orientador. II. Diniz, Renata, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

Programa de Pós-Graduação em Química
Departamento de Química - ICEX



"Correlação Entre Densidade Eletrônica e Propriedades Eletro-ópticas Em Cristais: Distribuição de Polarizabilidade Em Biomoléculas e Seus Agregados Moleculares"

José Leal Rodrigues

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Leonardo Humberto Rezende dos Santos - Orientador
UFMG

Profa. Renata Diniz - Coorientadora
UFMG

Prof. Charlane Cimini Corrêa
UFJF

Prof. Filipe Barra de Almeida
UFF

Prof. Hélio Anderson Duarte
UFMG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima
UFMG

Belo Horizonte, 23 de junho de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Humberto Rezende dos Santos, Professor do Magistério Superior**, em 23/06/2025, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Ferreira de Lima, Professor do Magistério Superior**, em 23/06/2025, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Charlane Cimini Corrêa, Usuária Externa**, em 23/06/2025, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Filipe Barra de Almeida, Usuário Externo**, em 23/06/2025, às 17:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Diniz, Professora do Magistério Superior**, em 23/06/2025, às 17:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helio Anderson Duarte, Professor do Magistério Superior**, em 23/06/2025, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4310529** e o código CRC **7F98E9C1**.

Agradecimentos

Agradeço à Química por revelar, em sua essência molecular, a beleza das transformações e a lógica invisível que rege a matéria. Este trabalho é fruto da paixão por compreender o mundo por meio de seus constituintes fundamentais e das ferramentas teóricas que nos permitem enxergar além do visível. À química, que une precisão, criatividade e persistência, dedico minha admiração e respeito, por ter sido a base sólida sobre a qual esta pesquisa foi construída.

Agradeço profundamente à minha família, que foi meu alicerce em todos os momentos desta caminhada. À minha esposa, Eva dos Santos Barros Leal, por seu amor, paciência e apoio incondicional. Aos meus filhos, Vitória Cristiny dos Santos Barros Leal, Valéria dos Santos Barros Leal e Victor dos Santos Leal, por cada sorriso, abraço e palavra de incentivo — vocês são minha maior motivação. E, com uma saudade que não se mede, dedico um agradecimento especial à minha filha Valentina, que partiu um mês antes do início deste doutorado. Meu anjinho, sua breve presença neste mundo transformou minha vida, e sua memória me deu forças nos momentos mais difíceis. Esta conquista também é sua.

Agradeço profundamente ao Professor Leonardo pela orientação generosa, pelo rigor científico e pelo constante encorajamento ao longo desta jornada. Suas contribuições foram essenciais não apenas para o desenvolvimento desta tese, mas também para minha formação como pesquisador. Com equilíbrio entre exigência e apoio, soube guiar meu olhar crítico e inspirar minha dedicação, deixando marcas que levarei para toda a vida acadêmica. À Professora Renata Diniz, minha coorientadora, agradeço sinceramente pelo incentivo contínuo e pelo olhar atento que enriqueceram cada etapa na UFMG.

Aos colegas do Laboratório 237, deixo meu sincero agradecimento pela convivência diária, pelo apoio mútuo e pelas trocas de conhecimento que tornaram o ambiente mais leve, produtivo e inspirador. Cada conversa, colaboração e momento compartilhado contribuíram não apenas para o desenvolvimento desta pesquisa, mas também para meu crescimento pessoal e acadêmico. Sou grato por fazer parte desse grupo que tanto me ensinou e motivou.

Agradeço à FAPEMIG pelo apoio financeiro essencial à realização desta pesquisa, ao IFMA Campus Grajaú pelo incentivo institucional contínuo e pelas condições oferecidas durante minha formação, e à Professora Anna Krawczuk pela generosidade em disponibilizar os recursos computacionais do PL-GRID, especialmente os clusters Prometeus e Ares, que foram fundamentais para a execução dos cálculos desta tese. O suporte de cada um foi decisivo para a concretização deste trabalho.

*"Por ora subsistem a fé,
a esperança e a caridade – as três.
Porém, a maior delas é a caridade."
(1 Coríntios 13:13)*

Resumo

Este trabalho aborda a previsão de propriedades eletro-ópticas em biomoléculas e complexos de aminoácidos, com foco em polarizabilidades, momentos de dipolo e suas implicações macroscópicas. Utilizando métodos baseados na Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), foram calculados tensores de polarizabilidade atômicos e de grupos funcionais distribuídos para polipeptídeos, aglomerados peptídicos e complexos de aminoácidos com metais de transição. A polarizabilidade isotrópica e anisotrópica foi analisada para entender como grupos funcionais, como ligações peptídicas e grupos de enxofre ($-SH$, $-S-S-$ e $-SCH_3$), influenciam respostas ópticas lineares e propriedades macroscópicas, como índices de refração e birrefringência. Esses grupos de enxofre demonstraram transferibilidade, mantendo propriedades eletrônicas estáveis em diferentes contextos moleculares, o que os torna unidades aditivas previsíveis. Os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com métodos DFT, utilizando funcionais como CAM-B3LYP e M08-HF, combinados com conjuntos de bases como aug-cc-pVDZ. A polarização mútua e os efeitos do campo local foram modelados com abordagens como o Modelo de Interação Átomo-Dipolo (ADIM). A metodologia proposta mostrou-se eficiente para estimar propriedades ópticas de grandes moléculas e agregados, com potencial aplicação no design racional de materiais orgânicos para tecnologias ópticas. Nosso estudo dispõe de ferramentas robustas para prever e entender as propriedades eletro-ópticas de sistemas moleculares complexos, destacando a importância de interações covalentes e não covalentes, como ligações de hidrogênio, na determinação de propriedades macroscópicas.

Palavras-chave: polarizabilidade; QTAIM. propriedades eletro-ópticas.

Abstract

This work focuses on predicting electro-optical properties in biomolecules and amino acid complexes, with an emphasis on polarizabilities, dipole moments, and their macroscopic implications. Using methods based on Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM), atomic and functional group polarizability tensors were computed for polypeptides, peptide clusters, and amino acid complexes with transition metals. Isotropic and anisotropic polarizabilities were analyzed to understand how functional groups, such as peptide bonds and sulfur-containing groups ($-SH$, $-S-S-$, and $-SCH_3$), influence linear optical responses and macroscopic properties, including refractive indices and birefringence. These sulfur groups exhibited transferability, maintaining stable electronic properties across different molecular environments, making them predictable additive units. Electronic structure calculations were performed using DFT methods with functionals such as CAM-B3LYP and M08-HF, combined with basis sets like aug-cc-pVDZ. Mutual polarization and local field effects were modeled using approaches such as the Atom-Dipole Interaction Model (ADIM). The proposed methodology proved effective in estimating the optical properties of large molecules and aggregates, with potential applications in the rational design of organic materials for optical technologies. Our study provides robust tools for predicting and understanding the electro-optical properties of complex molecular systems, highlighting the role of covalent and non-covalent interactions, such as hydrogen bonding, in determining macroscopic properties.

Keywords: polarizability; QTAIM. optoelectronic properties.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Interação entre elétrons e núcleos para definição do Hamiltoniano. Fonte: Imagem do autor.	29
Figura 2 – Representação de uma configuração de interação no movimento entre 10 núcleos e 10 elétrons. Fonte: Imagem do autor.	30
Figura 3 – Mapa de contorno da glicina e superfície de fluxo zero, delimitando as regiões atômicas dos átomos de oxigênios e carbono. Fonte: Imagem do autor. . . .	41
Figura 4 – Identificação dos Pontos Críticos nas Estruturas de (a) água, (b) Benzeno e (c) Adamantano. Fonte: BADER,1991.	42
Figura 5 – Tensores de polarizabilidade dos átomos na molécula de glicina.	45
Figura 6 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível teórico de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para polipeptídeos montados a partir de resíduos de glicina não zwitteriônicos.	54
Figura 7 – Componentes dos tensores de polarizabilidades (α_{11} , α_{22} , α_{33} , α_{iso} e $\Delta\alpha$) dos polipeptídeos a partir da adição de resíduos de glicina.	57
Figura 8 – Características de polarizabilidade de grupo α_{iso} e $\Delta\alpha$ para o resíduo de glicina central $-HNCH_2CO-$ nos polipeptídeos.	58
Figura 9 – Correlação linear entre volume molecular e (a) polarizabilidade isotrópica, (b) sua anisotropia para os polipeptídeos na forma zwitteriônica.	60
Figura 10 – Mapas de potencial eletrostático em u.a. plotado em uma superfície de isodensidade de 0,01 u.a. para os polipeptídeos estimados usando os vetores de momento de dipolo dos grupos funcionais exportáveis.	61
Figura 11 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível teórico de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para dipeptídeos de enxofre.	64
Figura 12 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível teórico de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para tripeptídeos de enxofre.	65
Figura 13 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível de teoria CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para agregados de glicina zwitteriônicos interagindo por ligações de hidrogênio.	72
Figura 14 – Tensores de polarizabilidade de complexos de aminoácidos: (a) cobalto(III) tris(glicinato), (b) cobre(II) bis(glicinato), (c) cobre(II) bis(glicinato) monohidratado, (d) níquel(II) bis(glicinato), (e) níquel(II) bis(L-alaninato), (f) cobalto(III) tris(β -alaninato), (g) cobalto(III) tris(L-prolinato), (h) cobre(II) bis(β -alaninato) dihidratado, (i) cobre(II) bis(β -alaninato) e (j) níquel(II) bis(histidinato). Todos foram estimados utilizando o nível de teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.	76
Figura 15 – Diferentes níveis de funcional DFT. (a) α_{iso} e (b) $\Delta\alpha$ para $Cu(gly)_2$	77

Figura 16 – Relação de conjuntos de bases no nível teórico M08HF para as propriedades do $Cu(gly)_2$: (a) polarizabilidade isotrópica; (b) polarizabilidade anisotrópica; (c) magnitude do momento dipolar; (d) volume; (e) permissividade; (f) índice de refração médio. Comparação feita como o método MP2.	79
Figura 17 – Matriz de correlação de diversos funcionais DFT no cálculo das propriedades $Cu(gly)_2$ e $Co(gly)_3$. Comparação feita como o método MP2/aug-cc-pVDZ.	80
Figura 18 – Tensores de polarizabilidade de agregados finitos, compostos de 1 a 10 complexos, calculados no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.	84
Figura 19 – Regressão linear entre propriedades à medida que a ordem dos agregados de $[Cu(gly)_2]_n$ aumenta (1 a 10 complexos) no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.	86
Figura 20 – Tensores de polarizabilidade de superagregados de complexos de aminoácidos calculados no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.	87
Figura 21 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de glicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	98
Figura 22 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de diglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	99
Figura 23 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de triglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	100
Figura 24 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de tetraglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	102
Figura 25 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de pentaglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	104
Figura 26 – Polarizabilidades isotrópicas moleculares e de grupos funcionais plotadas contra volumes moleculares	106
Figura 27 – Mapas de potencial eletrostático em au plotados em uma superfície de isodensidade de 0,01 au para os polipeptídeos estimados usando os vetores de momento de dipolo de átomos exportáveis	107
Figura 28 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de glicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	108
Figura 29 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de diglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	109
Figura 30 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de triglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	111
Figura 31 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de tetraglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	113
Figura 32 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de pentaaglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.	115

Figura 33 – Mapas de potencial eletrostático no nível teórico b3lyp/aug-cc-pVDZ, plotados em uma superfície de isodensidade (0,01 ua) para os polipeptídeos na forma zwitterion.	118
Figura 34 – Diferentes níveis de funcional DFT. $ \mu $ e ϵ - $Cu(gly)_2$	124
Figura 35 – Diferentes níveis de funcional DFT. n_{iso} e Volume - $Cu(gly)_2$	125
Figura 36 – Diferentes níveis de funcional DFT. α_{iso} e $\Delta\alpha$ - $Co(gly)_3$	126
Figura 37 – Diferentes níveis de funcional DFT. α_{iso} e $\Delta\alpha$ - $Co(gly)_3$	127
Figura 38 – Diferentes níveis de funcional DFT. α_{iso} e $\Delta\alpha$ - $Co(gly)_3$	128
Figura 39 – Funcionais DFT que geraram resultados consistentes com o método MP2 para as propriedades. Os valores são diferenças com a referência.	129
Figura 40 – Lista de Conjuntos de Base no nível da teoria M08HF para as propriedades do $Co(gly)_3$: (a) Polarizabilidade isotrópica; (b) Polarizabilidade anisotrópica; (c) Magnitude do momento dipolar; (d) Volume; (e) Permissividade relativa; e (f) Índice de refração médio.	129
Figura 41 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido Cobalto(III) tris(L-prolinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	130
Figura 42 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobalto(III) tris(β -alanato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ	131
Figura 43 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobalto(III) tris(glicinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	131
Figura 44 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(beta-alaninato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	132
Figura 45 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(glicinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	132
Figura 46 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(glicinato) monohidratado no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	133
Figura 47 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(beta-alaninato) dihidratado no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	133
Figura 48 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido Níquel(II) Bis(glicinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	133
Figura 49 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido níquel(II) bis(L-alanato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	135
Figura 50 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido níquel(II) nis(histidinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.	144
Figura 51 – Tensores de polarizabilidade de agregados finitos, compostos por 1 a 10 complexos, calculados no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.	147
Figura 52 – Regressão linear entre as propriedades à medida que a ordem dos agregados aumenta (de 1 a 10 complexos) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.	147

Lista de tabelas

Tabela 1	– Classificação dos Pontos Críticos (CPs) na QTAIM	42
Tabela 2	– Momento de dipolo, Polarizabilidade isotrópica e anisotrópica (em u.a.) dos grupos funcionais mais importantes que formam os polipeptídeos.	55
Tabela 3	– Magnitude do momento dipolar, componentes de polarizabilidade (em u.a.) e volume do grupo (em Å ³) para o resíduo -HNC ₂ H ₂ CO- central nos polipeptídeos	58
Tabela 4	– Momento dipolar e componentes do tensor de polarizabilidade (em u.a.) de peptídeos usando o banco de dados em comparação com cálculos em nível de teoria M06-HF/aug-cc-pVDZ. (LIGÓRIO et al., 2022).	62
Tabela 5	– Propriedades de dipeptídeos a base de enxofre calculadas no nível teórico CAM-B3LYP/aug-cc-pvdz.	66
Tabela 6	– Propriedades de grupos funcionais de dipeptídeos.	68
Tabela 7	– Propriedades de tripeptídeos a base de enxofre calculadas no nível teórico CAM-B3LYP/aug-cc-pvdz.	69
Tabela 8	– Propriedades de grupos funcionais de tripeptídeos.	70
Tabela 9	– Dipolos pontuais do grupo funcional das moléculas circundantes interagem com os átomos da glicina central.	73
Tabela 10	– Momentos dipolares e componentes de polarizabilidade (em u.a.) para a glicina central em agregados moleculares interagindo por ligações de hidrogênio, e calculados com o modelo de interação átomo-dipolo	74
Tabela 11	– Valores de momentos de dipolo, polarizabilidades e volume para grupos funcionais dos complexos metálicos no nível de teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.	82
Tabela 12	– Momentos dipolares e polarizabilidades para a molécula central do agregado finito no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.	84
Tabela 13	– Propriedades do estado sólido calculadas a partir de superagregados no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.	87
Tabela 14	– Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da glicina.	98
Tabela 15	– Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume (Å ³) e permissividade (ϵ) da molécula de glicina	98
Tabela 16	– Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da diglicina.	99
Tabela 17	– Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume (Å ³) e permissividade (ϵ) da molécula de diglicina	99

Tabela 18 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da triglicina.	101
Tabela 19 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de triiglicina	101
Tabela 20 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da tetraglicina.	103
Tabela 21 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de tetraglicina	103
Tabela 22 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da pentaglicina.	105
Tabela 23 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de pentaglicina	105
Tabela 24 – Valores de volumes moleculares ($\text{\AA}^3$) e áreas de superfície de potencial eletrostático em unidades de área.	106
Tabela 25 – Coordenadas atômicas, momentos dipolares atômicos, cargas atômicas e volume atômico da glicina zwitterion.	108
Tabela 26 – Momento de dipolo e polarizabilidades da molécula de glicina zwitterion . .	108
Tabela 27 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da diglicina zwitterion.	109
Tabela 28 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de diglicina zwitterion	110
Tabela 29 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da triglicina zwitterion.	111
Tabela 30 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de triglicina zwitterion	112
Tabela 31 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da tetraglicina zwitterion.	113
Tabela 32 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de tetraglicina zwitterion	114
Tabela 33 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da pentaglicina zwitterion.	116

Tabela 34 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de pentaglicina zwitterion	117
Tabela 35 – Momentos de dipolo e tensores de polarizabilidade (em u.a) para a glicina central de agregados moleculares interagindo por ligados hidrogênio e calculados usando o modelo de interação de dipolo, no qual ambas as moléculas circundantes e centrais foram substituídas por seus momentos de dipolo de grupo funcional associados.	119
Tabela 36 – Momento de dipolo e tensores de polarizabilidade (em u.a) para a glicina central em agregados moleculares conectados por ligações de hidrogênio variando de uma a nove moléculas de aminoácidos, calculados usando um modelo de interação dipolo no qual os momentos de dipolo atômico e as polarizabilidades foram empregados tanto para o entorno quanto para a molécula central.	119
Tabela 37 – Propriedades de todos os grupos funcionais de dipeptídeos dos sistemas de estudos	120
Tabela 38 – Propriedades do estado sólido calculadas a partir de superagregados no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.	121
Tabela 39 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).	134
Tabela 40 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).	135
Tabela 41 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).	135
Tabela 42 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobalto(III) tris(β -alanato).	136
Tabela 43 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobalto(III) tris(β -alanato)	137
Tabela 44 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).	137
Tabela 45 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobalto(III) tris(glicinato).	137
Tabela 46 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobalto(III) tris(glicinato). 137	
Tabela 47 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobalto(III) tris(glicinato).	138

Tabela 48 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(beta-alaninato).	138
Tabela 49 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(beta-alaninato).	138
Tabela 50 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(beta-alaninato).	138
Tabela 51 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(glicinato).	139
Tabela 52 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(glicinato).	139
Tabela 53 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(glicinato).	139
Tabela 54 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(glicinato) monohidratado.	140
Tabela 55 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(glicinato) monohidratado.	140
Tabela 56 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(glicinato) monohidratado.	140
Tabela 57 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(beta-alanato) dihidratado.	141
Tabela 58 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(beta-alanato) dihidratado.	141
Tabela 59 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(beta-alanato) dihidratado.	141
Tabela 60 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo níquel(II) bis(glicinato).	142
Tabela 61 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo de níquel(II) bis(glicinato).	142
Tabela 62 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo níquel(II) bis(glicinato).	142
Tabela 63 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo níquel(II) bis(L-alanato).	143
Tabela 64 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo níquel(II) bis(L-alanato).	143
Tabela 65 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo níquel(II) bis(L-alanato).	143

Tabela 66 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo níquel(II) bis(histidinato).	145
Tabela 67 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo níquel(II) bis(histidinato).	146
Tabela 68 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo níquel(II) bis(histidinato).	146
Tabela 69 – Momentos dipolares e polarizabilidades para a molécula central do agregado finito no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.	148

Sumário

1	INTRODUÇÃO	22
2	OBJETIVO	25
2.1	Objetivo geral	25
2.2	Objetivos específicos	25
I	REFERENCIAIS TEÓRICOS	27
3	PRINCÍPIOS DE MECÂNICA QUÂNTICA	28
3.1	Equação de Schrödinger	28
3.2	Problema Eletrônico de Muitos Corpos	29
3.3	O Método Hartree-Fock - HF	31
4	TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)	34
4.1	Visão geral do método DFT	34
4.2	Origens da DFT	34
4.2.1	Teoremas de Hohenberg-Kohn	35
4.2.2	Equações de Kohn-Sham	37
4.3	Funcionais de troca-correlação	38
5	TEORIA QUÂNTICA DE ÁTOMOS EM MOLÉCULAS (QTAIM)	40
5.1	Superfícies de Fluxo-zero	40
5.2	Pontos Críticos (CPs)	41
5.3	Partição Atômica de Propriedades Moleculares	43
5.4	Propriedades microscópicas e macroscópicas	43
5.5	Interação Átomo-Dipolo (ADIM)	46
II	DETALHES COMPUTACIONAIS	48
6	METODOLOGIA	49
6.1	Estruturas de Estudo	49
6.2	Métodos Computacionais	50
III	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
7	POLIPEPTÍDEOS NÃO ZWITTERION	53

7.1	Polarizabilidades atômicas e de grupos funcionais	53
8	POLYPEPTÍDEOS ZWITTERIÔNICOS	59
8.1	Correlação de Propriedades	59
8.2	Contribuição para o Banco de Dados	61
9	DI E TRIPEPTÍDEOS DE ENXOFRE	64
10	AGREGADOS DE GLICINA	72
10.1	Efeitos da ligação de hidrogênio	72
11	COMPLEXOS DE AMINOÁCIDOS COM METAIS DE TRANSIÇÃO .	75
11.1	Aspectos Gerais	75
11.2	Combinação Funcional/Conjunto de Bases	75
11.3	Polarizabilidades de Grupos Funcionais	80
11.4	Cálculos de Agregados Finitos de Complexos Metálicos	83
11.5	Superagregados	85
12	CONCLUSÃO	89
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICES	97
	APÊNDICE A – GLICINA NÃO ZWITTERIÔNICA	98
	APÊNDICE B – DIGLICINA NÃO ZWITTERIÔNICA	99
	APÊNDICE C – TRIGLICINA NÃO ZWITTERIÔNICA	100
	APÊNDICE D – TETRAGLICINA NÃO ZWITTERIÔNICA	102
	APÊNDICE E – PENTAGLICINA NÃO ZWITTERIÔNICA	104
	APÊNDICE F – RELAÇÕES DE PROPRIEDADES NA SÉRIE DA GLICINA	106
	APÊNDICE G – GLICINA ZWITTERION	108
	APÊNDICE H – DIGLICINA ZWITTERION	109
	APÊNDICE I – TRIGLICINA ZWITTERION	111

	APÊNDICE J – TETRAGLICINA ZWITTERION	113
	APÊNDICE K – PENTAGLICINA ZWITTERION	115
	APÊNDICE L – POTENCIAL ELETROSTÁTICA DA SÉRIE ZWITTERION	118
	APÊNDICE M – COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES VERSÕES DE MODELOS DE INTERAÇÃO DIPOLO	119
	APÊNDICE N – GRUPOS DE DI-ENXOFRE	120
	APÊNDICE O – GRUPOS DE TRI-ENXOFRE	121
	APÊNDICE P – COMBINAÇÃO DE FUNCIONAL E CONJUNTOS DE FUNÇÕES DE BASES	123
P.1	Momento de Dipolo e permissividade do complexo de Cobre(II) Bis(glicinato)	123
P.2	Índice de Refração e volume do complexo de Cobre(II) Bis(glicinato)	123
P.3	Polarizabilidade isotrópica e anisotrópica do Complexo de Cobalto(III) Tris(glicinato)	123
P.4	Momento de dipolo e permissividade do Complexo de Cobalto(III) Tris(glicinato)	123
P.5	Índice de refração e Volume do Complexo de Cobalto(III) Tris(glicinato)	123
P.6	Funcionais DFT consistentes com o método MP2 para as propriedades	123
	APÊNDICE Q – ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS	130
Q.1	Cobalto(III) Tris(L-Prolinato)	130
Q.2	Cobalto(III) Tris(beta-alaninato)	132
Q.3	Cobalto(III) Tris(glicinato)	132
Q.4	Cobre(II) Bis(beta-alaninato)	132
Q.5	Complexo Cobre(II) Bis(glicinato)	132
Q.6	Cobre(II) Bis(glicinato) Monohidratado	132
Q.7	Cobre(II) Bis(beta-alaninato) Dihidratado	132
Q.8	Níquel(II) Bis(glicinato)	132
Q.9	Níquel(II) Bis(L-alanato)	132
Q.10	Níquel(II) Bis(histidinato)	132
	APÊNDICE R – CÁLCULOS DE AGREGADOS FINITOS - COMPLEXO COBALTO(III) TRIS(GLICINATO)	147

ANEXOS	149
ANEXO A – DISTRIBUTED FUNCTIONAL-GROUP POLARIZABILITIES IN POLYPEPTIDES AND PEPTIDE CLUSTERS TOWARD ACCURATE PREDICTION OF ELECTRO-OPTICAL PROPERTIES OF BIOMACROMOLECULES	150
ANEXO B – BENCHMARK OF A FUNCTIONAL-GROUP DATABASE FOR DISTRIBUTED POLARIZABILITY AND DIPOLE MOMENT IN BIOMOLECULES	163
ANEXO C – A BUILDING-BLOCK DATABASE OF DISTRIBUTED POLARIZABILITIES AND DIPOLE MOMENTS TO ESTIMATE OPTICAL PROPERTIES OF BIOMACROMOLECULES IN ISOLATION OR IN AN EXPLICITLY SOLVATED MEDIUM	174
ANEXO D – DISTRIBUTED ATOMIC AND FUNCTIONAL GROUP POLARIZABILITIES FOR PREDICTION OF ELECTRO-OPTICAL PROPERTIES OF AMINO ACID COORDINATION COMPOUNDS IN THE SOLID STATE	185
ANEXO E – POLARIZABILIDADES ATÔMICAS E DE GRUPOS FUNCIONAIS DA SÉRIE DE BIOMOLÉCULAS GLY PARA APLICAÇÃO ELETRO-ÓPTICAS - XXI SBQT, 2021.	203
ANEXO F – ATOMIC DISTRIBUTED POLARIZABILITIES FOR ESTIMATION OF ELECTRO-OPTICAL PROPERTIES OF BIOMATERIALS - XX SBPMAT, 2022.	205

1 Introdução

As propriedades eletro-ópticas dos materiais são essenciais para diversas aplicações tecnológicas, como sensores e sistemas de comunicação óptica. Compreender os fatores que influenciam essas propriedades é fundamental para o desenvolvimento de materiais mais eficientes. Aqui investigamos as propriedades eletro-ópticas lineares de sistemas moleculares, utilizando cálculos baseados em primeiros princípios que incorporam a correlação eletrônica. A pesquisa concentra-se na análise de aminoácidos, seus agregados moleculares e seus complexos com metais de transição, buscando determinar seus comportamentos eletrônicos e estruturais, além de como estes se relacionam com as propriedades eletro-ópticas. Os estudos foram realizados tanto na fase gasosa quanto no estado cristalino, com o objetivo de entender como os grupos funcionais, as ligações químicas, a presença de metais de transição e as interações intermoleculares afetam o comportamento óptico desses sistemas.

A determinação experimental da polarizabilidade apresenta desafios consideráveis, decorrentes tanto de limitações técnicas quanto da complexidade da interação entre matéria e radiação. Um dos principais entraves é a dependência da polarizabilidade em relação à frequência da radiação utilizada, o que torna os resultados fortemente sensíveis à faixa espectral empregada — especialmente em situações de ressonância com transições eletrônicas ou vibracionais. Além disso, a escolha do método experimental, como espectroscopia de absorção ou espalhamento Raman, impõe restrições específicas, como a necessidade de transparência óptica, suscetibilidade a efeitos não lineares e limitações na faixa de atuação espectral. Fatores externos, como temperatura, pureza e estado físico do material, também impactam significativamente os resultados, particularmente em sistemas condensados, onde interações intermoleculares podem alterar a resposta eletrônica observada. Diante dessas dificuldades, a combinação entre experimentos e métodos teóricos torna-se essencial para a obtenção precisa e confiável da polarizabilidade molecular. No entanto, abordagens teóricas tradicionais, como métodos *ab initio*, embora forneçam acesso direto à função de onda e à densidade eletrônica, enfrentam limitações computacionais relevantes ao tratar sistemas de grande porte ou no estado sólido. Além disso, embora sejam eficazes para estimar propriedades macroscópicas, raramente permitem uma decomposição intuitiva das propriedades em termos de regiões espaciais ou grupos funcionais específicos.

Este trabalho propõe uma abordagem teórica para analisar propriedades baseada no particionamento da densidade eletrônica em domínios atômicos e funcionais. O método permite calcular propriedades globais (como momento de dipolo e polarizabilidade) e decompô-las em contribuições locais, revelando o papel de átomos e grupos funcionais na resposta eletro-óptica. Essa estratégia supera limitações de técnicas experimentais e teóricas convencionais, conectando propriedades microscópicas a efeitos macroscópicos. Foram estudadas estruturas de bancos de dados cristalográficos (CSD, PubChem), incluindo moléculas isoladas e agregados

supramoleculares, com foco em aminoácidos (glicina, cisteína, metionina e suas combinações) e seus complexos com metais de transição (*Cu*, *Co*, *Ni*), relevantes para optoeletrônica e sensores moleculares. A metodologia computacional envolveu: 1. Busca em bancos de dados estruturais e cálculos quânticos usando o programa Gaussian 16 para obter funções de onda e densidades eletrônicas; 2. Particionamento da densidade eletrônica via Teoria Quântica de Átomos em Moléculas - QTAIM, permitindo análise local; 3. Cálculo de propriedades (dipolo, polarizabilidades) com programa PolaBer e ADIM; 4. Determinação de propriedades ópticas macroscópicas (susceptibilidade elétrica, índice de refração) usando Grupol. Essa abordagem sistemática fornece resultados precisos com baixo custo computacional, sendo uma ferramenta acessível para o estudo de materiais funcionais e o desenvolvimento de aplicações tecnológicas baseadas em propriedades eletro-ópticas.

Nossa abordagem possibilita analisar detalhadamente o tensor de polarizabilidade e o momento de dipolo, quantificando os efeitos das interações intramoleculares e intermoleculares. Além disso, a pesquisa explorou os conceitos de aditividade e transferibilidade de grupos funcionais para prever as propriedades de novos materiais (RODRIGUES et al., 2023). A aditividade permite estimar a polarizabilidade de uma molécula como a soma das contribuições individuais de seus grupos funcionais, enquanto a transferibilidade possibilita aplicar esse conhecimento a sistemas similares (LAIDIG; BADER, 1990; BADER; BAYLES, 2000). Esses conceitos foram implementados e testados a partir de um banco de dados contendo polarizabilidades distribuídas (isto é, tensores de polarizabilidade) e momentos de dipolo extraídos de fragmentos de peptídeos e outros compostos (LIGÓRIO et al., 2022; LIGORIO et al., 2022).

Os resultados obtidos demonstraram que certos grupos funcionais, especialmente aqueles com átomos altamente polarizáveis, exercem grande influência nas propriedades eletro-ópticas, enquanto outros exercem um efeito apenas marginal. Além disso, os estudos revelaram que as interações intermoleculares no estado sólido podem alterar significativamente a polarização da densidade eletrônica, impactando o comportamento óptico do material. Para superar as limitações dos cálculos em fase sólida, em particular a limitação de incluir correlação eletrônica, desenvolvemos métodos baseados em agregados moleculares finitos, que simulam o ambiente cristalino de maneira mais acessível computacionalmente. Essa abordagem combinou cálculos altamente correlacionados de primeiros princípios com modelos semiempíricos para considerar os efeitos das interações intermoleculares.

Em pesquisa mais recente, apresentamos novas entradas para o banco de dados contendo polarizabilidades de grupos funcionais em agregados, isto é, calculados a partir de vetores de momento de dipolo extraídos de fragmentos de diversos polipeptídeos, com destaque para os grupos funcionais $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-NH_2$, $-NH_3^+$, $-COOH$, $-COO^-$ e $-CONH-$ (RODRIGUES et al., 2023). Referências anteriores, como os estudos de Dos Santos et al. (2015) e Ligorio et al. (2022), forneceram bases importantes para essa investigação. O primeiro trabalho analisou polarizabilidades em aminoácidos e alguns dímeros, destacando a influência

das ligações de hidrogênio. O segundo estudou momentos de dipolo e polarizabilidades em compostos cristalinos orgânicos em geral e investigaram os efeitos do solvente nas propriedades eletro-ópticas dos polipeptídeos imersos em água.

Além disso, apresentamos um estudo sobre complexos de aminoácidos com metais de transição, com destaque para os metais cobalto (*Co*), níquel (*Ni*) e cobre (*Cu*). Nesses sistemas, investigamos a melhor combinação entre funcional DFT e conjunto de base em comparação ao método MP2, avaliando diversas propriedades electro-ópticas. Identificamos o conjunto M08-HF/aug-cc-pVDZ como uma escolha promissora para a descrição precisa dessas estruturas complexas. Com essa combinação, além de considerar os efeitos da correlação eletrônica, realizamos cálculos para diferentes geometrias no estado gasoso, abrangendo agregados de 1 a 10 estruturas e superagregados com até 1000 complexos, analisando também o impacto das interações intermoleculares no comportamento óptico da molécula central. Os avanços alcançados nesta pesquisa contribuem para a compreensão e previsão das propriedades eletro-ópticas de biomoléculas, podendo auxiliar no design de novos materiais para aplicações tecnológicas. No entanto, ainda há desafios a serem superados, como a influência do ambiente cristalino e do solvente na transferibilidade das polarizabilidades e momentos de dipolo. Estudos futuros devem aprofundar essa questão para melhorar a precisão das previsões e expandir as possibilidades de síntese de novos materiais eletro-ópticos.

2 Objetivo

Este estudo propõe uma metodologia computacional para analisar propriedades eletro-ópticas (polarizabilidades e momentos de dipolo) em biomoléculas, agregados e complexos metálicos, combinando Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), Teoria do Funcional da Densidade (DFT), Cálculos Clássicos e análise de grupos funcionais. Os objetivos tem foco no desenvolvimento de modelos preditivos para materiais baseados em aminoácidos e seus derivados, incluindo validação de métodos e simulações no estado sólido com baixo custo computacional.

2.1 Objetivo geral

Propor uma metodologia sistemática para o cálculo e a investigação de propriedades eletro-ópticas de biomoléculas e seus agregados moleculares, com ênfase na distribuição de polarizabilidades e momentos de dipolo em sistemas contendo polipeptídeos, complexos metálicos e estruturas supramoleculares.

2.2 Objetivos específicos

- a) Selecionar estruturas no banco de dados Cambridge Structural Database (CSD) para a extração de funções de onda e densidades eletrônicas por meio de cálculos de estrutura eletrônica baseados em métodos quânticos;
- b) Aplicar a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) para particionar a densidade eletrônica, visando quantificar as contribuições atômicas e de grupos funcionais nas propriedades eletro-ópticas das biomoléculas;
- c) Calcular propriedades eletro-ópticas lineares — como momentos de dipolo e tensores de polarizabilidade isotrópica e anisotrópica — de biomoléculas e complexos de aminoácidos, utilizando métodos de estrutura eletrônica fundamentados em primeiros princípios;
- d) Analisar a aditividade e a transferibilidade de grupos funcionais em estruturas de aminoácidos, tanto nas formas não-zwitteriônica quanto zwitteriônica, com ênfase em fragmentos como $-CH_2-$, $-CH_3$, $-NH_2$, $-NH_3^+$, $-COOH$, $-COO^-$, $-SH$, $-S-S-$, $-SCH_3$, entre outros, em diferentes configurações moleculares, visando à construção de um banco de dados reutilizável para aplicações em biomacromoléculas;

- e) Avaliar os efeitos de interações intermoleculares, especialmente das ligações de hidrogênio, e do ambiente cristalino nas propriedades eletro-ópticas de agregados de peptídeos, utilizando o modelo de Interação Átomo-Dipolo (ADIM);
- f) Desenvolver e aplicar modelos de Interação Grupo Funcional–Dipolo e Molécula Central–Dipolo para simular os efeitos de polarização mútua e de campo local em sistemas moleculares agregados;
- g) Avaliar e validar diferentes funcionais da DFT e conjuntos de funções de bases por meio de benchmarking aplicado a complexos de aminoácidos com metais de transição, comparando os resultados com os obtidos pelo método MP2, com o objetivo de identificar modelos teóricos adequados para a predição de propriedades eletro-ópticas;
- h) Predizer, a partir das polarizabilidades isotrópica e anisotrópica, as propriedades do estado sólido de polipeptídeos e de seus complexos com metais de transição, de forma eficiente e com baixo custo computacional;
- i) Desenvolver uma metodologia preditiva aplicável ao design racional de novos materiais orgânicos, visando à simulação de propriedades eletro-ópticas de agregados e superagregados moleculares no estado sólido.

Os objetivos aqui delineados foram fundamentais para orientar metodologicamente esta pesquisa, garantindo uma abordagem sistemática e reprodutível na investigação das propriedades eletro-ópticas dos sistemas de estudo. Ao estabelecer desde a seleção crítica de sistemas-modelo até o desenvolvimento de protocolos computacionais validados, esses propósitos não apenas direcionaram as etapas do estudo, mas também permitiram a geração de dados confiáveis e parametrizações transferíveis, como será demonstrado nos capítulos subsequentes.

Parte I

REFERENCIAIS TEÓRICOS

3 Princípios de Mecânica Quântica

A mecânica quântica surgiu no início do século XX como uma resposta às limitações da física clássica em explicar fenômenos em escalas atômicas e subatômicas. Questões como o espectro de emissão de corpos negros, o efeito fotoelétrico e a estabilidade dos átomos levaram ao desenvolvimento de novas ideias. Max Planck introduziu o conceito de quantização de energia em 1900, seguido pela explicação de Einstein para o efeito fotoelétrico em 1905. Em 1924, Louis de Broglie propôs a dualidade onda-partícula, enquanto Werner Heisenberg, Erwin Schrödinger e outros formularam, na década de 1920, os pilares matemáticos da teoria, como a mecânica matricial e a equação de onda, consolidando uma visão probabilística e não determinística da natureza.

3.1 Equação de Schrödinger

A equação de Schrödinger independente do tempo é uma das bases da mecânica quântica, sendo crucial para entender o comportamento de partículas em sistemas microscópicos, como átomos e moléculas (SCHRÖDINGER, 1926). Ela permite determinar os estados de energia de sistemas quânticos estacionários, ou seja, sistemas cujas propriedades não mudam ao longo do tempo. A forma geral está mostrada na equação 3.1:

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (3.1)$$

$\hat{H}$ é o Hamiltoniano, que representa a energia total do sistema (cinética + potencial), $\psi(\vec{r})$ é a função de onda, que está relacionada com a probabilidade de encontrar uma partícula em uma determinada posição $\vec{r}$ e E é a energia do estado estacionário, ou autovalor de energia (VIANNA, 2004).

O Hamiltoniano para um sistema de uma partícula é dado pela somatória da energia cinética, que descreve como a partícula se movimenta, e a energia potencial que representa as forças que atuam sobre a partícula, como a atração entre um elétron e um núcleo no caso de átomos (MORGON; COUTINHO, 2007). Representado matematicamente pela equação 3.2:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \left[\frac{d^2}{dx^2} + \frac{d^2}{dy^2} + \frac{d^2}{dz^2} \right] + V(\vec{r}) \quad (3.2)$$

onde $V(\vec{r})$ é o potencial.

A equação de Schrödinger permite calcular formatos dos orbitais atômicos, níveis de energia, distribuição da densidade eletrônica e outras propriedades fundamentais, sendo exata para sistemas de um único elétron, como o átomo de hidrogênio e hidrogenóides. Para sistemas

com dois elétrons, a função de onda $\psi(\vec{r})$ deve obedecer ao princípio da antissimetria, segundo o qual a troca de coordenadas de dois elétrons idênticos inverte seu sinal: $\psi(\vec{r}) = -\psi(\vec{r})$. É impossível que dois elétrons estejam no mesmo estado quântico. Esse requerimento fundamenta o Princípio da Exclusão de Pauli (LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009). A antissimetria da função de onda impõe restrições à distribuição eletrônica em átomos e moléculas, impedindo que dois elétrons ocupem o mesmo orbital com o mesmo número quântico de spin ao mesmo tempo. Além disso, embora a equação de Schrödinger possa ser resolvida exatamente para sistemas com uma única partícula, resolver exatamente a equação para sistemas de muitos corpos (como moléculas ou sólidos) é impraticável devido à explosão combinatória do número de graus de liberdade (SZABO; OSTLUND, 1996). A figura 1 mostra o aumento de dificuldade para um sistema com dois elétrons e dois prótons.

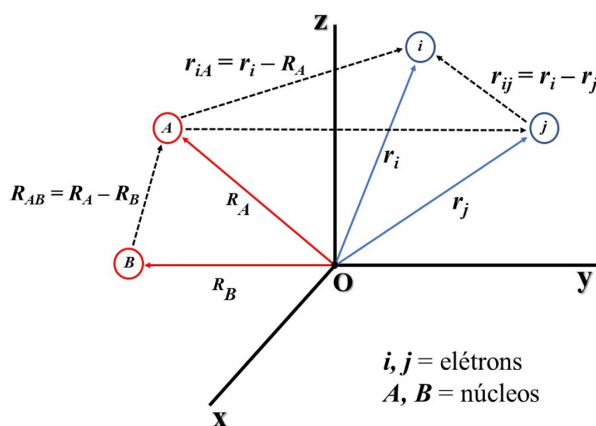


Figura 1 – Interação entre elétrons e núcleos para definição do Hamiltoniano. Fonte: Imagem do autor.

O cálculo do Hamiltoniano para sistemas com mais de um elétron apresenta desafios significativos devido à complexidade das interações entre as partículas. Cada elétron no sistema interage não apenas com os núcleos, mas também com todos os outros elétrons por meio da repulsão eletrostática, o que torna o potencial de interação não trivial. Essas interações levam à necessidade de considerar todos os termos cruzados no Hamiltoniano, aumentando muito o número de configurações possíveis. Além disso, a natureza indistinguível dos elétrons, governada pelo princípio de exclusão de Pauli, complica ainda mais o problema e faz surgir o que é chamado de problema de correlação eletrônica (MORGON; COUTINHO, 2007; VIANNA, 2004; SZABO; OSTLUND, 1996).

3.2 Problema Eletrônico de Muitos Corpos

Originalmente formulada para descrever sistemas quânticos, a equação de Schrödinger é exata apenas para átomos de um elétron devido à simplicidade relativa do Hamiltoniano, equação 3.2. No entanto, à medida que o número de partículas aumenta, como em átomos com muitos elétrons ou em moléculas, a complexidade do problema cresce conforme ilustrado pela figura 2.

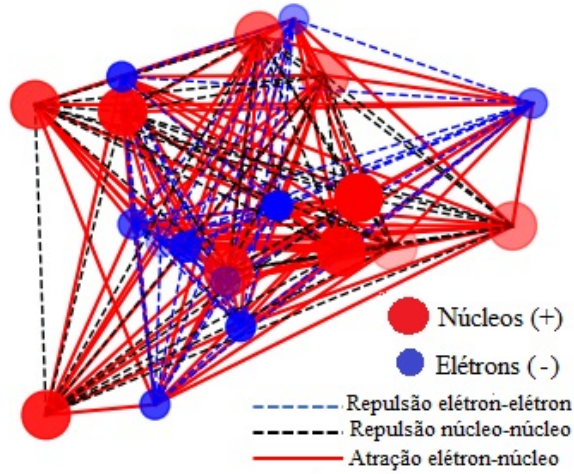


Figura 2 – Representação de uma configuração de interação no movimento entre 10 núcleos e 10 elétrons. Fonte: Imagem do autor.

Um átomo é composto por um núcleo cercado por vários elétrons. De forma geral, um sistema molecular é formado por M núcleos e N elétrons, com $N > M$. Para descrever completamente as interações em um aglomerado molecular, é necessário definir um conjunto de coordenadas espaciais para cada elétron e núcleo, o que torna o problema matematicamente complexo devido ao grande número de partículas e interações envolvidas. Essa dificuldade decorre de dois fatores principais: a necessidade de considerar todas as interações de par elétron-elétron, o que complica o termo de potencial no Hamiltoniano, e a imposição do princípio de exclusão de Pauli (MORGON; COUTINHO, 2007). O Hamiltoniano que representa a interação do conjunto de M núcleos e N elétrons é dado pela equação 3.3:

$$\hat{H} = - \underbrace{\sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} - \underbrace{\sum_{A=1}^M \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2}_{\hat{T}_N} - \underbrace{c \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e^2}{|\tilde{\mathbf{r}}_i - \tilde{\mathbf{R}}_A|}}_{\hat{V}_{eN}} + \underbrace{c \sum_{i < j}^N \frac{e^2}{|\tilde{\mathbf{r}}_i - \tilde{\mathbf{r}}_j|}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{c \sum_{A < B}^M \frac{Z_A Z_B e^2}{|\tilde{\mathbf{R}}_A - \tilde{\mathbf{R}}_B|}}_{\hat{V}_{NN}} \quad (3.3)$$

Onde $c = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}$, e para os elétrons i e j e os núcleos A e B , temos: $\hat{T}_e$ como a energia cinética dos elétrons; $\hat{T}_N$, a energia cinética dos núcleos; $\hat{V}_{eN}$, energia potencial de atração entre os núcleos e os elétrons; $\hat{V}_{ee}$, energia potencial de repulsão entre os elétrons; e $\hat{V}_{NN}$ a energia potencial de repulsão entre os núcleos. N é o número de elétrons e M o número de núcleos do sistema em estudo.

Para minimizar a complexidade do problema, Max Born e J. Robert Oppenheimer propuseram, em 1927, uma aproximação para descrever sistemas compostos por núcleos e elétrons (BORN; HEISENBERG, 1985). Essa abordagem baseia-se na grande diferença de massas entre os núcleos, que são muito mais pesados, e os elétrons, que são leves. Essa disparidade faz com que os núcleos se movimentem de forma significativamente mais lenta em comparação aos elétrons, permitindo que os movimentos desses dois tipos de partículas sejam tratados sepa-

radamente. Em termos matemáticos, a aproximação de Born-Oppenheimer (BO) consiste em expressar a função de onda $\psi(\vec{r})$ de uma molécula como o produto de uma função de onda eletrônica e uma função de onda nuclear. $\psi(\vec{r}) = \psi_{\text{eletrônica}} \cdot \psi_{\text{nuclear}}$.

Essa aproximação permite que o operador hamiltoniano seja tratado separadamente em termos eletrônicos e nucleares, equações 3.4 e 3.5. No entanto, a principal mudança é que as coordenadas nucleares, em vez de serem variáveis dinâmicas, passam a ser consideradas parâmetros fixos ao resolver a equação eletrônica (SZABO; OSTLUND, 1996). Após determinar os estados eletrônicos, a energia eletrônica obtida é usada como um potencial efetivo na equação nuclear, permitindo estudar o movimento dos núcleos de forma independente. No entanto, quando os elétrons não conseguem se ajustar instantaneamente ao movimento dos núcleos — como em sistemas de alta energia, transições eletrônicas ou quando os núcleos se movem rapidamente — a Aproximação de Born-Oppenheimer torna-se menos precisa (LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009).

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3.4)$$

$$\hat{H}_N = \hat{T}_N + E_e + \hat{V}_{NN} \quad (3.5)$$

Apesar desse avanço, a aproximação de Born-Oppenheimer mostrou-se insuficiente para sistemas maiores e mais complexos. Para superar essas limitações, foram desenvolvidos outros métodos aproximados ao longo do tempo. Em 1928, o método de Hartree propôs uma abordagem simplificada, tratando cada elétron como se estivesse se movendo em um campo médio gerado pelos outros elétrons (MORGON; COUTINHO, 2007). Posteriormente, o método Hartree-Fock refinou essa ideia, incorporando os efeitos da troca quântica, que emergem da simetria da função de onda associada à troca de elétrons idênticos, conforme imposto pelo princípio de antisimetria. Esse termo de energia é diferente da repulsão coulombiana, que se refere apenas à interação eletrostática direta entre cargas. Isso garantiu maior consistência nos cálculos e melhorou a descrição das interações quânticas entre os elétrons (SZABO; OSTLUND, 1996).

3.3 O Método Hartree-Fock - HF

O método de HF sugeriu tratar os elétrons como se estivessem se movendo em um campo médio gerado pelos outros elétrons. A ideia era substituir a interação entre os elétrons por uma média, o que simplifica a equação de Schrödinger para cada elétron. O Hamiltoniano de Hartree para o i -ésimo elétron será representado pela equação 3.6:

$$\hat{h}^H = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla_i^2}_{1^\circ} + \underbrace{\sum_A \frac{-Z_A e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|}}_{2^\circ} + \underbrace{\sum_{j>i} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}}_{3^\circ} \quad (3.6)$$

O primeiro termo é a energia cinética do i -ésimo elétron, o segundo termo é o potencial devido ao núcleo e o terceiro representa a interação entre o i -ésimo elétron e todos os outros (MORGON; COUTINHO, 2007).

Na equação 3.6, Hartree tratou os elétrons como partículas independentes, interagindo apenas através de um potencial médio. Ele não considerou que a troca de elétrons, um fenômeno quântico, influencia a energia e a distribuição eletrônica do sistema. Na aproximação de Hartree, esse efeito é desconsiderado, pois não há um termo explícito para representar a interação de troca. Em 1930, Vladimir Fock refinou essa abordagem, incluindo os efeitos de troca. Isso implica que, ao resolver a equação para cada elétron, deve-se considerar a interação entre os elétrons de acordo com a simetria de suas funções de onda como requerido pelo princípio da exclusão (VIANNA, 2004). Essa simetria define como a energia das partículas mudam quando suas coordenadas são trocadas. Para os elétrons, a função de onda muda de sinal quando as duas partículas são trocadas de posição. Com essa inclusão temos a equação 3.7, o hamiltoniano de Hartree-Fock.

$$\hat{h}^{\text{HF}} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + \sum_A \frac{-Z_A e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} + \sum_{j \neq i} (\hat{J}_j - \hat{K}_j) \quad (3.7)$$

O último termo representa a interação de Coulomb (operador $\hat{J}_j$) e a troca eletrônica (o operador $\hat{K}_j$ descreve a troca). A repulsão eletrostática é tratada como se cada elétron estivesse em um campo médio gerado pelos outros, sem considerar a natureza quântica dos elétrons. O termo com o operador $\hat{K}_j$ representa um efeito puramente quântico, decorrente da necessidade de a função de onda ser antissimétrica. Esse termo ajusta a repulsão clássica considerando a sobreposição das funções de onda, diminuindo a interação total, pois é impossível que dois elétrons ocupem exatamente o mesmo estado quântico. (VIANNA, 2004; LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009). Uma característica importante do método Hartree-Fock para resolver o problema da construção de $\psi(\vec{r})$ foi escrevê-la na forma de um determinante de (SLATER, 1931), ver a equação 3.8.

$$\psi(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(\vec{r}_1) & \psi_2(\vec{r}_1) & \cdots & \psi_N(\vec{r}_1) \\ \psi_1(\vec{r}_2) & \psi_2(\vec{r}_2) & \cdots & \psi_N(\vec{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(\vec{r}_N) & \psi_2(\vec{r}_N) & \cdots & \psi_N(\vec{r}_N) \end{vmatrix} \quad (3.8)$$

O termo $\psi_i(\vec{r}_j)$ representa o orbital molecular ou atômico associado ao estado i , avaliado na posição do elétron j . Cada coluna do determinante corresponde a um orbital, descrevendo a função de onda de um único elétron, enquanto cada linha corresponde à posição $\vec{r}_j$ do elétron j . A inclusão da proposta de Slater impede que dois elétrons ocupem dois estados quânticos e, além disso, fornece uma função de onda antissimétrica (LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009). Assim, a solução é obtida resolvendo as chamadas equações de Hartree-Fock usando a expressão 3.9.

$$\hat{f}\psi_i(\vec{r}_j) = \epsilon \psi_i(\vec{r}_j) \quad (3.9)$$

$\hat{f}$ é o operador de Fock, se relaciona com equação 3.7, na combinação dos termos de energia cinética, interação com o núcleo, e as interações médias entre os elétrons. Esse operador determina as funções de onda dos elétrons de forma iterativa, considerando o campo médio gerado pelas interações dos outros elétrons. Em vez de tratar explicitamente as interações de dois elétrons simultaneamente, ele simplifica essas interações usando um potencial médio.

A solução das equações de Hartree-Fock não é imediata, pois elas são interdependentes. Ou seja, as orbitais moleculares $\psi_i(\vec{r}_j)$ aparecem tanto no Hamiltoniano quanto nas próprias equações. O processo é iterativo: começa-se com uma suposição inicial para as orbitais, resolve-se as equações para esses orbitais, atualiza-se os orbitais, e repete-se o processo até que as soluções se estabilizem segundo algum critério de convergência (VIANNA, 2004; MORGON; COUTINHO, 2007).

O método Hartree-Fock, ao separar o problema de muitos elétrons em um conjunto de problemas de um único elétron em um campo médio, oferece uma solução aproximada útil e muito mais computacionalmente viável e apresentando a correlação de troca. No entanto, ele ignora o efeitos de correlação dinâmica entre os elétrons, no que refere-se às mudanças rápidas nas posições dos elétrons, levando em consideração a influência que um elétron exerce sobre o outro. Isso pode limitar sua precisão em sistemas mais complexos. Métodos mais avançados, como a teoria de perturbação ou a teoria do funcional da densidade (DFT), são usados para melhorar as previsões em sistemas mais desafiadores.

4 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

4.1 Visão geral do método DFT

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês Density Functional Theory) é amplamente utilizada em física, química e ciência dos materiais para estudar a estrutura eletrônica de sistemas complexos, como átomos, moléculas e sólidos. Baseando-se em princípios fundamentais da mecânica quântica, a DFT permite descrever e prever o comportamento de materiais sem a necessidade de informações experimentais prévias sobre suas propriedades específicas. Essa abordagem utiliza "funcionais" – funções que recebem outras funções como entrada – para calcular propriedades a partir da densidade eletrônica do sistema.

A DFT emergiu como uma ferramenta revolucionária na física desde a década de 1970, tornando-se amplamente adotada na química quântica a partir dos anos 1990 (RODRIGUES; CARIDADE, 2022). Seu desenvolvimento fundamenta-se nas equações de Kohn-Sham, que simplificam o problema quântico de múltiplos elétrons. No modelo DFT, o potencial eletrônico compõe-se de dois termos fundamentais: o potencial externo (V_{ext}), determinado pela estrutura do material, e o potencial efetivo (V_{eff}), que representa as interações eletrônicas (VIANNA, 2004).

Apesar de sua eficácia e menor custo computacional comparado a métodos tradicionais como a teoria de perturbações de Moller-Plessett em segunda ordem (MP2) e ordens superiores, ou o método de interação de configurações (CI), as principais dificuldades da DFT concentram-se na descrição de interações intermoleculares, especialmente forças de van der Waals e dispersão, cruciais para compreender reações químicas e sistemas biomoleculares (GOMES et al., 2019). Para superar essas restrições, estudos desenvolvem continuamente novos funcionais, que são funções matemáticas que descrevem o comportamento dos elétrons, e métodos de ajuste. Mesmo com esses desafios, a DFT permanece uma ferramenta indispensável na investigação de sistemas quânticos complexos (CUEVAS, 2005).

4.2 Origens da DFT

A DFT tem suas origens no modelo de Thomas-Fermi, que foi uma das primeiras tentativas de descrever a estrutura eletrônica dos materiais. No entanto, a base teórica moderna da DFT foi estabelecida em 1964 por Walter Kohn e Pierre Hohenberg, com a formulação dos dois teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) e por W. Kohn e L. J. Sham em 1965, com as equações Kohn-Sham (KS). Esses teoremas e equações forneceram os alicerces teóricos para transformar a DFT em uma ferramenta prática e poderosa para calcular estrutura eletrônica.

Nos tratamentos quânticos tradicionais, os estados de um sistema com N elétrons são descritos por funções de onda que dependem de $3N$ coordenadas (três para cada elétron). No entanto, os teoremas de Hohenberg-Kohn reduzem essa complexidade ao mostrar que é suficiente conhecer a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ que varia apenas no espaço tridimensional (VIANNA, 2004; LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009).

A densidade eletrônica, $\rho(\vec{r})$, equação 4.1, descreve a distribuição dos elétrons em um sistema em termos de sua posição espacial. Para calcular a densidade eletrônica, usamos a função de onda $\psi(\vec{r})$, que descreve o estado quântico dos elétrons no sistema (VIANNA, 2004).

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (4.1)$$

Onde $|\psi_i(\vec{r})|^2$ é a densidade de probabilidade de encontrar o um elétron na posição $\vec{r}$. A soma nos dá a distribuição dos elétrons no espaço, fornecendo uma visão de como eles estão distribuídos ao redor de um átomo ou molécula. A $\rho(\vec{r})$ é o conceito central da DFT.

4.2.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

O Primeiro Teorema de Hohenberg-Kohn estabelece que, para um sistema de muitos elétrons no estado fundamental, a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ determina de forma única o potencial externo V_{ext} (MORGON; COUTINHO, 2007). Como o potencial externo define o Hamiltoniano do sistema, isso significa que $\rho(\vec{r})$ também determina todas as propriedades do sistema, incluindo a função de onda do estado fundamental e a energia total. A demonstração desse teorema considera, por hipótese, que dois potenciais externos diferentes, V_{ext} e V'_{ext} , possam resultar na mesma densidade eletrônica do estado fundamental. Cada potencial corresponde a um Hamiltoniano distinto e, portanto, a uma função de onda do estado fundamental diferente: $\psi(\vec{r})$ e $\psi'(\vec{r})$. Usando o princípio variacional da mecânica quântica, que estabelece que, para qualquer função de onda tentativa que satisfaça as condições de contorno do sistema, o valor esperado da energia será sempre maior ou igual à energia exata do estado fundamental E_0 (VIANNA, 2004; MORGON; COUTINHO, 2007), chega-se a uma contradição: a energia do estado fundamental associada a $\psi(\vec{r})$ será sempre menor do que a energia obtida ao aplicar o Hamiltoniano correspondente a V'_{ext} sobre $\psi(\vec{r})$, e vice-versa. Matematicamente, isso é expresso pelas desigualdades 4.2:

$$E_0 < \langle \psi'(\vec{r}) | \hat{H}_e | \psi'(\vec{r}) \rangle \quad \text{e} \quad E'_0 < \langle \psi(\vec{r}) | \hat{H}'_e | \psi(\vec{r}) \rangle \quad (4.2)$$

A desigualdade à esquerda é o valor esperado da energia ao usar $\psi'(\vec{r})$, que não é a função de onda do estado fundamental para $\hat{H}_e$, como uma função de onda tentativa. A desigualdade à direita é o valor esperado da energia usando $\psi(\vec{r})$ como uma função de onda tentativa para o novo Hamiltoniano $\hat{H}'_e$. Somando as duas desigualdades, teríamos a inequação:

$$E_0 + E'_0 < E'_0 + E_0 \quad (4.3)$$

A desigualdade apresenta uma discordância lógica, já que um número não pode ser menor do que ele mesmo. Essa contradição demonstra que não podem existir dois potenciais externos diferentes que resultem na mesma densidade eletrônica do estado fundamental, confirmando a unicidade da relação entre $\rho(\vec{r})$ e V_{ext} (MORGON; COUTINHO, 2007).

O Segundo Teorema de Hohenberg-Kohn afirma que existe um funcional de energia $E[\rho(\vec{r})]$ que atinge seu valor mínimo quando a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ corresponde ao estado fundamental do sistema (VIANNA, 2004). Em outras palavras, a densidade do estado fundamental é aquela que minimiza a energia total do sistema. A energia do sistema, equação 4.4, é escrita como um funcional da densidade eletrônica:

$$E[\rho(\vec{r})] = F[\rho(\vec{r})] + \int V_{\text{ext}}\rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (4.4)$$

Onde $E[\rho(\vec{r})]$ é a energia total do sistema para uma densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$, $F[\rho(\vec{r})]$ é o funcional universal que inclui a energia cinética dos elétrons e a energia de repulsão entre eles (independe do potencial externo). O último termo representa a energia da interação dos elétrons com o potencial externo V_{ext} . O funcional $F[\rho(\vec{r})]$ descreve as propriedades intrínsecas do sistema eletrônico, relacionadas à natureza dos elétrons e suas interações mútuas. Esse funcional universal está decomposto na equação 4.5:

$$F[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (4.5)$$

$T_s[\rho(\vec{r})]$ é a energia cinética dos elétrons, que representa o movimento quântico das partículas. O termo $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ é a energia de repulsão entre os elétrons, também chamada de energia de interação eletrônica. Esse termo inclui a interação coulombiana clássica, ou seja, a repulsão elétrica entre as densidades de carga, e efeitos quânticos mais sutis, como a correlação eletrônica (VIANNA, 2004; MORGON; COUTINHO, 2007).

O termo $F[\rho(\vec{r})]$ do segundo teorema de Hohenberg-Kohn é o mais difícil de calcular, pois envolve a energia cinética dos elétrons e os termos de interação eletrônica. Embora a energia cinética seja mais acessível por aproximações conhecidas, a energia de repulsão entre elétrons é mais desafiadora. Ela se divide na energia Coulombiana, de forma clássica simples, e na energia de troca e correlação, que incorpora efeitos quânticos não triviais. A troca decorre da antissimetria da função de onda, enquanto a correlação envolve interações sutis entre elétrons, exigindo aproximações sofisticadas, como funcionais de troca e correlação (VIANNA, 2004). A construção de funcionais para esses termos segue como um dos principais desafios da Teoria do Funcional da Densidade.

Os teoremas de Hohenberg-Kohn são fundamentais para o desenvolvimento das equações de Kohn-Sham, pois mostram que a densidade eletrônica de um sistema determina completamente suas propriedades, incluindo a energia total. As equações de Kohn-Sham implementam essa ideia de forma prática, permitindo calcular as propriedades de sistemas quânticos de muitos

elétrons de maneira eficiente, utilizando sistemas fictícios mais fáceis de tratar, mas que têm a mesma densidade eletrônica do sistema real. Assim, os teoremas fornecem a base teórica que torna possível a descrição de sistemas quânticos com muitos elétrons.

4.2.2 Equações de Kohn-Sham

Em 1965, W. Kohn e L. J. Sham propuseram uma abordagem inovadora para determinar a estrutura eletrônica de sistemas de muitos elétrons, baseada na minimização do funcional de energia $E[\rho(\vec{r})]$. A proposta de Kohn-Sham estabelece que a densidade eletrônica do estado fundamental de um sistema de elétrons interagentes podem ser representada pela densidade eletrônica de um sistema fictício de elétrons não interagentes, movendo-se em um potencial efetivo. Esse potencial incorpora todas as interações eletrônicas de forma simplificada, permitindo uma descrição eficiente do sistema real. Dentro desse formalismo, o funcional universal, que engloba as energias cinética, de troca e correlação, é representado pela equação 4.5. Sabendo que $T_s[\rho(\vec{r})]$ é a energia cinética dos elétrons na $\rho(\vec{r})$ e $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ é a repulsão entre elétrons, também chamada de energia de troca e correlação de um sistema interagente de mesma densidade. Com isso, o funcional de energia, equação 4.6, que deve ser minimizado é:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + \int V_{\text{ext}} \rho(\vec{r}) dr + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} dr dr' + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (4.6)$$

A equação 4.6, representa que a energia cinética dos elétrons governa seu comportamento quântico, enquanto a interação da densidade eletrônica com o potencial externo representa a atração dos elétrons pelo núcleo atômico. A repulsão Coulombiana clássica entre as densidades eletrônicas inclui um fator $\frac{1}{2}$ para evitar a contagem dupla das interações entre pares de elétrons. Além disso, a energia de troca e correlação incorpora efeitos quânticos que vão além da interação clássica, como a antissimetria imposta pelo princípio da exclusão de Pauli e a correlação eletrônica, refinando a descrição do sistema.

A resolução do problema de muitos corpos é limitada pela ausência de uma fórmula analítica exata para o funcional $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, o que exige sua aproximação. Para determinar a $\rho(\vec{r})$, a equação de minimização da energia total é resolvida utilizando a equação de Schrödinger associada ao Hamiltoniano de Kohn-Sham ($\hat{h}^{KS}$), conforme a equação 4.7. No sistema proposto, os elétrons são descritos como se movessem de forma independente, sem interação direta entre si, mas sob a influência de um potencial médio, determinado pela densidade eletrônica, que inclui os efeitos de troca e correlação.

$$\hat{h}^{KS} = -\frac{\hbar^2}{2m} \left[\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right] + v^{KS}[\rho(\vec{r})] \quad (4.7)$$

Aplicando na equação de Schrödinger, temos:

$$\hat{h}^{KS}\psi(\vec{r}) = \left(\frac{\hbar^2}{2m} \left[\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right] + v^{KS}[\rho(\vec{r})] \right) \psi(\vec{r}) = \epsilon\psi(\vec{r}) \quad (4.8)$$

$v^{KS}[\rho(\vec{r})]$ é o potencial de Kohn-Sham, equação 4.9, ϵ é o autovalor associado a função de onda, que corresponde à energia da posição $\vec{r}$. Cada solução $\psi(\vec{r})$ tem uma energia associada, dada por ϵ diferente.

$$v^{KS}(\vec{r}) = V_{\text{ext}} + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (4.9)$$

O termo $v_{xc}[\rho(\vec{r})]$ é o potencial de troca e correlação, que captura os efeitos quânticos de interação entre elétrons além da repulsão Coulombiana. As funções $\psi(\vec{r})$ são ditas orbitais de KS. É importante destacar que esses orbitais não são as funções de onda do sistema interagente, tal como ϵ não é autovalor de energia do sistema real; apenas a densidade do estado fundamental $\rho(\vec{r})$ é igual nos sistemas real e fictício (MORGON; COUTINHO, 2007). É necessário resolver a equação de KS para determinar a densidade eletrônica, entretanto, $v^{KS}(\vec{r})$ depende de $\rho(\vec{r})$. Como não é possível resolver a equação diretamente, é adotado um cálculo autoconsistente (GOMES et al., 2019; DANIEL, 2021). O cálculo autoconsistente começa com uma estimativa inicial para a densidade eletrônica. A partir dessa estimativa, calcula-se o potencial de Kohn-Sham, que descreve a interação dos elétrons entre si e com o potencial externo. Em seguida, resolve-se a equação de Kohn-Sham para obter uma nova função de onda e densidade eletrônica. Esse processo é repetido até que a densidade eletrônica se estabilize, atingindo o estado autoconsistente, no qual não há mais mudanças significativas entre as iterações. Esse ajuste garante que a solução final seja correta dentro da aproximação utilizada.

4.3 Funcionais de troca-correlação

O cálculo exato do funcional de troca-correlação é extremamente difícil, exigindo aproximações para sua modelagem eficiente. A mais simples é a Aproximação da Densidade Local (LDA), que assume que o potencial de troca-correlação depende apenas da densidade eletrônica no ponto considerado, ignorando variações espaciais. A Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA) incorpora a densidade e seu gradiente, tornando-a mais precisa para sistemas com variações densitárias significativas. Ambas as aproximações descrevem interações eletrônicas além da repulsão Coulombiana (SOUSA; FERNANDES; RAMOS, 2007). A LDA, expressa pela equação 4.10:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \epsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r})), d\vec{r} \quad (4.10)$$

essa equação baseia-se no modelo de gás de elétrons homogêneo e é eficaz para sólidos metálicos, mas apresenta limitações para moléculas, onde a densidade não é uniforme. Aqui, $\epsilon_{xc}^{hom}(\rho(\vec{r}))$

representa a densidade de energia de troca e correlação, obtida teoricamente ou via padrão de referência de gás de elétrons uniforme.

A GGA melhora a LDA ao incluir o gradiente da densidade ($\nabla\rho(\vec{r})$), como na equação 4.11

$$E_{xc}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int f(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})), dr \quad (4.11)$$

onde $f(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r}))$ é ajustada empiricamente ou baseada em princípios físicos, permitindo uma descrição mais precisa das interações eletrônicas. Exemplos incluem os funcionais PBE e BLYP (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). Aproximações mais avançadas incluem os funcionais meta-GGA e híbridos com adição da equação 4.12. Os meta-GGA, que adicionam a densidade de energia cinética local.

$$\tau(\vec{r}) = \sum_i |\nabla\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (4.12)$$

Essa combinação melhora a precisão para sistemas com muitos elétrons. Os funcionais híbridos combinam DFT e Hartree-Fock, incorporando uma fração da troca exata de acordo com a equação 4.13:

$$E_{xc}^{\text{híbrido}} = aE_x^{HF} + (1 - a)E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (4.13)$$

onde E_x^{HF} é a energia de troca exata, enquanto E_x^{GGA} e E_c^{GGA} são as componentes aproximadas de troca e correlação, respectivamente. O coeficiente a , geralmente entre 0 e 1, define a contribuição da troca exata; no funcional B3LYP, $a = 0,25$. Temos que a correlação dinâmica, essencial para capturar efeitos de dispersão e interações além da aproximação de campo médio, está associada às flutuações temporais das interações eletrônicas, sendo contemplada nos funcionais meta-GGA:

$$E_{xc}^{\text{meta-GGA}}[\rho(\vec{r})] = \int g(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r}), \tau(\vec{r})), dr \quad (4.14)$$

onde $g(\rho(\vec{r}))$ inclui a energia cinética local para maior precisão em sistemas não homogêneos.

Os funcionais de troca e correlação são amplamente implementados em softwares como Gaussian, VASP e Quantum ESPRESSO. A densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ é ajustada iterativamente para minimizar a energia total do sistema, sendo essencial para cálculos de geometria molecular, energias de ligação, propriedades espectroscópicas e reatividade química. A escolha do funcional adequado depende do sistema e da propriedade investigada, equilibrando precisão e custo computacional (SOUSA; FERNANDES; RAMOS, 2007; CUEVAS, 2005).

5 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM)

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), desenvolvida por Richard F. W. Bader, é uma abordagem que utiliza a densidade eletrônica local $\rho(\vec{r})$ para descrever e interpretar as propriedades químicas e estruturais de sistemas moleculares. Baseada em conceitos da Mecânica Quântica, a QTAIM define átomos em moléculas como regiões delimitadas por superfícies de divisão, onde o gradiente da densidade eletrônica se torna perpendicular à direção normal a esta superfície. Essa teoria identifica pontos críticos da densidade, como os pontos de ligação (BCP), que caracterizam a natureza das interações químicas. Além disso, permite calcular cargas atômicas, energias e forças de ligação, sendo amplamente aplicada no estudo de ligações covalentes, interações fracas e propriedades eletrônicas de materiais.

5.1 Superfícies de Fluxo-zero

Na Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), a densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ é a grandeza central para entender a distribuição de elétrons em uma molécula ou sistema químico. Essa densidade, que é uma função das coordenadas espaciais, descreve a probabilidade de encontrar elétrons em diferentes regiões do espaço (HERNÁNDEZ-TRUJILLO; BADER, 2001; BECKE, 2007). Em QTAIM, $\rho(\vec{r})$ é usada para identificar a divisão dos átomos dentro de uma molécula por meio de superfícies de divisão denominadas superfícies de fluxo-zero, onde o gradiente da densidade eletrônica ($\nabla\rho(\vec{r})$) é perpendicular à direção normal a superfície (LAIDIG; BADER, 1990). A figura 3 representa o limite entre duas regiões de densidades eletrônicas, esquematizadas por esferas tangentes.

As superfícies de fluxo-zero definem os limites entre diferentes átomos dentro de uma molécula e são determinadas pela condição de que não há fluxo de $\rho(\vec{r})$ através dessas superfícies (BADER et al., 1987; BADER; BAYLES, 2000). Matematicamente, essa condição é expressa na equação 5.1:

$$\nabla\rho(\vec{r}) \cdot \hat{n}(\vec{r}) = 0 \quad (5.1)$$

Onde $\nabla\rho(\vec{r})$ é o gradiente da densidade eletrônica no ponto r e $\hat{n}(\vec{r})$ é o vetor normal à superfície no mesmo ponto da superfície. Essa equação implica que o fluxo de densidade eletrônica é paralelo à superfície, resultando na ausência de fluxo entre regiões adjacentes. Essas regiões são chamadas de bases atômicas. Cada base atômica contém um núcleo e é delimitada por uma superfície de fluxo-zero, formando o domínio de influência do átomo (BADER; BAYLES, 2000).

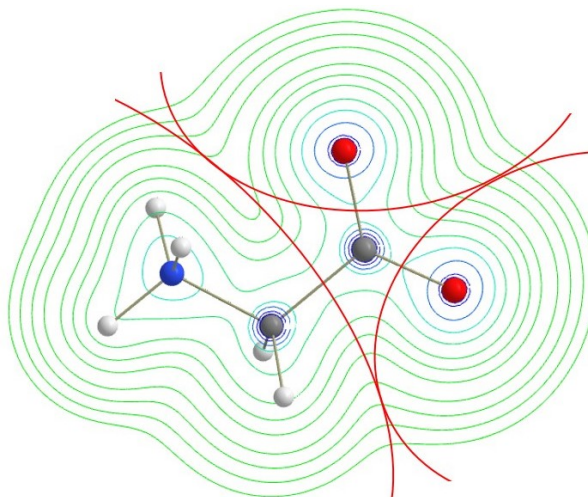


Figura 3 – Mapa de contorno da glicina e superfície de fluxo zero, delimitando as regiões atômicas dos átomos de oxigênios e carbono. Fonte: Imagem do autor.

Dentro de cada base atômica, propriedades como a densidade eletrônica e o fluxo de carga são bem definidas e podem ser atribuídas exclusivamente a um único átomo (LAIDIG; BADER, 1990; BADER et al., 1992). Com isso, a superfície de fluxo-zero é uma ferramenta essencial para particionar o espaço molecular de maneira rigorosa, conectando aspectos quânticos da densidade eletrônica com conceitos clássicos de química, como átomos e ligações.

5.2 Pontos Críticos (CPs)

Um ponto crítico (CP), figura 4, é um ponto no espaço molecular onde o gradiente de $\rho(\vec{r})$ é zero, indicando um comportamento característico da densidade naquela região. Os pontos críticos são classificados por dois parâmetros. O primeiro é o número de autovalores não nulos da matriz Hessiana do laplaciano da densidade eletrônica, chamado de Posto k . O segundo é a soma dos sinais das curvaturas locais nas direções x , y e z , classificado como Assinatura s (MATTA; BOYD, 2007). Os autovalores associados aos pontos críticos descrevem a curvatura de $\rho(\vec{r})$ nesses pontos, indicando se a densidade é máxima, mínima ou se há um ponto de sela. Essa informação é essencial para caracterizar a topologia da densidade eletrônica, que se refere à distribuição e organização da densidade em uma molécula. Os autovalores, representados por λ_1 , λ_2 e λ_3 , são obtidos a partir da diagonalização da matriz Hessiana de $\rho(\vec{r})$ nos pontos críticos. O laplaciano da densidade eletrônica é representado pela equação 5.2:

$$\nabla^2 \rho(\vec{r}) = \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (5.2)$$

A matriz Hessiana, equação 5.3, é aplicada a $\rho(\vec{r})$ para estudar sua variação no espaço molecular. Ela descreve a curvatura local de $\rho(\vec{r})$ em um ponto no espaço molecular. Os autovalores da Hessiana fornecem informações sobre a curvatura de $\rho(\vec{r})$ em diferentes regiões, enquanto

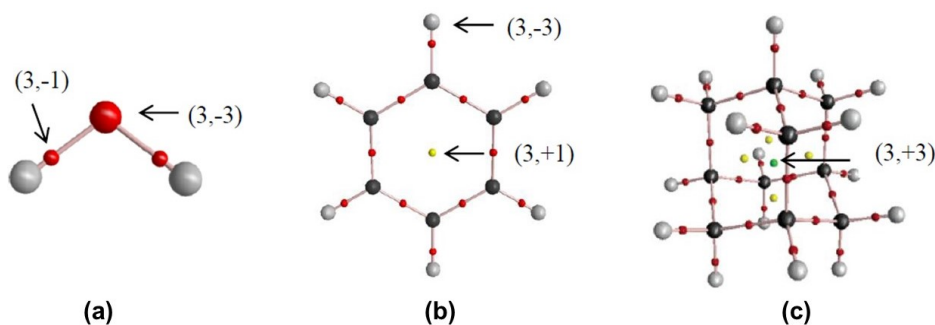


Figura 4 – Identificação dos Pontos Críticos nas Estruturas de (a) água, (b) Benzeno e (c) Adamanatano. Fonte: BADER,1991.

os autovetores indicam as direções associadas a essas variações. A matriz Hessiana é simétrica quando as segundas derivadas mistas de $\rho(\vec{r})$ existem e são contínuas (MILLER, 1990).

$$H = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{bmatrix} = \mathbf{P} \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \mathbf{P}^{-1}, \quad (5.3)$$

Onde H é matriz Hessiana da $\rho(\vec{r})$, composta pelas segundas derivadas parciais, e P a matriz composta pelos autovetores da Hessiana. E para os autovalores da matriz Hessiana, elementos da matriz diagonal, temos λ_1 , λ_2 e λ_3 .

Os resultados da matriz Hessiana são fundamentais para classificar os PCs da densidade eletrônica. Se todos os autovalores são positivos, $\rho(\vec{r})$ apresenta um mínimo local; se todos são negativos, há um máximo local. Se os autovalores possuem sinais opostos, o ponto é um ponto de sela. Existem quatro tipos de PCs, identificados pelo par (k, s) . A tabela 1 apresenta essa classificação, que inclui: o ponto crítico nuclear, que indica a posição de um átomo; o ponto crítico de ligação, que está associado às ligações químicas; o ponto crítico de anel, que representa regiões onde a densidade eletrônica é relativamente elevada e distribuída, podendo estar relacionada a efeitos de aromaticidade ou conjugação eletrônica; e o ponto crítico de cavidade, que indica vazios moleculares ou regiões de baixa densidade eletrônica (MATTA; BOYD, 2007).

Tabela 1 – Classificação dos Pontos Críticos (CPs) na QTAIM

Tipo de CP	(k, s)	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$	Interpretação
Núcleo	(3, -3)	-, -, -	Ponto máximo local da densidade
Ligação	(3, -1)	-, -, +	Sela (mínimo em duas direções, máximo em uma)
Anel	(3, +1)	-, +, +	Sela (mínimo em uma direção, máximo em duas)
Cavidade	(3, +3)	+, +, +	Ponto mínimo local da densidade

Os pontos críticos fornecem informações detalhadas sobre a distribuição eletrônica e as interações químicas dentro de uma molécula. Esses pontos identificam regiões de alta e baixa

densidade, refletindo a natureza das ligações químicas, a estrutura de núcleos atômicos e a formação de cavidades. A interpretação dos pontos críticos permite uma compreensão aprofundada da arquitetura eletrônica da molécula, das interações intermoleculares e das propriedades químicas e físicas (BADER; BAYLES, 2000).

5.3 Partição Atômica de Propriedades Moleculares

A divisão do espaço molecular em bases atômicas permite uma análise detalhada das propriedades eletrônicas, atribuindo contribuições específicas a cada átomo dentro de um modelo teórico bem definido. Entre as propriedades comumente estudadas estão as cargas atômicas, as polarizações elétricas, os volumes atômicos, as energias totais atômicas e suas diversas contribuições, além da localização dos elétrons dentro de uma base ou de sua delocalização entre duas bases (MATTA; BOYD, 2007). Nesse sentido, o valor esperado de uma propriedade, calculado por meio de um operador médio sobre todo o espaço, pode ser expresso como a soma dos valores esperados desse operador, calculados para cada átomo da molécula ou do cristal, em unidades atômicas. Esse operador, $\hat{O}$, é dado pela equação 5.4:

$$\langle \hat{O} \rangle_{\text{Molécula}} = \sum_i^N \left(\int_{\Omega_i} \rho(\vec{r}) dr \right) = \sum_i^N O(\Omega_i) \quad (5.4)$$

o valor $\langle \hat{O} \rangle_{\text{Molécula}}$ representa a média de uma propriedade da molécula, enquanto $O(\Omega_i)$ representa a média dessa propriedade para cada átomo Ω_i . A soma é realizada considerando todos os átomos presentes na molécula ou no cristal (BADER et al., 1987; BADER et al., 1992). A expressão indica que o cálculo leva em conta as posições de todos os elétrons, exceto um, e também inclui as contribuições de todos os spins dos elétrons.

A equação 5.4 propõe que qualquer propriedade de uma molécula, que pode ser descrita por $\rho(\vec{r})$, pode ser expressa como a soma das contribuições de cada átomo. Com isso, podemos calcular a propriedade total da molécula somando as propriedades individuais de cada átomo. Isso implica que as propriedades da molécula são aditivas. Com o conceito de aditividade, a QTAIM também introduz a transferibilidade, que se refere à capacidade de transferir informações sobre as propriedades atômicas ou moleculares de um sistema para outro (MATTA; BOYD, 2007). Isso implica que, ao conhecermos a estrutura e o comportamento de certos átomos ou grupos de átomos em uma molécula, podemos aplicar esse conhecimento para prever o comportamento de átomos ou grupos semelhantes em outras moléculas ou cristais, mesmo que esses sistemas sejam distintos.

5.4 Propriedades microscópicas e macroscópicas

Nesta seção, exploraremos os conceitos fundamentais de momento de dipolo ($\vec{\mu}$) e polarizabilidade (α) para átomos e moléculas, além de analisar como esses conceitos afetam as

propriedades dos agregados, como moléculas e cristais. Simplificadamente, o $\vec{\mu}$ é uma medida de quão polarizado um sistema de cargas elétricas se encontra. Em um sistema composto por partículas carregadas (como átomos ou moléculas), o momento de dipolo é calculado somando, para cada partícula, o produto de sua carga (q) pela sua posição no espaço ($\vec{r}_i$), conforme a equação 5.5 (LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009). Essa soma vetorial indica como as cargas estão distribuídas, mostrando se há separação entre cargas positivas e negativas. Assim, o momento de dipolo mede a polaridade do sistema e o quanto ele se comporta como um dipolo elétrico.

$$\vec{\mu} = \sum_i q(\vec{r}_i) \quad (5.5)$$

Para uma distribuição de cargas eletricamente neutra, o valor do momento de dipolo elétrico é independente da origem do sistema de coordenadas utilizado para representar as posições das partículas. No entanto, para sistemas com carga líquida, o momento de dipolo total depende da escolha da origem do sistema de coordenadas. Ou seja, a posição do ponto de referência pode afetar o valor calculado do momento de dipolo (SZABO; OSTLUND, 1996; LEVINE; BUSCH; SHULL, 2009). A abordagem utilizada nesta tese baseia-se na determinação do vetor momento de dipolo de uma base atômica Ω , como a soma de um termo de polarização de densidade eletrônica $\vec{\mu}_p(\Omega)$ e uma contribuição de transferência de carga $\vec{\mu}_c(\Omega)$, conforme a equação 5.6:

$$\vec{\mu}(\Omega) = \vec{\mu}_p(\Omega) + \vec{\mu}_c(\Omega) \quad (5.6)$$

Podemos escrever $\vec{\mu}(\Omega)$, como a equação 5.7 abaixo:

$$\vec{\mu}(\Omega) = - \int_{\Omega} [\vec{r} - \vec{R}_{\Omega}] \rho(dr) + [\vec{R}_{\Omega} - \vec{R}_0] q(\Omega) \quad (5.7)$$

Aqui, $q(\Omega)$ representa a carga associada à base atômica Ω , $\vec{R}_{\Omega}$ é o vetor de posição da base atômica em relação a um sistema de coordenadas arbitrário, e $\vec{R}_0$ é a origem desse sistema de coordenadas. Para garantir que o momento de dipolo seja independente da escolha da origem, o termo de transferência de carga é reformulado utilizando as cargas de translação (MATTA; BOYD, 2007). Essas cargas de translação permitem que os momentos de dipolo atômico sejam transferíveis de um sistema para outro, como mostrado na equação 5.8:

$$\vec{\mu}_c(\Omega) = \sum_{\Lambda} q(\Omega|\Lambda) [\vec{R}_{BCP} - \vec{R}_{\Omega}] \quad (5.8)$$

$q(\Omega|\Lambda)$ representa a carga induzida no átomo Ω devido à sua ligação com o átomo Λ . O termo $\vec{R}_{BCP}$ é o vetor de posição do ponto crítico de ligação (BCP) que conecta os núcleos Ω e Λ , medido em relação a uma origem arbitrária $\vec{R}_0$. A soma abrange todas as bases Λ que estão diretamente ligadas ao átomo Ω , refletindo as interações entre Ω e seus vizinhos (MATTA; BOYD, 2007).

As componentes do tensor de polarizabilidade podem ser determinadas calculando a derivada numérica do momento dipolar em relação a um campo elétrico aplicado externamente. Essa abordagem é válida desde que a perturbação causada pelo campo na densidade eletrônica seja suficientemente pequena para assegurar uma resposta linear do sistema (NYE et al., 1985). A componente $\alpha_{ij}(\Omega)$ do tensor de polarizabilidade é dada pela equação 5.9:

$$\alpha_{ij}(\Omega) = \lim_{\vec{F}_j^{ext} \rightarrow 0} \frac{\vec{\mu}_i^{\vec{F}_j^{ext}}(\Omega) - \vec{\mu}_i^0(\Omega)}{\vec{F}_j^{ext}} \quad (5.9)$$

Onde $\vec{\mu}_i^{\vec{F}_j^{ext}}(\Omega)$ representa a componente do momento dipolar na direção i , obtida pela aplicação de um campo elétrico uniforme e estático $\vec{F}_j^{ext}$ na direção j . Para cada sistema, os cálculos são realizados no estado eletrônico fundamental, além de seis estados adicionais gerados pela aplicação do campo nas direções positiva e negativa de um sistema de coordenadas cartesianas. A aplicação do campo em direções opostas permite calcular a média das componentes dos tensores de polarizabilidade, garantindo maior precisão nos resultados.

Os tensores de polarizabilidade atômica podem ser visualizados como elipsóides no mesmo espaço que as moléculas, assumindo que $1\text{\AA}^3$ (a unidade dos componentes do tensor de polarizabilidade) é equivalente a $1\text{\AA}$. Um fator de escala de $0,2\text{\AA}^{-2}$ é usado para reduzir os tamanhos dos elipsóides para fins de visualização. A figura 5, apresenta os tensores da glicina.

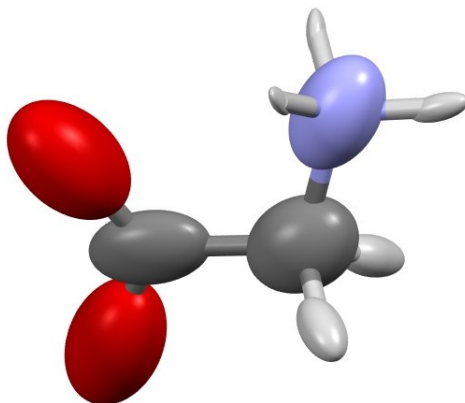


Figura 5 – Tensores de polarizabilidade dos átomos na molécula de glicina.

Frequentemente os componentes tensoriais são representados como α_{xx} , α_{yy} e α_{zz} . A polarizabilidade isotrópica é definida pela equação 5.10:

$$\alpha_{iso} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (5.10)$$

A polarizabilidade isotrópica está associada ao volume do tensor. E sua anisotropia, que associa a sua forma geométrica (pouco ou muito deformada em relação à uma esfera), é medida pela equação 5.11 apresentada

$$\Delta\alpha = \left\{ \frac{1}{2} [3Tr(\alpha^2) - (T\alpha)^2] \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (5.11)$$

A partir dos conceitos de momentos de dipolo e polarizabilidade que são propriedades microscópicas, pode-se encontrar propriedades macroscópicas, tais como permissividade elétrica (ϵ), susceptibilidade elétrica (χ_e) e índice de refração (n_i). Essas propriedades resultam, em última análise, da soma dos momentos de dipolo e das polarizabilidades de todos os átomos presentes na estrutura cristalina. Neste trabalho, ao invés de reconstruir cristais, usamos a reconstrução de agregados moleculares finitos. O método consiste em somar todas as contribuições atômicas dos componentes do vetor momento de dipolo e do tensor de polarizabilidade no agregado molecular. As propriedades individuais podem ser obtidas a partir das posições atômicas de cada átomo ou grupo funcional. Para as reconstruções de agregados moleculares é importante conhecer as operações de simetria que geram toda a estrutura a partir de uma molécula de referência (SPACKMAN; MUNSHI; JAYATILAKA, 2007; ISLAMOV et al., 2017).

O tensor de suscetibilidade elétrica de primeira ordem é a somatória dos tensores de polarizabilidade para um volume unitário (V) do agregado (REIS; PAPADOPOULOS; MUNN, 1998). Ver equação 5.12 :

$$\chi_{e,ij} = \frac{4\pi}{V} \sum \alpha_{ij} \quad (5.12)$$

Esse tensor (χ_e) pode ser entendido como a medida de quão facilmente o material se polariza em resposta a um campo elétrico e é considerado a versão macroscópica da polarizabilidade. A susceptibilidade elétrica de um material também se relaciona com a permissividade relativa pela equação $\chi_e = \epsilon_r - 1$. Os índices de refração n_i podem ser calculados a partir das componentes do tensor ϵ_r pela relação $n_i = \sqrt{\epsilon}$. Variações nos índices de refração com a direção geram a propriedade conhecida como birrefringência (Δn_i).

5.5 Interação Átomo-Dipolo (ADIM)

Diversas metodologias de cálculos eletrostáticos têm sido desenvolvidas para estudar as interações em cristais moleculares, muitas delas focadas no momento de dipolo molecular obtido em fase gasosa. Apesar de esses modelos não considerarem a polarização da densidade eletrônica causada pelo ambiente cristalino, resultante das interações intermoleculares, eles ainda permitem a estimativa de algumas propriedades eletro-ópticas. Uma abordagem amplamente utilizada é o modelo de interação átomo-dipolo (ADIM), que substitui moléculas inteiras na rede cristalina por vetores de dipolo associados aos átomos, simplificando a representação do sistema (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2020; LIGÓRIO et al., 2022).

Neste trabalho, utilizamos a abordagem proposta por nosso grupo de pesquisa (RODRIGUES et al., 2023; LIGORIO et al., 2024). Essa abordagem apresenta uma implementação

alternativa do modelo de interação átomo-dipolo (ADIM). Essa metodologia substitui átomos ou grupos funcionais, em vez de moléculas inteiras, por uma série de dipolos moleculares. Em outras palavras, cada base atômica sente, de forma aditiva, o campo elétrico aplicado externamente combinado ao campo gerado pelo conjunto de dipolos associados a todas as outras bases na rede.

Em nossa implementação, propomos construir moléculas e agregados moleculares a partir de grupos funcionais, como $-CH_2-$, $-NH_2$, $-NH_3^+$, $-COOH$, $-COO^-$, $-CONH-$, $-SCH_3$, $-S-S-$ e $-SH$, em vez de considerar apenas átomos individuais ou moléculas inteiras. Nesse modelo, cada grupo funcional dentro da mesma molécula não interfere nos seus vizinhos intramoleculares, pois essas interações já foram consideradas na análise quântica prévia (SANTOS; KRAWCZUK; MACCHI, 2015; LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2021). Assim, a intensidade do campo elétrico atuando sobre os grupos funcionais é calculada pela equação 5.13 :

$$\vec{F}_i^\Omega = \vec{F}_i^{ext} - \sum_{\Omega \neq \Lambda} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \vec{\mu}_j^\Omega \quad (5.13)$$

$T_{ij}^{\Omega\Lambda}$ é o componente ij do tensor de campo dipolar entre as bases Ω e Λ , que assume a forma da equação 5.14:

$$T_{ij}^{\Omega\Lambda} = -\frac{3}{\vec{r}_{\Omega\Lambda}^5} \begin{bmatrix} x_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{\vec{r}_{\Omega\Lambda}^2}{3} & x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{\vec{r}_{\Omega\Lambda}^2}{3} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & z_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{\vec{r}_{\Omega\Lambda}^2}{3} \end{bmatrix} \quad (5.14)$$

Onde $x_{\Omega\Lambda}$ é a diferença na coordenada x entre as bases Ω e Λ , $(x_\Omega - x_\Lambda)$ e $\vec{r}_{\Omega\Lambda}$ é a distância intergrupo. A partir do campo elétrico total e dos tensores de polarizabilidade originais, a equação 5.15 recalcula os momentos de dipolo:

$$\vec{\mu}_j^{\vec{F}_i}(\Omega) = \vec{\mu}_j^0 + \alpha_{ij}(\Omega)\vec{F}_i^\Omega \quad (5.15)$$

A inclusão de grupos funcionais, em vez de apenas átomos, permite uma descrição mais realista de moléculas complexas, considerando as interações intramoleculares já contabilizadas por análises quânticas prévias. Isso possibilita prever propriedades como polarizabilidade e momentos de dipolo de forma eficiente e detalhada em aglomerados.

Parte II

DETALHES COMPUTACIONAIS

6 METODOLOGIA

Para estudar as propriedades de moléculas e agregados, realizamos simulações computacionais utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Essa teoria permite prever o comportamento eletrônico das moléculas com alta precisão. Os modelos computacionais foram construídos com base em dados estruturais obtidos por refinamento de experimentos de difração de raios X em monocristais. Esses dados fornecem informações detalhadas sobre a disposição dos átomos tanto nas moléculas quanto nos cristais, servindo como ponto de partida para os cálculos. A partir desses modelos estruturais, calculamos a densidade eletrônica, que descreve a distribuição dos elétrons no espaço ao redor dos átomos e das ligações químicas. Essa densidade eletrônica foi particionada usando a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), dividindo-a em bases atômicas e grupos funcionais para entender melhor as propriedades químicas e físicas dos materiais em estudo. No futuro, os resultados obtidos nas simulações teóricas serão comparados com os dados experimentais de difração de raios X. Essa comparação é fundamental para validar os modelos computacionais e aprofundar a compreensão das propriedades dos materiais.

6.1 Estruturas de Estudo

As coordenadas atômicas da glicina e de suas adições até pentapeptídeo associado foram obtidas do Cambridge Structural Database (CSD), utilizando os seguintes códigos de referência: GLYCIN15 (KVICK et al., 1980), GLYGLY22 (DREBUSHCHAK; BOLDYREVA; KOLESNIK, 2006), TGLYCY10 (SRIKRISHNAN; WINIEWICZ; PARTHASARATHY, 1982), JOHKEY e JOHKIC (SMITH; ALI; SOLDATOV, 2014). Essas coordenadas foram mantidas fixas durante todos os cálculos realizados. As informações estruturais necessárias para entender os momentos de dipolo e polarizabilidades dos grupos funcionais de enxofre e sua inclusão no banco de dados de grupos funcionais foram extraídas das moléculas do PubChem, banco de dados de química do National Institutes of Health (NIH). As estruturas consideradas incluíram dímeros e polipeptídeos, como cistina (cis), metionil-cisteína (met-cys), dimetionina (met-met), dicisteína (cys-cys), fenilalanil-cisteína (phe-cys), ciclocisteína (cyclocys-cys), tricisteína (cys-cys-cys), cisteínil-metionil-cisteína (cys-met-cys), dimetionil-cisteína (met-met-cys), tirosil-cisteínil-cisteína (tyr-cys-cys), cisteínil-fenilalanil-metionina (cys-phe-met), dimetionil-tirosina (met-met-tyr), glicil-alanil-glicil-alanil-glicil-alanina (gly-ala-gly-ala-gly-ala), pentaglicina (penta-gly), penta-alanina (penta-ala) e glicil-alanil-glicil-alanina (gly-ala-gly-ala). O banco de dados está associado a disponibilidade de grupos funcionais previamente caracterizados, o que reduz o tempo de modelagem e aumenta a confiabilidade das propriedades estimadas em sistemas grandes (LIGORIO et al., 2022; LIGÓRIO et al., 2022; LIGORIO et al., 2024). Além disso, as geometrias de com-

plexos de aminoácidos com metais de transição foram obtidas do Cambridge Structural Database (CSD) para os seguintes sistemas: Bis(glicinato)cobre(II), Bis(glicinato)cobre(II) monoidratado, Bis(β -alaninato)cobre(II) diidratado, Tris(glicinato)cobalto(III), Bis(glicinato)níquel(II), Bis(L-alaninato)níquel(II), Bis(histidinato)níquel(II), Tris(β -alaninato)cobalto(III) e Tris(L-prolinato)cobalto(III). Os códigos de referência no CSD para os respectivos sistemas são: AYISAD (GSCHWIND; JANSEN, 2011), CUGLYM02 (CASARI; MAHMOUDKHANI; LANGER, 2004), CUBALA (MITSUI; IITAKA; SAKAGUCHI, 1976), SEZMEQ (GU et al., 2007), NIGLYC03 (CASTELLANO; NASCIMENTO; CALVO, 1982), BUNVOV02 (KHATIB et al., 2009), RAGZAD (ABBASI et al., 2017), HAZCOB (NG et al., 2005), e WIZPIF (KATO et al., 2008).

As posições dos átomos de hidrogênio foram normalizadas para reproduzir as distâncias médias X-H estimadas a partir de experimentos de difração de nêutrons (ALLEN; BRUNO, 2010). Essas estruturas foram escolhidas por fornecer uma variedade de grupos funcionais que possibilitam a compreensão dos efeitos das ligações covalentes nas polarizabilidades distribuídas, bem como a construção sistemática de agrupamentos moleculares de tamanhos crescentes, com o objetivo de racionalizar o efeito dos contatos intermoleculares. Os agregados foram montados pela adição sucessiva de moléculas em torno de uma estrutura central, formando assim aglomerados com tamanho total de até 1000 moléculas. Os cálculos de peptídeos e complexos consideraram as formas não zwitterion e zwitterion.

6.2 Métodos Computacionais

Realizamos cálculos de estrutura eletrônica usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para estudar as estruturas da série da glicina e seus complexos com metais de transição. Utilizamos o funcional CAM-B3LYP para as estruturas da glicina e o funcional M06-HF para as estruturas de entrada no banco de dados, empregando o software Gaussian 16 (FRISCH et al., 2020). Os conjuntos de bases escolhidos foram do tipo Dunning com qualidade double- ζ , com polarização e funções difusas, devido à excelente concordância com cálculos de alta precisão CCSD relatados em estudos anteriores (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2020; LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2021).

Para os complexos de aminoácidos com metais de transição, realizamos um benchmark comparando diferentes combinações de funcionais DFT (desde os mais simples até os avançados) e conjuntos de bases com qualidade que varia de double até quadruple- ζ , bem como as bases DGDZVP e DGDZVP2. A precisão dos resultados foi avaliada com base em cálculos de referência realizados com o método MP2. Calculamos diversas propriedades para todas as combinações e analisamos os desvios, tendências de erro e custo computacional, selecionando a melhor combinação entre precisão e eficiência. Os resultados foram documentados de forma clara e visual.

A densidade eletrônica foi particionada em bases atômicas e grupos funcionais por meio da teoria QTAIM, usando o software AIMAll (KEITH, 2019). Calculamos vetores de momento dipolar e tensores de polarizabilidade de átomos, grupos funcionais e moléculas usando o programa PolaBer (KRAWCZUK; PÉREZ; MACCHI, 2014). Além disso, para simular interações intermoleculares nos agregados de glicina e seus complexos, empregamos o Modelo de Interação Átomo-Dipolo (ADIM) com o programa Grupol desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2021; LIGORIO et al., 2024).

Parte III

RESULTADOS E DISCUSSÃO

7 Polipeptídeos não Zwitterion

7.1 Polarizabilidades atômicas e de grupos funcionais

Nosso trabalho busca compreender como as polarizabilidades individuais de átomos e grupos funcionais influenciam as propriedades ópticas de aminoácidos, polipeptídeos, biomateriais e biomacromoléculas. A polarizabilidade é derivada dos momentos de dipolo, os quais são descritos por tensores que indicam como cada átomo ou grupo funcional responde a um campo elétrico aplicado. Esses tensores variam em tamanho e forma, dependendo da posição e do ambiente químico do átomo na estrutura. Além da polarizabilidade isotrópica α_{iso} , que representa o volume efetivo do elipsoide associado à resposta do átomo, também analisamos a anisotropia $\Delta\alpha$, que descreve a deformação do tensor e revela direções preferenciais na estrutura — importantes para o comportamento óptico (JABŁUSZEWSKA et al., 2020; SANTOS; KRAWCZUK; MACCHI, 2015). A figura 6 mostra os tensores de polarizabilidade atômica para os cinco peptídeos estudados e os valores de grupos funcionais são apresentados na tabela 2, os valores de coordenadas atômicas, momentos de dipolo dos átomos, volumes atômicas, polarizabilidades atômicas e seus mapas de potenciais eletrostáticos estão disponíveis para consulta nos apêndices A, B, C, D, E e F. O momento de dipolo $\vec{\mu}$ mede o desequilíbrio de cargas em uma molécula, refletindo como a distribuição eletrônica é afetada pela geometria e pelos grupos funcionais. Na análise QTAIM, as contribuições ao momento de dipolo foram decompostas por grupo funcional.

O grupo $-COOH$ consiste em uma carbonila ($C=O$) e uma hidroxila ($O-H$) ligadas ao mesmo carbono. Sua estrutura eletrônica assimétrica confere alta polaridade e sensibilidade a campos elétricos externos, influenciando diretamente seu momento de dipolo e suas polarizabilidades. A ligação $C=O$ é fortemente polar, com o oxigênio atraindo densidade eletrônica do carbono. De modo semelhante, a ligação $O-H$ também é polar, com o oxigênio deslocando elétrons do hidrogênio. Essas interações geram um vetor de dipolo resultante direcionado do hidrogênio para os oxigênios, contribuindo significativamente para o momento de dipolo total de moléculas como a glicina. Os oxigênios, com seus pares de elétrons não ligantes, e a ligação π da carbonila, altamente deformável, conferem ao grupo $-COOH$ uma polarizabilidade isotrópica de moderada a alta, refletindo sua capacidade de adaptação a perturbações externas. A maior polarizabilidade ocorre ao longo da ligação $C=O$, devido ao sistema π ; por outro lado, ao longo da ligação $O-H$, no plano do grupo, observa-se uma menor polarizabilidade.

O momento de dipolo do grupo $-NH_2$ resulta da diferença de eletronegatividade entre o nitrogênio e os hidrogênios, com o nitrogênio atraindo densidade eletrônica. Sua geometria piramidal, influenciada pelo par de elétrons não ligante do nitrogênio, define um vetor de

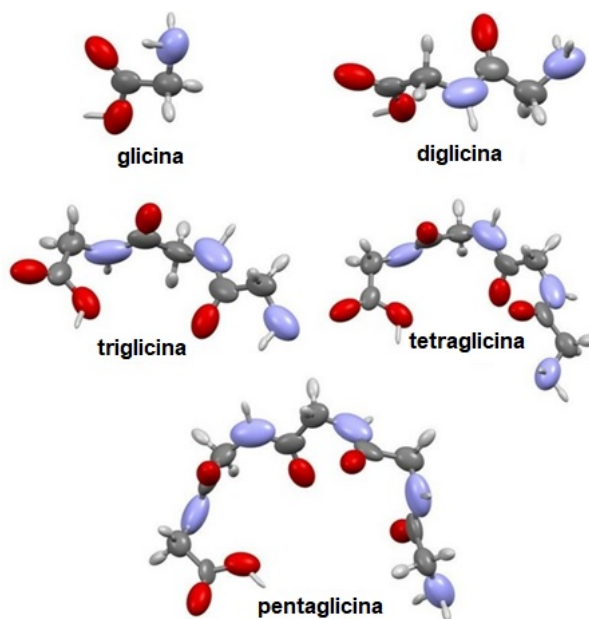


Figura 6 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível teórico de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para polipeptídeos montados a partir de resíduos de glicina não zwitteriônicos.

dipolo que aponta do centro entre os hidrogênios em direção ao nitrogênio. A polarizabilidade isotrópica do grupo é moderada, permitindo resposta a campos elétricos externos, embora inferior à de grupos contendo oxigênios ou ligações π , devido ao menor número de elétrons. A polarizabilidade anisotrópica é significativa, com maior deformabilidade no nitrogênio ao longo do eixo de ligação na direção entre os hidrogênios. Embora sua contribuição para a resposta eletrônica global da glicina seja menos intensa do que a do grupo $-COOH$, o $-NH_2$ desempenha um papel relevante na interação com campos elétricos, especialmente devido à anisotropia induzida pelo par de elétrons não ligante.

O grupo $-CH_2-$ atua como ponte estrutural entre os grupos amino e carboxílico na glicina. Composto por um carbono ligado a dois hidrogênios, apresenta baixa polaridade intrínseca devido à eletronegatividade similar entre carbono e hidrogênio, resultando em ligações $C-H$ praticamente apolares. Sua distribuição eletrônica simétrica confere-lhe um momento de dipolo pequeno, contribuindo minimamente para o dipolo total da molécula. Na α_{iso} , apesar do baixo número de elétrons, a nuvem eletrônica do $-CH_2-$ apresenta deformação moderada e simétrica em todas as direções, resultando em uma polarizabilidade isotrópica de baixa a moderada. Para $\Delta\alpha$, a geometria tetraédrica do carbono e a ausência de ligações π ou pares isolados tornam sua resposta a campos elétricos pouco direcional, com uma polarizabilidade anisotrópica que apresenta variação insignificante a partir da diglicina. Esse grupo funcional, embora eletronicamente pouco reativo, desempenha um papel essencial na arquitetura dos peptídeos ao conectar os grupos polares, sofrendo variação de α_{iso} menor que 2% e de $\Delta\alpha$ próxima de 4% a partir da diglicina. Além disso, confere flexibilidade às novas moléculas, permitindo ajustes conformacionais dos grupos a cada adição de resíduo de glicina.

Tabela 2 – Momento de dipolo, Polarizabilidade isotrópica e anisotrópica (em u.a.) dos grupos funcionais mais importantes que formam os polipeptídeos.

glicina				
grupo	- COOH	- CONH -	- CH ₂ -	- NH ₂
$ \vec{\mu} $	2,3	-	0,4	0,9
α_{iso}	21,1	-	10,2	11,4
$\Delta\alpha$	20,5	-	9,2	10,5
diglicina				
grupo	- COOH	- CONH -	- CH ₂ -	- NH ₂
$ \vec{\mu} $	2,5	2,1	0,4	0,9
α_{iso}	20,7	24,4	10,2	11,9
$\Delta\alpha$	20,9	27,7	10,0	11,8
triglicina				
grupo	- COOH	- CONH -	- CH ₂ -	- NH ₂
$ \vec{\mu} $	2,4	2,1	0,3	0,9
α_{iso}	20,3	24,4	10,2	11,9
$\Delta\alpha$	20,6	27,8	10,3	12,0
tetraglicina				
grupo	- COOH	- CONH -	- CH ₂ -	- NH ₂
$ \vec{\mu} $	2,4	2,1	0,4	0,8
α_{iso}	20,4	24,3	10,3	12,0
$\Delta\alpha$	20,5	27,5	10,5	11,6
pentaglicina				
grupo	- COOH	- CONH -	- CH ₂ -	- NH ₂
$ \vec{\mu} $	2,4	1,9	0,3	0,8
α_{iso}	20,3	24,2	10,4	12,3
$\Delta\alpha$	20,5	27,3	10,4	12,1

Na série de polipeptídeos, a maioria dos elipsoides de polarizabilidade apresenta alongamento orientado ao longo das ligações covalentes das cadeias. Nos grupos funcionais $-COOH$, $-NH_2$ e peptídico (amida, $-CONH-$), os tensores dos átomos de oxigênio e nitrogênio são fortemente anisotrópicos, com deformação predominante nas direções das ligações $C=O$ e $C-N$. O nitrogênio, com densidade eletrônica menos contraída, tende a ser mais polarizável do que o oxigênio, que apresenta menor deformabilidade. A polarizabilidade atômica é influenciada pela estrutura molecular, como o comprimento da cadeia e a presença de grupos funcionais próximos. Em peptídeos maiores, os átomos de carbono geralmente exibem tensores de polarizabilidade mais intensos, exceto nos grupos carboxílicos, onde os valores são menores devido à presença dos oxigênios. Embora os tensores de carbono sejam, em geral, menos anisotrópicos, a anisotropia aumenta com a extensão da cadeia polipeptídica. Os maiores elipsoides de polarizabilidade concentram-se nas ligações $C=O$, cuja deformabilidade é favorecida pela presença do sistema π . De modo geral, os tensores de oxigênios ligados a carbonos são simétricos em relação à ligação $C=O$, exceto na presença de ligações de hidrogênio intramoleculares. Nesses casos, o tensor pode se inclinar ligeiramente na direção da interação, evidenciando o papel das forças não

covalentes nas propriedades ópticas das moléculas (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2021).

Os átomos de carbono nas ligações amídicas da série de polipeptídeos apresentam um aumento sistemático na polarizabilidade isotrópica à medida que resíduos de glicina são incorporados. No entanto, os tensores de polarizabilidade não dependem apenas dos grupos diretamente ligados, mas também da influência eletrônica do resíduo como um todo sobre a ligação peptídica. Os átomos de hidrogênio exibem as menores polarizabilidades, refletindo sua baixa densidade eletrônica. O grupo funcional $-CONH-$, responsável pela conexão entre aminoácidos, possui uma estrutura plana e rígida, estabilizada por ressonância. Essa deslocalização eletrônica contribui para uma polarizabilidade elevada e relativamente constante entre diferentes estruturas (ver tabela 2). Como os polipeptídeos consistem em sequências repetidas de grupos amídicos intercalados por diferentes resíduos, torna-se essencial quantificar a contribuição do $-CONH-$ para a polarizabilidade total da molécula.

Polarizabilidades altas indicam que a molécula ou grupo funcional é altamente polarizável e, portanto, podendo ser mais reativa. A figura 7 mostra como os tensores de polarizabilidade variam em tamanho e forma à medida que a molécula passa de glicina para pentaglicina, o maior polipeptídeo considerado. A polarizabilidade isotrópica e a anisotropia aumentam aproximadamente duas vezes de glicina para diglicina, o que está relacionado à primeira ligação amídica e à mudança na conformação espacial da diglicina. De diglicina para triglicina, o aumento é menor, cerca de 40% para ambos os parâmetros α_{iso} e $\Delta\alpha$. Ao passar de triglicina para tetraglicina, a polarizabilidade isotrópica cresce cerca de 30%, enquanto a anisotropia aumenta apenas 12%. A pentaglicina apresenta um valor isotrópico aproximadamente 25% maior do que o da tetraglicina, mas sua anisotropia se mantém praticamente a mesma, com uma diferença inferior a 2%. Esses resultados indicam que a adição de um resíduo de glicina aumenta a polarizabilidade isotrópica da cadeia peptídica em cerca de 40 unidades atômicas (u.a.). Esse valor pode ser utilizado para estimar rapidamente α_{iso} em cadeias de glicina maiores, com erros percentuais entre 5% e 10%, especialmente para polipeptídeos de tamanho moderado.

Para previsões mais precisas, é importante considerar as variações sistemáticas observado em α_{iso} para um único resíduo. Esse decréscimo ocorre devido à limitação de volume imposta pelos grupos funcionais na molécula, em comparação ao tamanho de uma glicina isolada na fase gasosa. A vizinhança covalente impede que a densidade eletrônica de grupos mais internos se expanda, restringindo sua polarização no espaço (SANTOS; KRAWCZUK; MACCHI, 2015). Por outro lado, a anisotropia molecular tende a aumentar. Isso acontece devido à conformação dos polipeptídeos: à medida que o comprimento da cadeia aumenta, as interações não covalentes de longo alcance dentro da molécula se intensificam. Quanto aos componentes individuais do tensor de polarizabilidade, eles aumentam sistematicamente de glicina para pentaglicina.

A figura 8 mostra como a adição de resíduos de glicina aumenta a polarizabilidade da estrutura central ($-HNCH_2CO-$) nos polipeptídeos considerados. Para calcular a polarizabilidade, consideramos peptídeos com número par de resíduos de glicina (diglicina e tetraglicina) e

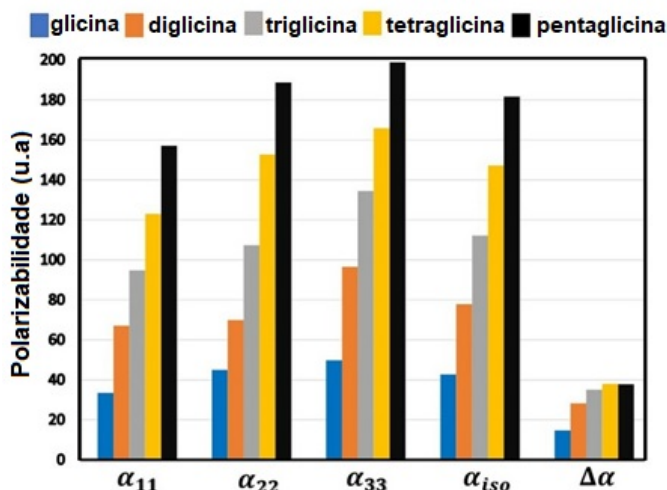


Figura 7 – Componentes dos tensores de polarizabilidades (α_{11} , α_{22} , α_{33} , α_{iso} e $\Delta\alpha$) dos polipeptídeos a partir da adição de resíduos de glicina.

calculamos a média dos dados dos dois grupos centrais. Em geral, observa-se que a polarizabilidade molecular aumenta à medida que os resíduos são adicionados à cadeia, modificando a conformação molecular e isso é responsável pelo aumento das α_{iso} e $\Delta\alpha$ dos grupos funcionais. No entanto, o aumento depende do tamanho da cadeia covalente. Os tensores do resíduo $-HNCH_2CO-$ em glicina e diglicina têm valores semelhantes para a polarizabilidade isotrópica (33 u.a.), mas diferem na forma. O tensor de diglicina é mais anisotrópico, com uma diferença superior a 20%. Para triglicina, tetraglicina e pentaglicina, a polarizabilidade isotrópica e a anisotropia do resíduo central $-HNCH_2CO-$ são praticamente as mesmas. Em relação à glicina, observa-se um aumento de 5-7% em α_{iso} e 32% em $\Delta\alpha$. Isso destaca que estimativas precisas dos tensores dos grupos funcionais podem ser feitas a partir de peptídeos, considerando apenas a vizinhança covalente mais próxima do grupo funcional de interesse.

A densidade eletrônica de grupos afastados da estrutura central pode influenciar a polarizabilidade molecular total, ao contribuir para o volume eletrônico e alterar a conformação espacial da molécula. No entanto, esse efeito diminui à medida que aumenta a distância entre os grupos considerados, especialmente na ausência de interação eletrônica direta. No entanto, interações entre os átomos internos da mesma molécula geralmente têm pouca influência no comportamento de um grupo funcional individual. Esse não é o caso para a estimativa de propriedades eletro-ópticas em aminoácidos menores, como os encontrados naturalmente. Interações de grupos funcionais, como os de arginina, triptofano e cisteína, são mais sensíveis a interações internas (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2020; SANTOS; KRAWCZUK; MACCHI, 2015). Portanto, peptídeos compostos por três a cinco resíduos de aminoácidos oferecem um bom equilíbrio entre precisão e custo computacional para prever as propriedades ópticas dessas biomoléculas. À medida que a cadeia molecular se estende, o aumento da região central amplia a nuvem eletrônica distribuída ao longo da estrutura. Como consequência, temos que a influência dos grupos terminais diminui relativamente, fazendo com que a polarizabilidade

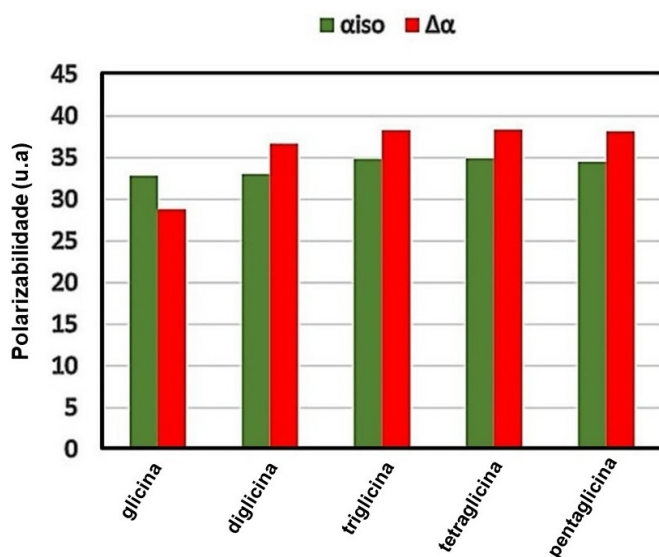


Figura 8 – Características de polarizabilidade de grupo α_{iso} e $\Delta\alpha$ para o resíduo de glicina central $-HNCH_2CO-$ nos polipeptídeos.

passa a ser dominada pelo conjunto da cadeia, e não apenas pelas extremidades. Em moléculas simétricas, como a glicina, a adição de novos resíduos introduz apenas pequenas variações locais, mas contribui de forma linear e cumulativa para a polarizabilidade total. Esse comportamento torna-se mais evidente e regular a partir do tripeptídeo, quando a cadeia adquire um caráter repetitivo. Nesse estágio, a polarizabilidade passa a exibir um crescimento previsível, refletindo o comportamento de um sistema eletrônico estendido. A tabela 3 resume os momentos dipolares, os componentes de polarizabilidade e o volume do resíduo central $-HNCH_2CO-$ em cada polipeptídeo. Embora os momentos dipolares apresentem variações, os volumes dos grupos funcionais de triglicina a pentaglicina não diferem mais do que 3%, indicando que a restrição de tamanho causada por átomos vizinhos não tem um impacto significativo sobre os grupos centrais. O volume está diretamente relacionado à polarizabilidade isotrópica, já que moléculas maiores, com mais elétrons, tendem a ser mais polarizáveis e, portanto, apresentam momentos dipolares maiores e suas polarizabilidades.

Tabela 3 – Magnitude do momento dipolar, componentes de polarizabilidade (em u.a.) e volume do grupo (em $\text{\AA}^3$) para o resíduo $-HNCH_2CO-$ central nos polipeptídeos

Resíduo	$ \vec{\mu} $	Volume	α_{iso}	$\Delta\alpha$
glicina	1,28	469,5	32,8	28,8
diglicina	0,93	460,4	34,3	36,7
triglicina	1,58	445,8	34,8	38,3
tetraglicina	0,75	455,6	34,9	38,4
pentaglicina	1,61	455,6	34,6	38,1

8 Polipeptídeos zwitteriônicos

8.1 Correlação de Propriedades

As polarizabilidades e os momentos de dipolo dos grupos funcionais extraídos das formas zwitteriônicas dos polipeptídeos seguem tendências semelhantes às observadas para as estruturas não zwitteriônicas. No entanto, as formas zwitteriônicas geralmente apresentam anisotropias mais pronunciadas, devido à separação de cargas mais acentuada entre os átomos que compõem os grupos funcionais, como carboxilato ($-COO^-$) e amino ($-NH_3^+$). Os valores de coordenadas atômicas, momentos de dipolo dos átomos, volumes atômicas, polarizabilidades atômicas e seus mapas de potenciais eletrostáticos dos átomos estão disponíveis para consulta nos apêndices G, H, I, J, K e L, para glicina, diglicina, triglicina, tetraglicina e pentaglicina, respectivamente. A figura 9 mostra que tanto a polarizabilidade isotrópica (α_{iso}) quanto a anisotropia ($\Delta\alpha$) dos polipeptídeos zwitteriônicos se correlacionam bem com o volume molecular. Isso indica que essas propriedades podem ser extrapoladas com precisão de uma molécula para outra. Como os volumes moleculares podem ser facilmente estimados com base no número e tipo de grupos funcionais, essas relações podem ser usadas como uma primeira aproximação para prever as propriedades ópticas de peptídeos maiores.

Para complementar nossa análise e avaliar a qualidade dos grupos funcionais exportáveis presentes nos polipeptídeos, utilizamos os vetores de momento dipolar médio dos grupos funcionais na série para calcular o potencial eletrostático dipolar. Os mapas de potencial eletrostático fornecem uma representação tridimensional das distribuições de cargas elétricas e suas interações em uma superfície de isodensidade eletrônica. Essa análise é uma maneira eficaz de estimar o potencial elétrico total de um peptídeo, considerando a influência de seus grupos funcionais. Assim, o potencial de um grupo funcional, que define uma base Ω em uma posição vetorial r no espaço, foi calculado a partir do momento dipolar do estado fundamental do grupo exportável, utilizando métodos de eletrostática clássica. Esse cálculo nos permite entender melhor como a distribuição de cargas de cada grupo funcional contribui para o comportamento eletrostático geral da molécula, de acordo com a equação 8.1.

$$V(r, \Omega) = \frac{\vec{\mu}(\Omega) \cdot r}{|r|^3} \quad (8.1)$$

Uma soma dos momentos dipolares de todos os grupos funcionais pode ser usada para gerar o mapa de potencial eletrostático de uma molécula (JABŁUSZEWSKA et al., 2020). Embora o mapeamento precise do momento dipolar de cada átomo, utilizar grupos funcionais como unidades maiores e mais simples oferece uma visão clara da distribuição de carga nos polipeptídeos. Os mapas de potencial eletrostático são importantes, pois ajudam a entender as

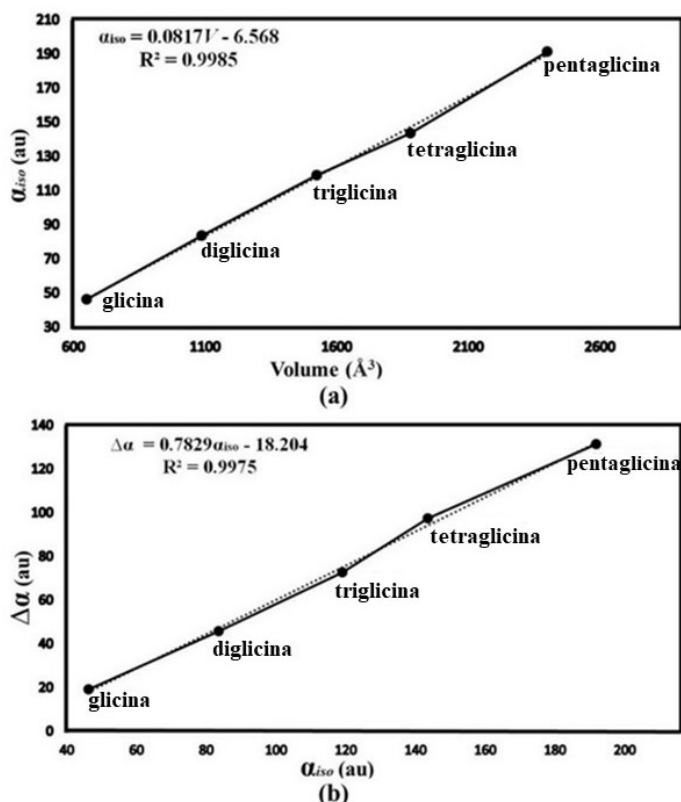


Figura 9 – Correlação linear entre volume molecular e (a) polarizabilidade isotrópica, (b) sua anisotropia para os polipeptídeos na forma zwitteriônica.

propriedades elétricas e a reatividade das moléculas. A figura 10 mostra esses mapas reconstruídos. Para uma comparação mais detalhada com cálculos baseados em mecânica quântica, consulte o Apêndice L. Em geral, os desvios nos potenciais elétricos, quando comparados aos cálculos de DFT (Teoria do Funcional da Densidade), são pequenos. As regiões ao redor dos átomos de hidrogênio geralmente se tornam mais positivas à medida que a molécula cresce, especialmente nos grupos ($-NH_3^+$), onde essa tendência é mais acentuada. Devido às suas altas eletronegatividades, os átomos de oxigênio e nitrogênio geralmente apresentam cargas negativas. No entanto, o átomo de nitrogênio no grupo amino concentra a carga positiva em moléculas zwitteriônicas, que possuem tanto carga positiva quanto negativa na mesma estrutura. À medida que a cadeia peptídica aumenta, a concentração de carga negativa também tende a crescer.

Nossa comparação com cálculos baseados em mecânica quântica mostra que o mapeamento do potencial eletrostático calculado a partir dos momentos dipolares dos grupos funcionais é mais preciso em regiões onde a carga está distribuída de forma mais uniforme. Contudo, há uma imprecisão nas áreas onde os grupos funcionais estão ligados por ligações covalentes. Isso acontece porque, na abordagem eletrostática clássica, os grupos funcionais não interagem de forma a levar em conta a polarização mútua com seus vizinhos covalentes, ao contrário do que ocorreria em um cálculo quântico mais detalhado. Esse erro se torna mais significativo à medida que a molécula fica maior.

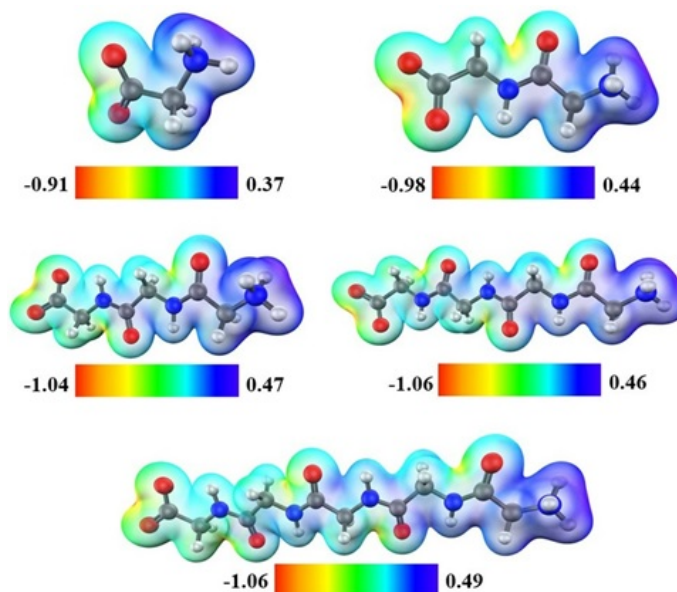


Figura 10 – Mapas de potencial eletrostático em u.a. plotado em uma superfície de isodensidade de 0,01 u.a. para os polipeptídeos estimados usando os vetores de momento de dipolo dos grupos funcionais exportáveis.

8.2 Contribuição para o Banco de Dados

Nesta seção, apresentamos os resultados obtidos em colaboração na construção de um banco de dados voltado para a reconstrução de polipeptídeos (LIGÓRIO et al., 2022; LIGORIO et al., 2022). O banco de dados permite uma montagem eficiente de moléculas a partir de grupos funcionais pré-definidos. Detalhes adicionais sobre sua implementação estão disponíveis na referência (LIGÓRIO et al., 2022). Com o objetivo de testar a eficiência da abordagem para estimar propriedades eletro-ópticas de biomoléculas, calculamos momentos de dipolo ($\vec{\mu}$) e polarizabilidades isotrópicas (α_{iso}) usando nosso método e comparamos os resultados com os valores gerados pelo banco de dados. As estruturas analisadas foram: Pentaglicina, Penta-alanina, Glicil-alanil-glicil-alanina e Ciclo-alanil-glicil-alanil-glicil-alanina. Os cálculos foram realizados no nível de teoria M06-HF/aug-cc-pVDZ, em vez de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ, conforme descrito no banco de dados (LIGÓRIO et al., 2022). A mudança no funcional deve-se ao formato de entrada dos blocos construtores no banco de dados, o que influencia ligeiramente os resultados. A tabela 4 apresenta a comparação dos valores obtidos. Os resultados mostram que α_{iso} é geralmente maior com o funcional M06-HF, exceto para a ciclo-alanil-glicil-alanil-glicil-alanina. As variações percentuais nos valores de α_{iso} estão entre 1% e 4%, demonstrando a alta precisão de nossa abordagem.

O funcional M06-HF geralmente fornece valores ligeiramente maiores para a polarizabilidade isotrópica (α_{iso}), especialmente em estruturas abertas e lineares. Essa diferença é explicada por sua ênfase na descrição da correlação eletrônica em interações de curto alcance, o que é particularmente relevante para grupos funcionais envolvidos em ligações covalentes locais.

Tabela 4 – Momento dipolar e componentes do tensor de polarizabilidade (em u.a.) de peptídeos usando o banco de dados em comparação com cálculos em nível de teoria M06-HF/aug-cc-pVDZ. (LIGÓRIO et al., 2022).

glicil-alanil-glicil-alanil-glicil-alanina										
	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{12}	α_{13}	α_{23}	α_{iso}
M06-HF	-0,01	-0,45	1,66	219,8	209,5	174,7	-2,3	0,8	-1,0	201,3
Banco de Dados	-0,17	-0,77	2,17	210,3	211,7	204,1	-1,9	5,6	-1,2	208,7
pentaglicina										
	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{12}	α_{13}	α_{23}	α_{iso}
M06-HF	0,27	-2,02	-0,62	192,8	195,9	156,6	-5,8	-3,2	0,4	181,8
Banco de Dados	0,04	-2,36	-0,60	180,4	193,2	164,8	-3,6	-3,2	1,2	179,5
penta-alanina										
	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{12}	α_{13}	α_{23}	α_{iso}
M06-HF	-0,29	2,62	1,40	299,3	225,0	209,2	-0,2	-12,4	2,8	244,5
Banco de Dados	0,05	3,23	1,87	262,6	234,1	225,7	0,5	-11,9	3,5	240,8
glicil-alanil-glicil-alanina										
	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{12}	α_{13}	α_{23}	α_{iso}
M06-HF	0,47	0,34	0,32	198,8	172,4	142,8	3,2	2,0	0,2	171,3
Banco de Dados	0,55	0,25	0,73	183,2	175,0	150,7	1,0	1,5	-1,0	169,6

Em contraste, o CAM-B3LYP apresenta resultados mais moderados, refletindo sua abordagem equilibrada entre efeitos de troca e correlação em curto e longo alcance. Os momentos dipolares calculados com M06-HF tendem a ser um pouco maior do que os obtidos com CAM-B3LYP. Isso ocorre porque o M06-HF intensifica os efeitos de polarização nos grupos funcionais, sendo mais sensível às variações locais de carga. Essa característica é especialmente evidente em sistemas com ligações de hidrogênio intensas ou alta anisotropia. Além disso, o M06-HF capta de forma mais pronunciada a polarização anisotrópica local, o que é importante em polipeptídios contendo grupos altamente polarizáveis, como $-NH_3^+$ e $-COO^-$. Esses grupos são particularmente suscetíveis às variações locais no campo elétrico. Em comparação, o CAM-B3LYP fornece uma descrição mais uniforme da anisotropia, sendo mais robusto para sistemas onde predominam interações de longo alcance.

Ao comparar os valores obtidos com o funcional M06-HF e o Banco de Dados na tabela 4, observam-se variações discretas. Para a glicil-alanil-glicil-alanil-glicil-alanina, o $|\vec{\mu}|$ previsto pelo banco de dados é ligeiramente maior (2,31 u.a.) em relação ao M06-HF (1,72 u.a.), sobretudo pelo aumento no componente $\vec{\mu}_z$. A α_{iso} também é um pouco superior, com diferença de aproximadamente 3,7%. Os componentes α_{11} e, especialmente, α_{33} apresentam desvios mais relevantes, indicando maior deformabilidade ao longo desse eixo. A $\Delta\alpha$ para M06-HF prevê uma anisotropia de 14,5 u.a., indicando uma considerável assimetria no tensor de polarizabilidade, especialmente devido à diferença entre α_{11} e α_{33} , o Banco de Dados fornece uma anisotropia significativamente menor (2,5 u.a.), sugerindo um elipsoide de polarizabilidade mais próximo de uma esfera (ou seja, mais isotrópico). A discrepância indica que o Banco de Dados suaviza variações direcionais, possivelmente por representar uma média conformacional na adição de

cada grupo na estrutura ou simplificação modelada. Na pentaglicina, os dois métodos concordam na orientação do vetor de dipolo, com módulos semelhantes ($\approx 2,44$ u.a. no banco e $\approx 2,12$ u.a. no M06-HF). A α_{iso} apresenta diferença de apenas 2,3 u.a., refletindo boa consistência entre os resultados. Contudo, α_{11} é 12,4 u.a. menor no banco, o que pode indicar variações na distribuição eletrônica local. A $\Delta\alpha$ para M06-HF vale 13,4 u.a. e para o Banco de Dados equivalente a 8,7 u.a.. Ambos os métodos indicam anisotropia relevante, mas o M06-HF prevê maior deformabilidade ao longo de um dos eixos (particularmente a diferença entre α_{11} e α_{33} , enquanto o Banco de Dados atenua essas diferenças.

Para a penta-alanina, o momento de dipolo previsto pelo banco (3,78 u.a.) é superior ao do M06-HF (3,04 u.a.), possivelmente devido à orientação das cadeias laterais. A α_{iso} mostra excelente concordância, com variação inferior a 1,5%. A maior diferença ocorre em α_{11} , com o M06-HF indicando maior deformabilidade, o que pode estar relacionado à presença do grupo metil. Para o funcional M06-HF a anisotropia é muito elevada (29,5 u.a.), refletindo grande alongamento do elipsoide, especialmente no eixo α_{11} devido à presença de cadeias laterais metil da alanina. Para o Banco de Dados a $\Delta\alpha$ vale 11,8 u.a., mostrando tendência semelhante, porém com menor intensidade. A maior discrepância entre os métodos nessa molécula reforça o papel das cadeias laterais na indução de anisotropia, que pode ser subestimada em abordagens mais simplificadas. Na glicil-alanil-glicil-alanina, os módulos de dipolo são próximos (0,94 u.a. no banco e 0,66 u.a. no M06-HF), com pequena reorientação no componente $\vec{\mu}_z$. As α_{iso} são praticamente idênticas (diferença inferior a 1%) e os demais componentes variam discretamente, possivelmente por efeitos conformacionais. A $\Delta\alpha$ vale 17,1 u.a. para o funcional M06-HF, enquanto que para o Banco de Dados equivale a 10,3 u.a. Novamente, o M06-HF prevê maior anisotropia, refletindo uma descrição mais precisa das flutuações na densidade eletrônica ao longo da molécula.

A concordância entre os dois conjuntos de dados é, em geral, satisfatória, com diferenças de até 4% em α_{iso} e variações mais expressivas nos componentes direcionais (especialmente ao longo do eixo de maior polarizabilidade (α_{11} ou α_{33})). O Banco de Dados tende a superestimar levemente o momento de dipolo e, em alguns casos, indica maior polarização em determinados eixos, possivelmente devido a aproximações na sua construção ou a diferenças conformacionais. A boa correspondência nos valores médios de α_{iso} sugere que o Banco de Dados é útil para estimativas rápidas e precisas, embora métodos o M06-HF ofereça maior precisão, mas com um alto custo computacional. O M06-HF sistematicamente prevê valores mais altos de anisotropia, refletindo maior sensibilidade às variações estruturais locais e à distribuição eletrônica. O Banco de Dados fornece valores mais moderados para $\Delta\alpha$, com tendência a suavizar a anisotropia, o que pode ser útil para análises rápidas, mas com pequena perda de detalhe direcional. Em sistemas como penta-alanina, com grupos laterais volumosos, a diferença entre os métodos é mais acentuada.

9 Di e Tripeptídeos de Enxofre

Nesta seção, discutem-se os dipeptídeos (figura 11) e tripeptídeos (figura 12) contendo enxofre, com ênfase na influência dos grupos funcionais sulfurados. As estruturas foram escolhidas com base em adições sistemáticas de resíduos de cisteína (Cys), metionina (Met) e aminoácidos aromáticos como tirosina (Tyr) e fenilalanina (Phe). Na metionina, destaca-se o grupo tioéter ($-C-S-C-$), que apresenta geometria angular em torno do enxofre, conferindo flexibilidade à cadeia e alta polarizabilidade, devido ao grande volume eletrônico do átomo de enxofre. Na cisteína, o grupo tiol ($-C-S-H$) exibe geometria tetraédrica deformada, com ângulo $C-S-H$ de aproximadamente 95° a 100° , levemente reduzido pela repulsão dos pares de elétrons não ligantes. Essa conformação gera leve polaridade e favorece interações com grupos polares. Para cistina, observa-se uma ligação dissulfeto ($-S-S-$), não peptídica, com geometria torcida e não coplanar. O grupo $-S-S-$ restringe movimentos conformacionais e contribui significativamente para a estabilidade estrutural da cistina. A polaridade do enxofre é intensificada pela interação com átomos eletronegativos, como oxigênio e nitrogênio, redistribuindo a densidade eletrônica em direção a esses centros e resultando em uma assimetria na distribuição de cargas. Dímeros de cisteína e metionina apresentam propriedades eletrônicas únicas devido à elevada polarizabilidade do enxofre, que, embora seja menos eletronegativo que o oxigênio e o nitrogênio, gera polarizações significativas nas ligações $C-S$ e $S-H$. Embora todos os grupos funcionais presentes nas estruturas tenham sido discutidos, nas tabelas 6 e 8 enfocam apenas os grupos contendo enxofre, aromáticos e peptídicos. As tabelas completas com os demais grupos encontram-se nos apêndices N e O.

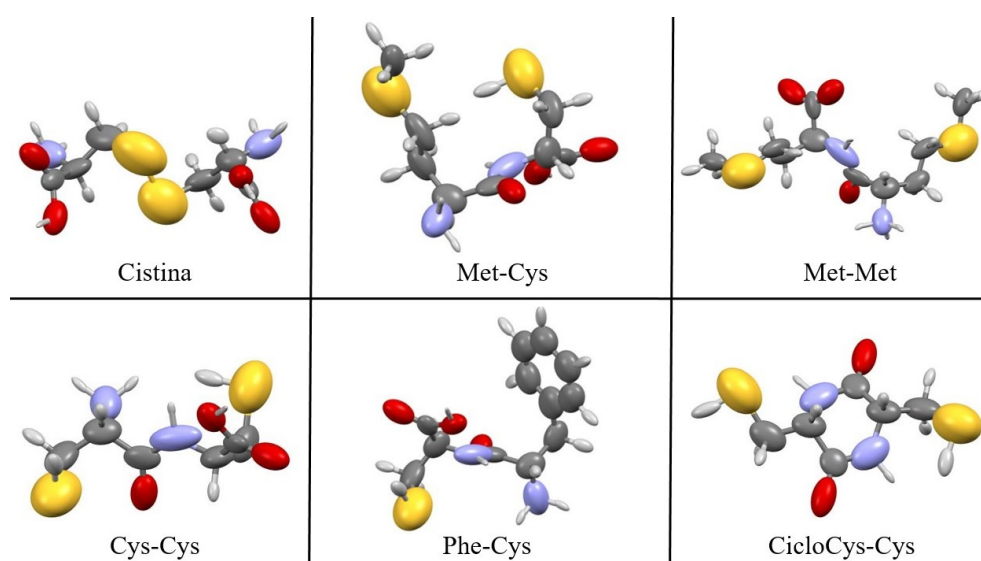


Figura 11 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível teórico de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para dipeptídeos de enxofre.

O grande volume eletrônico do enxofre influencia significativamente os grupos funcionais, afetando diretamente a orientação dos tensores de polarizabilidade atômica (tabela 5). Na cistina, a densidade eletrônica ao redor da ponte dissulfeto ($-S-S-$) impacta o momento de dipolo molecular, que apresenta valor moderado com predominância na componente $\vec{\mu}_y$, sugerindo alongamento da carga na direção de ligação com o átomo de carbono. Em contraste, a Met-Cys exibe o menor momento de dipolo, com componentes equilibradas em $\vec{\mu}_x$ e $\vec{\mu}_y$, e variação máxima de 0,33 u.a., indicando uma distribuição de carga mais simétrica. A Met-Met possui o maior valor de $|\vec{\mu}|$, dominado por $\vec{\mu}_x$, refletindo forte separação de cargas ao longo do eixo $-CH_2-S-$, possivelmente associada à geometria angular do grupo $-C-S-C-$. Na Cys-Cys, a contribuição do dipolo é mais forte na componente $\vec{\mu}_z$, indicando polaridade direcionada na direção do grupo $-CH_2-$ e deslocando o átomo de hidrogênio. A Phe-Cys mostra uma polaridade significativa, com $\vec{\mu}_z = -1,61$ u.a., além de contribuições relevantes em $\vec{\mu}_x$ e $\vec{\mu}_y$, evidenciando um caráter dipolar que atua nas três dimensões espaciais. Por fim, o CicloCys-Cys apresenta um valor baixo de $|\vec{\mu}|$, sugerindo uma estrutura simétrica com cargas parciais equilibradas.

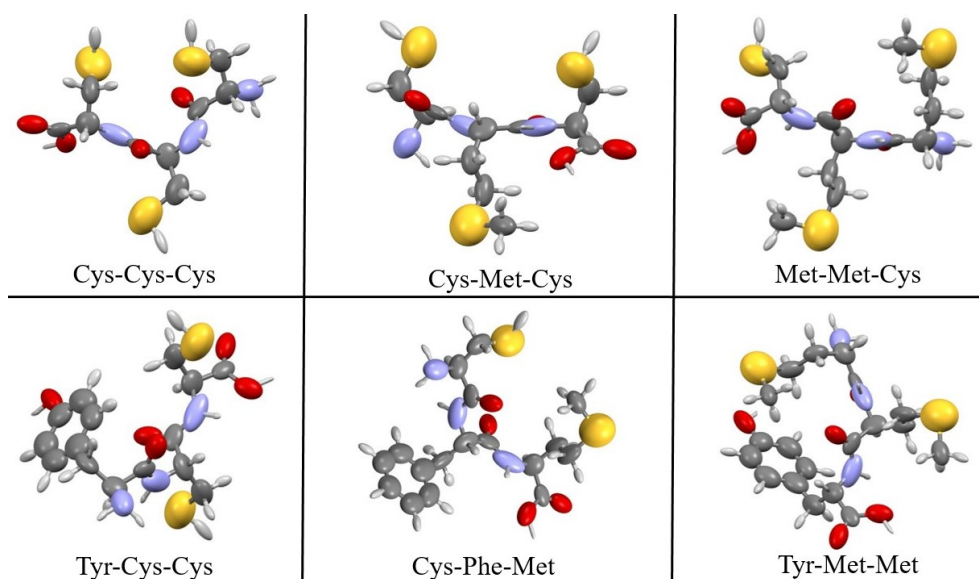


Figura 12 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível teórico de CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para tripeptídeos de enxofre.

Na cistina, a componente $\vec{\mu}_y$ se destaca tanto na molécula completa quanto no grupo dissulfeto ($-S-S-$), com magnitudes superiores às observadas nos demais grupos funcionais. O valor de $|\vec{\mu}|$ do grupo $-S-S-$ é mais de dez vezes maior que os dos grupos $-COOH$ e $-CH_2$, e supera em até dezesseis vezes o do grupo peptídico ($-CHNHOC-$), evidenciando sua forte influência na distribuição de cargas e no dipolo molecular total. No peptídeo Met-Cys, o grupo peptídico $-CHNHOC-$ apresenta uma componente $\vec{\mu}_z$ expressiva, com momento de dipolo mais de duas vezes maior que o do tioéter ($-SCH_3$) e quase três vezes maior que o do tiol ($-SH$), refletindo sua contribuição dominante para a polarização da molécula. Comparando-se com a série da glicina (tabela 2), observa-se que, quando os grupos sulfurados ocupam posições

terminais, há redução dos dipolos locais dos grupos $-COOH$ e $-CH_2$, atribuída à redistribuição da densidade eletrônica. A assimetria da Met-Cys também intensifica a contribuição do grupo ($-CH_2CHNH_2$), cujas componentes dipolares em $\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$ influenciam a orientação do momento de dipolo total. Nos dímeros Met-Met e Cis-Cis, a maior contribuição ao momento de dipolo provém da região peptídica, enquanto os grupos terminais ($-SCH_3$ em Met-Met e $-SH$ em Cis-Cis) apresentam impacto reduzido, devido à distribuição mais simétrica das cargas. Essa configuração promove compensação entre os dipolos localizados nos grupos contendo enxofre, minimizando seu efeito no dipolo global. Por fim, na Phe-Cys, observa-se que a magnitude do momento de dipolo é comparável à da Met-Cys, resultado da presença do grupo fenila ($-C_6H_5$), cuja nuvem eletrônica gera um campo de polarização que influencia a densidade eletrônica ao longo da molécula, contribuindo para uma polarização total semelhante.

Tabela 5 – Propriedades de dipeptídeos a base de enxofre calculadas no nível teórico CAM-B3LYP/aug-cc-pvdz.

Cistina														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-0,10	0,92	-0,78	1,21	128,01	137,21	172,99	146,07	41,16	1,36	1,39	1,47	1,41	80,82	1859,34
Met-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-0,16	-0,14	-0,47	0,52	147,50	166,49	181,96	165,31	29,89	1,37	1,41	1,44	1,41	80,66	2108,51
Met-Met														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-8,11	-0,37	0,39	8,13	162,15	196,43	228,14	195,57	57,16	1,36	1,42	1,48	1,42	83,40	2411,47
Cys-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
0,22	0,25	-1,99	2,02	124,77	137,71	159,61	140,70	30,50	1,37	1,40	1,46	1,41	80,84	1790,56
Phe-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
0,47	-0,52	-1,61	1,75	166,92	184,55	202,62	184,70	30,92	1,39	1,42	1,46	1,42	83,62	2271,37
CicloCys-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-0,46	0,41	-0,04	0,62	100,86	130,89	168,45	133,40	58,65	1,34	1,42	1,52	1,43	85,13	1611,17

O estudo das polarizabilidades de compostos sulfurados é fundamental para entender a resposta eletrônica dos grupos funcionais em propriedades eletro-ópticas. O peptídeo Met-Met apresenta o maior valor de α_{iso} , refletindo maior facilidade de distorção da nuvem eletrônica. Em contraste, o CicloCys-Cys exibe o menor valor, indicando baixa flexibilidade na densidade eletrônica. A tendência geral de α_{iso} segue a ordem: Met-Met > Phe-Cys > Met-Cys > Cistina > Cys-Cys > CicloCys-Cys, em concordância com o volume molecular, já que moléculas maiores tendem a ser mais polarizáveis. O CicloCys-Cys apresenta o maior valor $\Delta\alpha$, com destaque para a componente α_{33} , sugerindo forte polarização dos ligantes ($-CH_2-SH$) do ciclo.

Em contrapartida, Met-Cys e Cys-Cys exibem baixa anisotropia, refletindo uma distribuição eletrônica mais uniforme. A alta anisotropia em estruturas cíclicas, como no CicloCys-Cys, decorre da simetria do anel, onde a polarização de determinados átomos pode ser parcialmente compensada por outros ao longo do ciclo, como evidenciado na tabela 6.

No dipetídeo cistina, a ligação dissulfeto ($-S-S-$) aumenta a $\Delta\alpha$ devido à distribuição eletrônica alongada, promovendo uma resposta direcional ao campo elétrico externo. Grupos tiol ($-SH$) em dipetídeos e tripetídeos elevam a polarizabilidade local pela alta deformabilidade dos pares de elétrons do enxofre. A proximidade entre átomos de enxofre intensifica as interações de seus campos elétricos locais, ampliando a anisotropia. O átomo de enxofre da Cys-Cys exibe maior anisotropia do que o da Met-Met, cujo grupo metiltio ($-S-CH_3$) protege parcialmente a densidade eletrônica. A contribuição do enxofre para a polarizabilidade isotrópica supera a de grupos como metileno ($-CH_2-$), amina ($-NH_2$) e carboxila ($-COOH$) devido ao maior volume eletrônico nos grupos. Diferenças nos componentes do tensor de polarizabilidade ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}$) refletem a geometria local e a simetria parcial em torno do átomo de enxofre, destacando sua resposta eletrônica assimétrica ao campo elétrico em diferentes direções.

Tabela 6 – Propriedades de grupos funcionais de dipeptídeos.

Cistina										
GRUPO	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	V
$-CHNH_2$	-0,05	0,07	-0,46	0,50	12,12	15,88	35,45	21,15	21,69	268,26
$-S-S-$	0,00	0,80	0,02	0,80	24,46	34,79	54,83	38,03	26,74	379,96
Met-Cys										
$-SCH_3$	0,04	-0,21	0,75	0,78	23,84	26,36	52,31	34,17	27,30	425,58
$-SH$	-0,15	-0,59	0,26	0,66	13,97	17,14	29,21	20,11	13,93	267,27
Met-Met										
$-CHNHOC-$	-4,92	0,46	-1,41	5,14	15,83	25,90	65,92	35,89	45,90	378,32
$-SCH_3$	0,61	0,30	-0,16	0,70	23,98	27,05	52,09	34,37	26,70	420,71
Cys-Cys										
$-CHNHOC-$	-0,73	0,18	-1,54	1,72	15,25	24,42	57,82	32,49	38,80	369,48
$-SH$	0,16	0,11	0,05	0,20	12,84	17,15	28,48	19,49	14,00	246,69
Phe-Cys										
$-CHNHOC-$	-0,20	-0,57	-1,60	1,69	15,92	25,35	55,87	32,38	36,16	376,91
$-C_6H_5$	-0,09	0,33	0,07	0,35	38,24	59,75	99,55	65,85	53,88	735,76
$-SH$	0,20	-0,40	0,53	0,70	13,34	17,73	31,30	20,79	16,20	265,36
CicloCys-Cys										
$-CHNHOC-$	0,01	-0,01	-0,38	0,38	16,92	25,78	55,93	32,87	35,42	391,04
$-SH$	-0,25	0,25	0,38	0,52	13,79	18,43	32,32	21,51	16,70	264,79

A análise dos tripeptídeos contendo enxofre, ilustrados na figura 12 e valores na tabela 7, revela correlações consistentes entre polarizabilidade, momento de dipolo, volume molecular, índice de refração e permissividade. Essas propriedades refletem a interação entre estrutura eletrônica, geometria molecular e resposta a campos elétricos. Conforme apresentado na tabela 7, a polarizabilidade isotrópica aumenta com o volume molecular, como demonstrado por Cys-Cys-Cys ($V = 2623,92$ e $\alpha_{iso} = 208,15$ u.a.) e Met-Met-Tyr ($V = 3771,33$ e $\alpha_{iso} = 303,18$ u.a.), com a razão $\frac{V}{\alpha_{iso}} \approx 12$, indicando maior extensibilidade da nuvem eletrônica em moléculas maiores. Met-Met-Tyr também apresenta a maior anisotropia, atribuída à presença de grupos funcionais altamente direcionais, como a hidroxila do grupo $-C_6H_4OH$ no resíduo de tirosina. Por outro lado, Cys-Cys-Cys e Tyr-Cys-Cys exibem anisotropias menores, compatíveis com distribuições eletrônicas mais simétricas. Estruturas assimétricas tendem a apresentar maior anisotropia, enquanto configurações lineares e simétricas resultam em respostas mais uniformes. Quanto ao momento de dipolo, Cys-Phe-Met possui o maior valor de $|\vec{\mu}|$, evidenciando uma distribuição de carga assimétrica, ao passo que Cys-Met-Cys apresenta o menor, sugerindo compensação interna de dipolos.

O índice de refração isotrópico (n_{iso}) é relativamente consistente entre os tripeptídeos, variando de 1,41 a 1,42. Isso indica que a capacidade de refração da luz não varia significativamente com a estrutura molecular, mas está relacionada à densidade eletrônica média. A permissividade (ϵ) está correlacionada com a polarizabilidade e o volume molecular. Tripeptídeos maiores, como Met-Met-Tyr e Cys-Phe-Met, apresentam valores mais altos, refletindo maior capacidade de armazenar energia em um campo elétrico. Essas propriedades são menos sensíveis às variações estruturais, mas estão relacionadas à densidade eletrônica e à capacidade de interação com grupos polares. Esses dados mostram que as propriedades eletrônicas e ópticas dos tripeptídeos à base de enxofre são fortemente influenciadas pelo volume molecular e pela estrutura. Moléculas maiores e mais assimétricas tendem a ter maior polarizabilidade, anisotropia e permissividade, enquanto o momento de dipolo reflete a distribuição de cargas. Essas propriedades moleculares são reflexos dos valores das propriedades dos grupos funcionais mais importante nas estruturas.

Tabela 7 – Propriedades de tripeptídeos a base de enxofre calculadas no nível teórico CAM-B3LYP/aug-cc-pvdz.

Cys-Cys-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-1,82	-1,00	-0,08	2,082	180,93	216,80	226,73	208,15	41,73	1,37	1,43	1,44	1,41	81,60	2623,92
Cys-Met-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
0,53	0,35	0,63	0,90	194,53	238,58	268,23	233,78	64,23	1,36	1,42	1,47	1,42	82,59	2911,21
Met-Met-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-1,36	-0,46	0,59	1,55	215,319	266,14	290,54	257,33	66,47	1,36	1,43	1,46	1,41	82,21	3219,51
Tyr-Cys-Cys														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
0,27	1,48	-1,36	2,03	232,42	258,61	280,58	257,20	41,75	1,39	1,43	1,46	1,42	84,16	3142,53
Cys-Phe-Met														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
2,64	0,51	0,00	2,69	227,92	292,45	318,12	279,50	80,50	1,36	1,44	1,47	1,42	84,50	3400,83
Met-Met-Tyr														
$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	n_1	n_2	n_3	n_{iso}	ϵ	V
-1,42	0,34	0,93	1,73	254,96	298,14	356,45	303,18	88,22	1,36	1,41	1,48	1,42	82,68	3771,33

A Tabela 8 revela que as propriedades dos grupos nos tripeptídeos correlacionam-se com sua estrutura e densidade eletrônica. O $-COOH$ exibe alta α_{iso} (20,61–21,83 u.a.) e $\Delta\alpha$ (variação de 11%), indicando alta polarizabilidade da ligação $C = O$, enquanto seu $|\vec{\mu}|$ ($\approx 0,50$ u.a.) e volume ($\approx 3 \text{ \AA}$) mostram estabilidade. Para o $-CH_2-$, com baixa α_{iso} (variação de 0,32 u.a.), reflete sua natureza apolar e densidade eletrônica reduzida.

Tabela 8 – Propriedades de grupos funcionais de tripeptídeos.

Cys-Cys-Cys										
GRUPO	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	V
$-CHNHOC-$	-0,13	-0,28	0,17	0,35	16,36	25,28	56,58	32,74	36,58	381,00
$-SH$	-0,34	0,05	-0,14	0,379	13,42	19,02	31,11	21,18	15,66	270,35
Cys-Met-Cys										
$-CHNHOC-$	0,61	0,32	0,02	0,69	15,63	25,84	58,58	33,35	38,86	376,00
$-SCH_3$	0,35	-0,62	0,09	0,72	22,98	28,46	50,24	33,89	24,97	422,82
$-SH$	-0,24	0,16	0,27	0,40	13,89	18,13	32,08	21,37	16,48	267,48
Met-Met-Cys										
$-CHNHOC-$	-0,64	-0,13	0,16	0,68	15,77	25,79	58,22	33,26	38,43	378,21
$-SCH_3$	-0,29	0,03	-0,17	0,34	22,13	28,21	48,70	33,01	24,11	406,57
$-SH$	0,21	0,37	0,56	0,70	13,20	18,25	31,75	21,06	16,62	267,71
Tyr-Cys-Cys										
$-CHNHOC-$	-0,25	0,41	-0,39	0,62	15,82	25,69	55,69	32,40	35,96	378,08
$-C_6H_4OH$	0,41	0,38	-0,16	0,58	39,62	63,002	111,16	71,26	63,18	802,28
$-SH$	-0,01	-0,07	0,02	0,07	13,01	18,03	31,88	20,97	16,93	265,74
Cys-Phe-Met										
$-CHNHOC-$	0,44	0,49	0,00	0,66	15,75	25,44	58,90	33,36	39,21	381,10
$-SCH_3$	0,78	0,00	-0,23	0,81	22,99	28,92	48,93	33,61	23,54	425,52
$-SH$	0,46	-0,19	0,45	0,67	13,55	19,76	30,77	21,36	15,10	269,47
Met-Met-Tyr										
$-CHNHOC-$	-0,46	-0,08	-0,01	0,47	15,90	24,91	56,25	32,35	36,68	379,71
$-C_6H_4OH$	-0,21	0,28	0,43	0,56	42,16	58,81	107,71	69,56	59,01	809,48
$-SH$	-0,22	-0,40	0,19	0,50	23,22	28,09	49,12	33,48	23,85	424,24

A anisotropia do grupo $-CH_2-$ varia até 8,5% entre diferentes tripeptídeos, indicando baixa resposta eletrônica e compatibilidade com sua simetria. Isso porque a nuvem eletrônica do grupo é bem distribuída, não há uma direção preferencial para deformação que imponha torções, dobramentos ou interações direcionais. Seu momento de dipolo é pequeno, mesmo próximo a grupos polares, e o volume permanece estável com variações $\approx 2\text{\AA}$, refletindo sua simplicidade. O grupo $-CH_2CH_2-$, por sua vez, apresenta α_{iso} e $\Delta\alpha$ superiores, devido ao maior número de elétrons e maior capacidade de distorção da nuvem eletrônica, embora mantenha momento de dipolo baixo por sua simetria. O grupo amino ($-NH_2$) tem α_{iso} variando $\approx 7\%$ e $\Delta\alpha$ de até 26%, refletindo sua natureza polar e resposta direcional ao longo da ligação C–N. Seu momento de dipolo varia menos de 5% e o volume é estável $\approx 3\text{\AA}$. O grupo fenol ($-C_6H_4OH$)

apresenta a maior α_{iso} e varia $\approx 2,5\%$ entre os grupos analisados. Isso resulta de uma resposta eletrônica marcadamente direcional da $-OH$, característica evidenciada no grupo fenol. Sua $\Delta\alpha$ é alta (variação de 7%) e o momento de dipolo (0,56–0,58 u.a.), refletindo a polaridade do $-OH$. O volume é o maior ($\approx 809\text{\AA}$), compatível com o tamanho do anel aromático. O grupo peptídico $-CHNHOC-$, presente em todos os tripeptídeos, apresenta propriedades ligeiramente variáveis conforme o ambiente molecular. Sua polaridade decorre das ligações $C=O$ e $N-H$, responsáveis por uma distribuição assimétrica de cargas. O maior valor de $|\vec{\mu}|$ ocorre em Cys-Met-Cys, refletindo maior assimetria eletrônica. A polarizabilidade isotrópica (α_{iso}) reflete a capacidade do sistema em se correlacionar com o volume molecular, sendo influenciada pela soma das bases dos grupos funcionais. A alta $\Delta\alpha$, especialmente em Cys-Phe-Met, está relacionada à resposta direcional induzida pelos grupos $-SH$ e $-SCH_3$. O volume permanece consistente com sua estrutura atômica, o que confirma sua boa transferibilidade entre diferentes peptídeos.

O grupo $-SH$ apresenta polarizabilidade isotrópica estável, com variação inferior a 2%, o que reflete a elevada deformabilidade eletrônica do enxofre. No entanto, essa característica também implica em uma menor transferibilidade da sua contribuição polarizável para outros sistemas moleculares, dada a sensibilidade do enxofre ao ambiente eletrônico local. A $\Delta\alpha$ varia entre as diferentes estruturas (cerca de 12%), os valores absolutos ainda podem ser elevados, indicando uma resposta eletrônica direcional. O momento de dipolo varia amplamente (0,07 a 0,70 u.a.), dependendo da posição do grupo na molécula; em Met-Met-Tyr, por exemplo, observa-se o maior valor, sugerindo maior polaridade. O volume permanece constante, com variações $\approx 5\text{\AA}$. O grupo $-SCH_3$ exibe a maior $\Delta\alpha$ entre os grupos analisados, com variações próximas de 6%, atribuídas à orientação da densidade eletrônica ao longo da ligação $-C-S-C-$. A presença dos carbonos confere simetria parcial, afetando a resposta eletrônica. O momento de dipolo varia de 0,34 a 0,81 u.a., com o maior valor em Cys-Phe-Met, refletindo maior assimetria de carga. Seu volume é o maior entre os grupos com enxofre, variando em torno de $20\text{\AA}$. Ambos os grupos, $-SH$ e $-SCH_3$, demonstram alta transferibilidade em diferentes tripeptídeos. Suas propriedades eletrônicas — como polarizabilidade e momento de dipolo — mantêm-se estáveis mesmo em diferentes ambientes moleculares, devido à densidade eletrônica altamente localizada. Essas consistências dos grupos de enxofre também são observadas nas polarizabilidades de ligação (α_{lig}). Essa propriedade representa a contribuição local da ligação para a polarizabilidade total da molécula. As $\alpha_{lig} -S-S-$ ($\approx 46,54$ u.a.), $-C-S-$ ($\approx 32,27$ u.a.) e $-S-H$ ($\approx 19,73$ u.a.), esses valores são equivalentes em todas as estruturas analisadas com variações máximas de 3%, confirmando sua aplicabilidade como unidades estruturais transferíveis e previsíveis.

10 Agregados de glicina

10.1 Efeitos da ligação de hidrogênio

Outro objetivo importante do nosso trabalho é entender como as interações intermoleculares mais fortes afetam a polarizabilidade dos grupos funcionais em uma molécula e em agregados moleculares. Esses agregados são criados para simular o ambiente mais próximo de uma molécula em fase condensada. Para isso, construímos um conjunto de agregados de glicina, interligados por ligações de hidrogênio, como mostrado na figura 13. Estudos anteriores demonstraram que a polarizabilidade da maioria dos grupos funcionais é principalmente influenciada pelo ambiente intermolecular imediato e pelas interações mais fortes ao redor, em vez de ser perturbada por interações mais distantes. Portanto, as interações de longo alcance podem ser tratadas de forma simplificada usando modelos eletrostáticos clássicos (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2020; SANTOS; KRAWCZUK; MACCHI, 2015).

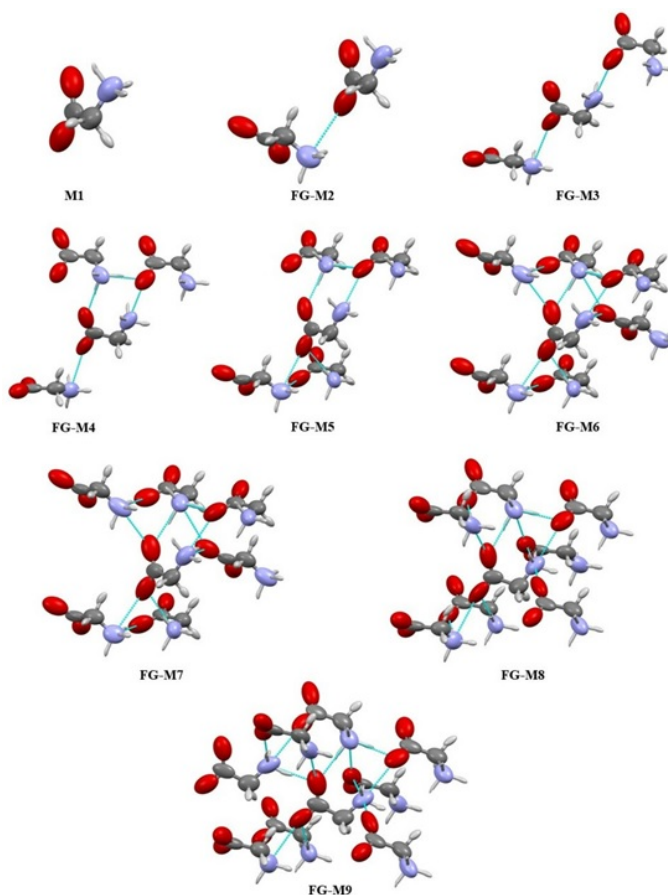


Figura 13 – Elipsóides de polarizabilidade atômica calculados no nível de teoria CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ para agregados de glicina zwitteriônicos interagindo por ligações de hidrogênio.

Comparamos dois modelos para descrever as interações eletrostáticas: no primeiro, cada grupo funcional é representado como um dipolo pontual, enquanto no segundo, cada átomo é tratado individualmente como um dipolo. Os resultados para o modelo baseado em grupos funcionais estão apresentados na tabela 9. Tomando a molécula isolada de glicina como referência, observamos que o momento de dipolo e a polarizabilidade isotrópica (α_{iso}) da molécula central tendem a aumentar ao incluir interações intermoleculares em agregados. No entanto, a anisotropia do tensor de polarizabilidade ($\Delta\alpha$) é a propriedade mais sensível a essas interações, mostrando aumentos de até 40%, dependendo do agregado. Os incrementos em α_{iso} e $\Delta\alpha$ diminuem gradativamente à medida que moléculas adicionais são adicionadas ao ambiente. No agregado FG-M4, que contém três moléculas vicinais ligadas à glicina central por ligações de hidrogênio, os grupos funcionais mais polares já estão completamente envolvidos nessas interações. A partir desse ponto, adicionar mais moléculas ao agregado resulta em aumentos marginais na polarizabilidade ou, em alguns casos, até em pequenos decréscimos nos valores de α_{iso} ou $\Delta\alpha$. Esses resultados indicam que o agregado composto por quatro moléculas de glicina é um modelo eficiente para estimar propriedades eletro-ópticas em fases condensadas, equilibrando precisão e custo computacional.

Tabela 9 – Dipolos pontuais do grupo funcional das moléculas circundantes interagem com os átomos da glicina central.

Agregado	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
M1	-1,39	0,15	4,47	35,3	48,8	57,9	47,3	19,7
FG-M2	-1,78	0,24	4,59	34,2	45,9	62,6	47,6	24,7
FG-M3	-1,97	0,37	4,52	33,4	44,4	65,5	47,8	28,2
FG-M4	-1,59	0,31	4,37	32,2	46,6	64,5	47,8	28,0
FG-M5	-1,91	0,27	4,24	32,5	43,6	65,2	47,1	28,8
FG-M6	-1,43	0,40	4,45	32,0	47,0	64,1	47,7	27,8
FG-M7	-1,46	0,60	4,37	34,6	45,9	61,2	47,3	23,1
FG-M8	-1,48	0,33	4,46	38,9	43,9	59,4	47,4	18,5
FG-M9	-1,31	0,30	4,77	37,1	48,0	57,4	47,5	17,6

Os menores agregados já capturam a maioria dos efeitos de polarização causados pelas ligações de hidrogênio, o que está de acordo com estudos anteriores em diferentes sistemas moleculares (LIGORIO; KRAWCZUK; SANTOS, 2021). Na tabela 10, apresentamos as propriedades dos mesmos agregados, mas calculadas usando o modelo de interação átomo-dipolo, em vez do modelo de grupos funcionais como dipolos. Observa-se que o método átomo-dipolo apresenta comportamento semelhante ao método baseado em grupos funcionais, porém com menor variação nos valores de α_{iso} e $\Delta\alpha$, especialmente em agregados maiores. Isso ocorre porque o modelo átomo-dipolo distribui os dipolos de forma mais detalhada no espaço, permitindo uma descrição mais precisa, especialmente para a anisotropia do tensor de polarizabilidade ($\Delta\alpha$). Essa maior precisão é relevante para propriedades que dependem da anisotropia, como a birrefringência, onde o método átomo-dipolo seria preferido. Por outro lado, para estimativas de

propriedades que dependem principalmente do tamanho do tensor, como o índice de refração ou a constante dielétrica, ambos os métodos são igualmente eficazes e aceitáveis.

Tabela 10 – Momentos dipolares e componentes de polarizabilidade (em u.a.) para a glicina central em agregados moleculares interagindo por ligações de hidrogênio, e calculados com o modelo de interação átomo-dipolo

Agregado	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
M1	-1,39	0,15	4,47	35,3	48,8	57,9	47,3	19,7
FG-M2	-1,79	0,24	4,60	34,4	46,2	61,9	47,5	23,9
FG-M3	-2,22	0,34	4,73	33,3	44,3	66,2	47,9	29,0
FG-M4	-1,83	0,23	4,53	32,0	46,6	65,4	48,0	29,0
FG-M5	-2,29	0,10	4,45	32,0	43,7	66,7	47,5	30,6
FG-M6	-1,85	0,21	4,61	31,5	46,7	65,4	47,9	29,4
FG-M7	-2,09	0,60	4,52	34,5	44,7	62,8	47,3	24,8
FG-M8	-2,26	0,26	4,70	38,7	42,5	61,3	47,5	20,9
FG-M9	-2,00	0,22	5,11	36,9	47,5	59,9	48,1	19,9

11 Complexos de Aminoácidos com Metais de Transição

11.1 Aspectos Gerais

A precisão na estimativa de polarizabilidades moleculares depende de dois fatores principais: a completude do conjunto de bases e a descrição adequada da correlação eletrônica. Embora esse tema seja amplamente reconhecido, há pouca informação disponível sobre compostos de aminoácidos, especialmente aqueles que contêm metais de transição. Neste estudo, diferentes funcionais de densidade foram combinados com vários conjuntos de bases e aplicados a complexos de aminoácidos que incluem metais de transição. Escolher a combinação certa entre funcional de troca-correlação e conjunto de bases é essencial para capturar os efeitos eletrônicos mais relevantes. Isso permite estimar, com alta precisão, os momentos dipolares distribuídos e as polarizabilidades, que são propriedades fundamentais para entender o comportamento dessas moléculas. A combinação M08-HF/aug-cc-pVDZ foi identificada como a mais eficiente e precisa para esses complexos metálicos, equilibrando custo computacional e qualidade dos resultados. Essa abordagem se destaca por descrever com exatidão tanto as polarizabilidades isotrópicas quanto as anisotrópicas, além dos momentos dipolares. Com isso, é possível prever propriedades macroscópicas dos complexos de aminoácidos. A figura 14 apresenta os compostos utilizados na análise, destacando a diversidade de estruturas testadas.

A polarizabilidade de um complexo de aminoácido é influenciada por fatores como a distribuição de carga, o tamanho molecular e a presença de grupos funcionais específicos. Além disso, o ambiente de estudo, como fase gasosa ou condensada e o uso de solventes explícitos ou implícitos, também impacta significativamente essa propriedade. O tipo de metal de transição presente no complexo é outro fator determinante, já que diferentes metais possuem características eletrônicas distintas. No nosso estudo, identificamos que as polarizabilidades atômicas isotrópicas dos metais de transição variam de 1 a 4 unidades atômicas (a.u.), seguindo a ordem: $\alpha_{iso}(Ni) > \alpha_{iso}(Cu) > \alpha_{iso}(Co)$. Essa variação está intrinsecamente ligada à distribuição eletrônica, que depende tanto da carga iônica do metal central quanto da configuração específica de seus elétrons de valência.

11.2 Combinação Funcional/Conjunto de Bases

A escolha ideal entre o conjunto de bases e o hamiltoniano de correlação eletrônica é essencial para determinar com precisão as polarizabilidades moleculares. Este estudo analisa sistematicamente como essa escolha influencia átomos e grupos funcionais em complexos de

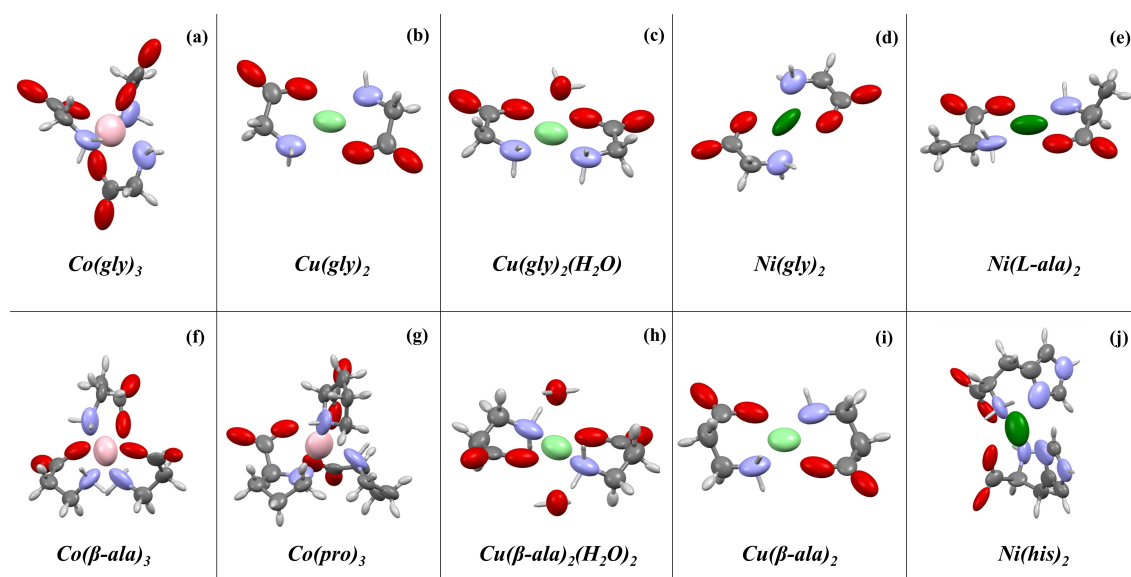
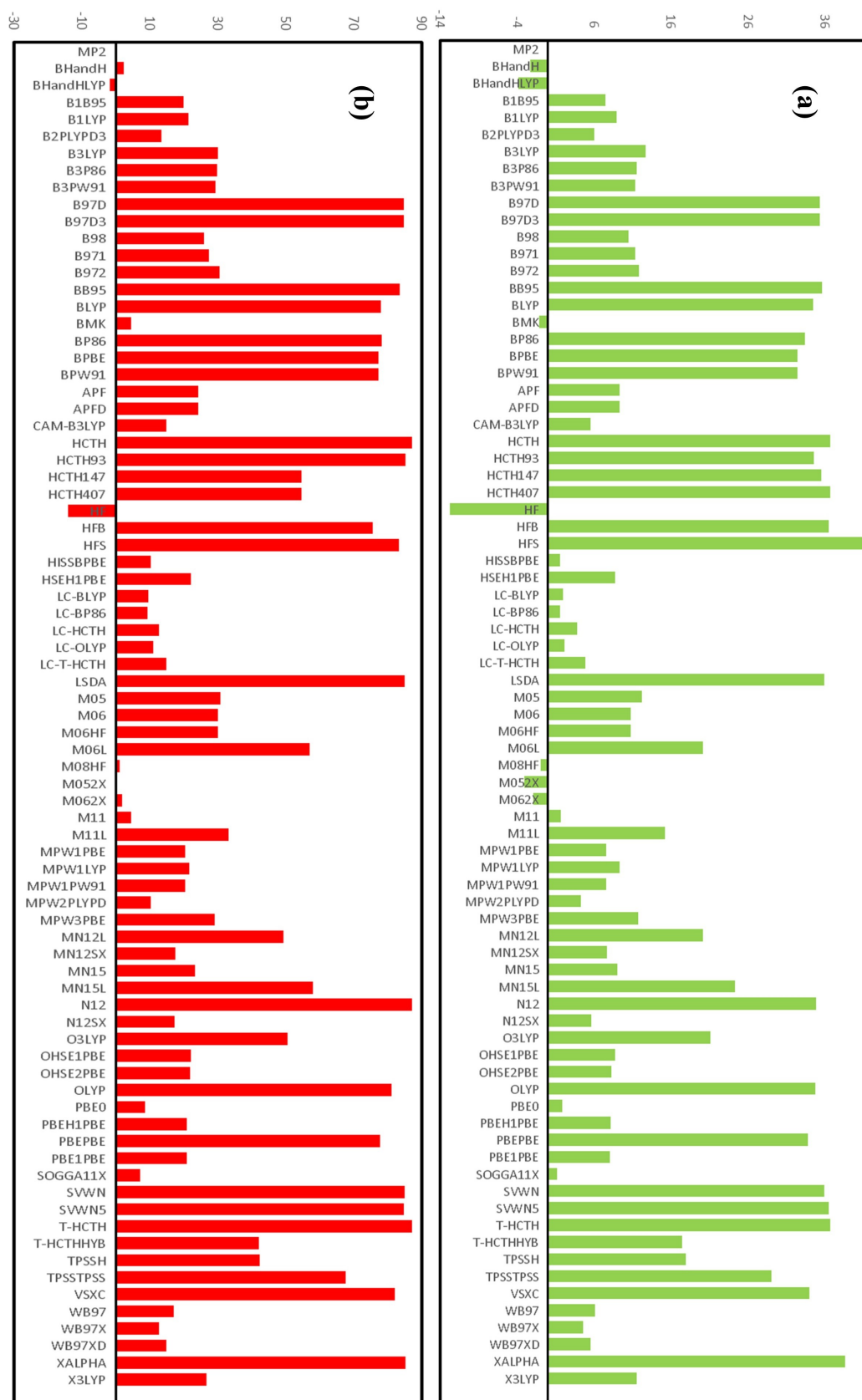


Figura 14 – Tensores de polarizabilidade de complexos de aminoácidos: (a) cobalto(III) tris(glicinato), (b) cobre(II) bis(glicinato), (c) cobre(II) bis(glicinato) monohidratado, (d) níquel(II) bis(glicinato), (e) níquel(II) bis(L-alaninato), (f) cobalto(III) tris(β -alaninato), (g) cobalto(III) tris(L-prolinato), (h) cobre(II) bis(β -alaninato) diidratado, (i) cobre(II) bis(β -alaninato) e (j) níquel(II) bis(histidinato). Todos foram estimados utilizando o nível de teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.

aminoácidos. O método MP2 (segunda ordem de Møller–Plesset) é uma abordagem perturbativa que corrige a energia de Hartree-Fock incluindo efeitos de correlação eletrônica de forma perturbativa. Foi usado como referência para avaliar a precisão dos funcionais DFT neste trabalho. A maioria dos funcionais de DFT subestima os valores de α_{iso} e $\Delta\alpha$ em comparação ao método MP2. Isso ocorre porque os cálculos de DFT tendem a reduzir o maior componente do tensor molecular, o que impacta diretamente sua anisotropia. A figura 15 mostra a variação de α_{iso} e $\Delta\alpha$ para diferentes funcionais de DFT em relação aos valores de referência do MP2. Observa-se que os métodos MP2, M08HF e M11 produzem valores semelhantes para α_{iso} e $\Delta\alpha$, enquanto a $\Delta\alpha$ é mais bem representada pelos métodos MP2, M08HF e M062X. Entre os funcionais avaliados, o M08HF é o que mais se aproxima dos resultados de referência para α_{iso} , $\Delta\alpha$ e outras propriedades, mostrando-se altamente confiável e eficiente. Por isso, ele foi escolhido para os cálculos adicionais deste trabalho. Informações detalhadas sobre outros cálculos com DFT e cálculos de outras propriedades, como estão disponíveis nas Informações do apêndice P.

O funcional M08HF se destacou por sua capacidade de descrever com precisão a configuração eletrônica dos metais de transição, o que é essencial para entender como esses metais interagem com seus ligantes. Ele é eficiente tanto na captura de interações de curto alcance, como as ligações covalentes, quanto nos efeitos de longo alcance, como as interações eletrostáticas (ZHAO; TRUHLAR, 2008). Essa combinação é especialmente importante para modelar complexos metálicos de transição. O M08HF se mostrou altamente eficaz na previsão das propriedades

Figura 15 – Diferentes níveis de funcional DFT. (a) α_{iso} e (b) $\Delta\alpha$ para $Cu(gly)_2$

de polarizabilidade, incluindo tanto a α_{iso} quanto a $\Delta\alpha$, sendo ideal para sistemas que requerem um tratamento detalhado da correlação eletrônica. Por outro lado, o funcional CAM-B3LYP, embora amplamente utilizado, tende a subestimar a polarizabilidade de complexos metálicos, especialmente em sistemas com interações fortes envolvendo metais de transição. Isso ocorre porque o CAM-B3LYP não captura adequadamente os efeitos de correlação eletrônica em sistemas de metais de transição (YANAI; TEW; HANDY, 2004).

Os funcionais BHandH, M05-2X e M06-2X têm bom desempenho na descrição da anisotropia e dos momentos dipolares, mas para outras propriedades de complexos metálicos, esses funcionais não são tão eficientes quanto o M08HF. Isso acontece porque eles tendem a priorizar os efeitos de correlação de longo alcance, deixando de lado as interações locais mais importantes nesses sistemas (ZHAO; SCHULTZ; TRUHLAR, 2006; ZHAO; TRUHLAR, 2008). Além disso, o M08HF se destacou pela sua estabilidade e reprodutibilidade, sendo uma escolha confiável para prever propriedades como polarizabilidade e momentos dipolares em complexos metálicos de transição. Embora funcionais como CAM-B3LYP, M06-2X, BHandH e BHandHLYP sejam bem estabelecidos e confiáveis em sistemas orgânicos, seus resultados podem ser menos consistentes em sistemas com metais de transição (YANAI; TEW; HANDY, 2004; BECKE, 1993).

A figura 16 apresenta os resultados obtidos com diferentes conjuntos de bases consistentes com a correlação, abrangendo desde a qualidade quadruple- ζ até bases polarizadas com divisão dupla de valência. Os dados mostram que, à medida que o tamanho dos conjuntos de bases aumenta, as diferenças entre os cálculos realizados com o funcional M08HF e o método MP2 tornam-se menores, indicando maior consistência nos resultados. Além disso, para qualquer funcional DFT, a presença de funções difusas nos conjuntos de bases é mais relevante para alcançar a convergência do que a subdivisão da valência. Esse comportamento é observado tanto nos componentes individuais do tensor quanto nas polarizabilidades isotrópica e anisotrópica globais, destacando a importância de incluir funções difusas em cálculos precisos.

Nos conjuntos de bases sem inclusão de funções difusas, cc-pVnZ, são observadas mudanças significativas nas polarizabilidades α_{iso} e $\Delta\alpha$ ao passar da qualidade double- ζ para a quadruple- ζ . Em contraste, a série aumentada aug-cc-pVnZ já demonstra uma boa convergência utilizando apenas o conjunto de qualidade double- ζ . Esse comportamento é consistente em quase todos os níveis de teoria DFT analisados e foi confirmado para todos os complexos de aminoácidos com metais de transição estudados. Portanto, concluímos que o conjunto de bases aug-cc-pVDZ é o mais eficiente para estimar as polarizabilidades distribuídas de grupos funcionais em complexos de aminoácidos contendo cobalto (Co), níquel (Ni) e cobre (Cu). A base forneceu propriedades mais próximas das obtidas com o método de referência MP2, com o menor custo computacional entre as opções testadas. A decisão da escolha do conjunto baseia-se no equilíbrio ideal entre precisão e custo, sendo a melhor opção para estudar propriedades de complexos de aminoácidos com metais de transição. Os conjuntos de base aug-cc-pVTZ e

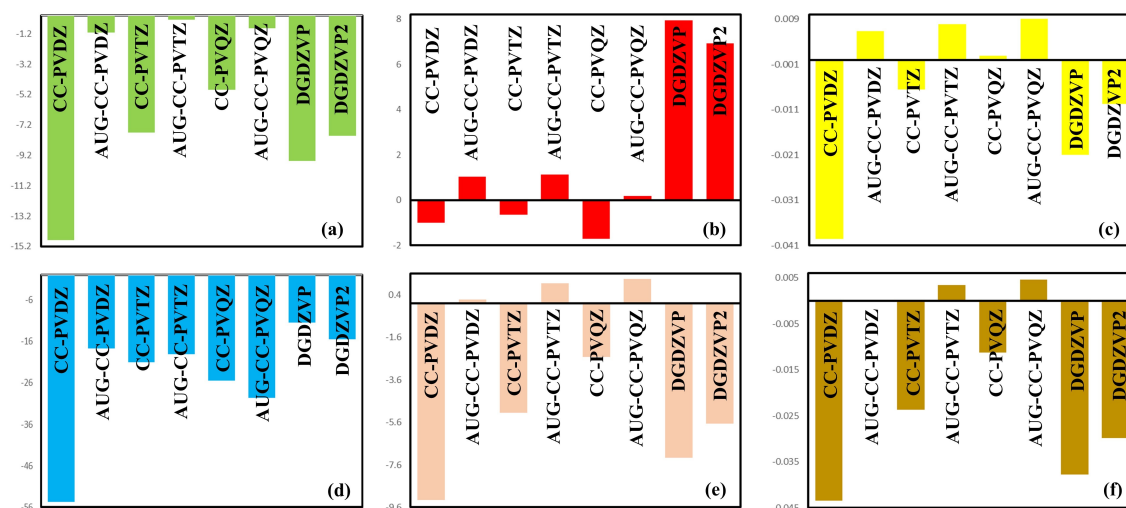


Figura 16 – Relação de conjuntos de bases no nível teórico M08HF para as propriedades do $Cu(gly)_2$: (a) polarizabilidade isotrópica; (b) polarizabilidade anisotrópica; (c) magnitude do momento dipolar; (d) volume; (e) permissividade; (f) índice de refração médio. Comparação feita como o método MP2.

aug-cc-pVQZ são altamente precisos, mas seu custo computacional elevado os torna proibitivos. Assim, o aug-cc-pVDZ é recomendado devido à sua eficiência e boa descrição das propriedades moleculares, sendo, em alguns casos, até mais preciso.

Para uma melhor compreensão, a figura 17 apresenta uma relação entre as propriedades avaliadas nos complexos $Co(gly)_3$ e $Cu(gly)_2$, as matrizes de correlações revelam padrões consistentes e altamente correlacionados, especialmente entre as propriedades eletrônicas e óticas. A polarizabilidade isotrópica, que expressa a capacidade média da nuvem eletrônica de se deformar em resposta a um campo elétrico, mostra forte correlação positiva com a anisotropia da polarizabilidade em ambos os complexos. Isso indica que quanto mais polarizável a molécula é em geral, maior é a diferença de resposta em diferentes direções — ou seja, a polarização é também mais direcional. A α_{iso} também se relaciona fortemente com a permissividade elétrica (ϵ), o que é esperado, pois ambas são manifestações da capacidade da molécula de se reorganizar eletronicamente sob influência de campos externos. Em contrapartida, observa-se uma correlação negativa entre α_{iso} e o $|\vec{\mu}|$, sugerindo que sistemas eletronicamente mais “flexíveis” que tendem a apresentar uma distribuição de carga mais equilibrada, reduzindo a separação de polos elétricos dentro da molécula. A flexibilidade do conjunto de bases refere-se à capacidade das funções base em descrever com precisão a distribuição da densidade eletrônica do sistema, isso dar uma representação mais detalhada dos orbitais moleculares.

Outra correlação de destaque está entre a ϵ e o n , com coeficientes quase perfeitos (próximos de 0,99), refletindo a relação teórica bem conhecida onde o índice de refração de um meio está diretamente ligado à sua permissividade elétrica (segundo a equação $n^2 = \epsilon$). Portanto, essa relação mostra que quanto maior a permissividade elétrica, maior será seu índice de refração, o que significa que a luz se propaga mais lentamente pela estrutura. Essa

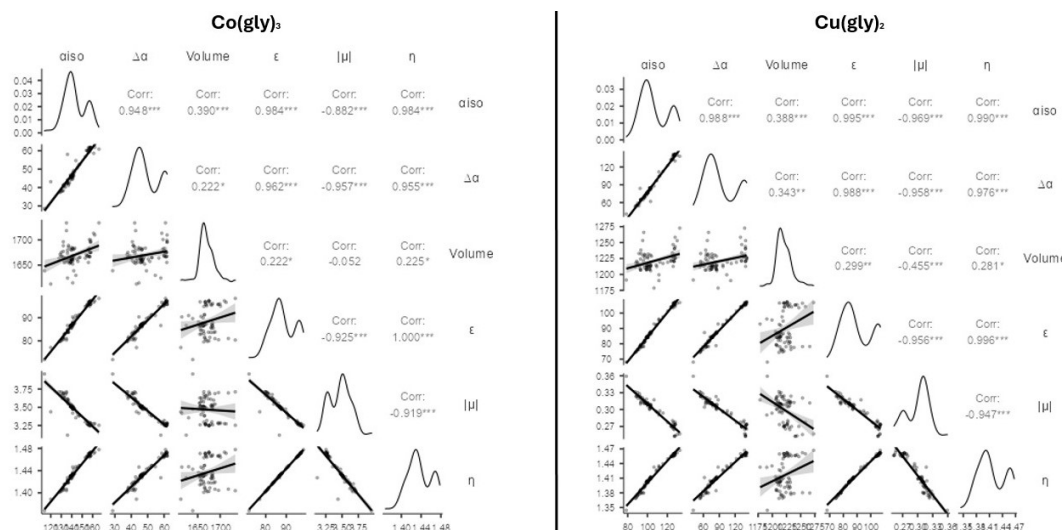


Figura 17 – Matriz de correlação de diversos funcionais DFT no cálculo das propriedades $Cu(gly)_2$ e $Co(gly)_3$. Comparação feita como o método MP2/aug-cc-pVDZ.

conexão reforça que, em sistemas moleculares, propriedades óticas e elétricas são intrinsecamente acopladas. O volume atômico mostra correlação mais fraca com as demais propriedades, mas no complexo $Cu(gly)_2$ chama atenção a correlação negativa com $|\mu|$, indicando que volumes menores podem intensificar a separação de cargas. Essa observação pode ser relevante ao considerar a compactação estrutural como fator de controle do comportamento dipolar. Assim, o conjunto das correlações revela uma rede interdependente entre deformabilidade eletrônica, resposta ótica e estrutura espacial, fornecendo fundamentos para a compreensão e o desenho racional de novos complexos metálicos com propriedades ajustáveis para aplicações em materiais, sensores e dispositivos optoeletrônicos.

A combinação M08HF/aug-cc-pVDZ oferece um excelente equilíbrio, tornando-se a escolha ideal para nossos cálculos. Embora os métodos pós-Hartree-Fock, como CI ou CC, sejam os mais precisos para calcular a correlação eletrônica, eles são computacionalmente caros. Para o nosso estudo, que envolve cristais ou grandes agregados de complexos de aminoácidos, apenas o método MP2 é viável. Por isso, buscamos um funcional que consiga reproduzir, da maneira mais precisa possível, os elipsóides de polarizabilidade obtidos com o método MP2/aug-cc-pVDZ, tanto em termos de volume quanto de forma. No apêndice P está listado a comparação das propriedades para o complexo $Co(gly)_3$.

11.3 Polarizabilidades de Grupos Funcionais

Um dos principais objetivos deste capítulo é entender como os metais de transição e grupos funcionais influenciam as propriedades óticas lineares dos complexos de aminoácidos com metais de transição. Para isso, é fundamental não apenas conhecer o tamanho dos elipsóides de polarizabilidade, mas também entender como sua deformação pode afetar as propriedades

dos cristais. A tabela 11 apresenta os valores dessas propriedades para dez sistemas complexos, calculados com a teoria M08HF/aug-cc-pVDZ. Observa-se que os elipsóides se alongam ao longo das ligações covalentes, como nos grupos $-COO^-$, $-NH_2$ e $-C-H$, conforme mostrado na figura 14. Nos complexos, os átomos de nitrogênio (N) são mais polarizáveis do que os de oxigênio (O), devido à sua menor eletronegatividade e ao maior comprimento de ligação. A polarizabilidade dos átomos de aminoácidos também varia conforme o tipo de metal com o qual interagem. Em particular, os átomos de oxigênio tendem a ter maior polarizabilidade devido à ligação com o metal de transição, e seus tensores são altamente anisotrópicos, com uma distribuição significativa na direção do metal. Por fim, os átomos de carbono ligados aos grupos amino e carboxilato apresentam variações notáveis em sua polarizabilidade, enquanto os átomos de carbono no grupo $-CH_2-$ apresentam pouca variação.

Átomos de carbono ligados a oxigênio e nitrogênio apresentam polarizabilidades isotrópicas próximas nos complexos, apesar das diferenças na simetria das nuvens eletrônicas desses heteroátomos, que resultam em geometrias distintas nos grupos funcionais. Isso indica que esses sistemas respondem de forma uniforme a um campo elétrico. Isso destaca o efeito de polarização causado pelo ambiente induzido pelo metal. Além disso, a anisotropia desses átomos é a mais alta, ou seja, sua polarização varia conforme a direção. Os maiores componentes do tensor de polarizabilidade estão ao longo das ligações $C-N$ e $C=O$, enquanto as ligações $C-O$ e $C-C$ apresentam valores menores. O átomo de carbono central possui o menor valor isotrópico de polarizabilidade porque está sob tensão devido à presença de grupos que retiram elétrons. Em contraste, os átomos de hidrogênio são pouco afetados pela polarização do complexo. No entanto, os tensores de polarizabilidade dos metais de transições nos complexos são extremamente sensíveis ao ambiente criado pela estrutura, e não apenas ao grupo diretamente ligado a ele. Isso pode ser observado nos grupos carboxila e amina, onde os elipsoides que representam a polarização sofrem maior distorção e isso é refletido na polarizabilidade molecular.

Nos complexos $Co(\beta-ala)_3$ e $Cu(\beta-ala)_2$, à medida que a cadeia do complexo se alonga, os átomos de carbono dos grupos $-CH_2-$ mais afastados dos grupos funcionais carboxilato e amino tornam-se mais isotrópicos, ou seja, apresentam uma polarização mais uniforme em todas as direções, e menos anisotrópicos quando se afasta dos metais de transições. Esse mesmo padrão é observado nas estruturas $Co(pro)_3$ e $Ni(his)_2$. Por outro lado, no grupo $-CH_3$ do complexo $Ni(L-ala)_2$, observa-se o comportamento oposto: a isotropia diminui e a anisotropia aumenta. Essas variações indicam que o tipo de metal de transição exerce influência significativa sobre as polarizabilidades dos grupos funcionais e das cadeias laterais associadas. Essa influência do metal de transição torna-se evidente ao se comparar a polarizabilidade anisotrópica do grupo $-COO^-$ da glicina quando coordenado aos metais cobalto, níquel e cobre, apresentando variações de até 15 unidades atômicas (u.a.). Além disso, observa-se uma deformação eletrônica mais acentuada no átomo de nitrogênio presente no anel pirrolidínico ($-NC_4H_8-$) da prolina, em comparação ao nitrogênio do grupo amina da glicina, quando ambos estão ligados ao cobalto. Essa diferença decorre da geometria cíclica e conformacionalmente restrita da prolina, que impõe

Tabela 11 – Valores de momentos de dipolo, polarizabilidades e volume para grupos funcionais dos complexos metálicos no nível de teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.

<i>Co(gly)₃</i>										
Grupo	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	V
$-COO^-$	0,33	0,64	0,03	0,72	12,1	19,8	49,5	27,1	34,9	291,4
$-CH_2-$	0,03	0,17	0,01	0,18	4,7	8,7	17,7	10,4	12,1	138,7
$-NH_2-$	0,00	0,11	0,01	0,11	3,8	9,1	21,5	11,4	15,9	129,7
<i>Co(β - ala)₃</i>										
$-COO^-$	-0,80	-0,60	0,12	0,99	10,9	20,7	60,9	30,6	45,9	281,6
$-C_2H_4-$	-0,22	-0,25	0,07	0,34	12,8	28,9	74,3	38,7	55,2	284,0
$-NH_2$	0,05	-0,05	0,05	0,09	3,3	14,6	38,9	18,9	31,5	128,5
<i>Co(pro)₃</i>										
$-COO^-$	-0,48	1,34	-0,35	1,47	11,2	19,9	49,9	27,0	35,2	286,6
$-NC_4H_8-$	-0,20	0,52	-0,15	0,58	23,1	46,2	88,0	52,4	56,9	616,8
<i>Ni(gly)₂</i>										
$-COO^-$	0,02	-0,01	0,03	0,04	13,9	22,4	67,6	34,6	50,0	307,3
$-CH_2-$	-0,04	0,02	0,04	0,06	5,6	10,0	30,3	15,3	22,8	147,3
$-NH_2-$	-0,06	-0,04	0,01	0,07	5,6	9,6	24,0	13,0	16,7	151,6
<i>Ni(L - ala)₂</i>										
$-COO^-$	-0,08	-0,08	-0,12	0,17	13,5	22,9	66,8	34,1	48,3	304,3
$-CH-$	0,07	0,07	0,11	0,15	4,9	11,2	17,7	11,3	11,1	90,9
$-CH_3$	-0,05	-0,04	-0,06	0,09	6,4	7,8	24,5	12,9	17,4	202,0
$-NH_2$	0,00	-0,06	0,09	0,11	4,3	7,9	29,8	14,0	23,9	139,1
<i>Ni(his)₂</i>										
$-COO^-$	1,1	1,1	0,00	1,6	11,8	21,1	56,8	29,9	41,1	300,0
$-CHCH_2-$	0,60	0,60	0,00	0,84	8,8	21,3	45,2	25,1	32,0	231,6
$-C_3H_3N_2-$	0,40	0,40	0,00	0,56	23,8	44,1	89,1	52,4	57,9	510,0
$-NH_2$	-0,10	-0,10	0,00	0,14	4,2	12,4	27,2	14,6	20,2	143,5
<i>Cu(gly)₂</i>										
$-COO^-$	0,02	0,00	0,04	0,04	14,2	21,8	61,0	32,3	43,5	304,3
$-CH_2-$	-0,03	0,02	0,04	0,06	5,2	8,6	20,5	11,4	13,9	140,5
$-NH_2$	-0,03	0,01	0,02	0,04	4,7	8,5	24,9	12,7	18,6	137,3
<i>Cu(β - ala)₂</i>										
$-COO^-$	0,01	0,00	0,01	0,01	13,7	20,9	66,1	33,6	49,2	303,0
$-C_2H_4-$	-0,01	0,00	0,01	0,01	13,3	20,7	49,9	28,0	33,5	314,0
$-NH_2$	0,01	-0,01	0,02	0,02	4,4	7,9	27,0	13,1	21,0	149,3
<i>Cu(gly)₂(H₂O)</i>										
$-COO^-$	1,69	-0,95	0,13	1,95	14,1	20,6	64,3	33,0	47,3	302,5
$-CH_2-$	0,36	-0,17	0,03	0,40	5,1	8,7	21,1	11,7	14,5	141,1
$-NH_2$	0,20	-0,11	0,01	0,23	5,0	10,1	28,3	14,5	21,2	139,3
H_2O	-0,71	0,01	0,37	0,80	5,1	6,2	15,6	9,0	10,0	170,8
<i>Cu(β - ala)₂(H₂O)₂</i>										
$-COO^-$	0,43	0,57	0,06	0,72	13,5	20,8	59,6	31,3	42,9	321,0
$-C_2H_4-$	0,01	-0,01	0,00	0,01	14,1	21,6	47,3	27,7	30,1	314,1
$-NH_2$	-0,01	0,00	0,01	0,01	4,5	8,1	24,3	12,3	18,3	138,4
H_2O	0,1	0,01	0,00	0,01	5,9	7,6	16,6	10,0	9,9	179,0

limitações à distribuição da densidade eletrônica ao redor do nitrogênio. Na estrutura $Ni(his)_2$, observa-se um aumento de 38% na isotropia da polarizabilidade (α_{iso}), 57% na anisotropia ($\Delta\alpha$), 9% no volume do nitrogênio do anel $-C_3H_3N_2-$, em relação ao nitrogênio do grupo $-NH_2$.

Outro fator crucial na variação das polarizabilidades é a coordenação de moléculas de água ao complexo. A presença de H_2O afeta significativamente a anisotropia dos grupos funcionais $-NH_2$ e $-COO^-$, alterando sua resposta ao campo elétrico no complexo. Por exemplo, a adição de duas moléculas de água em posições axiais — isto é, orientadas ao longo do eixo de coordenação principal do íon metálico — ao complexo $Cu(\beta - ala)_2$ resulta em uma diminuição de 13% na $\Delta\alpha$ do grupo $-COO^-$, uma contração de 7% na α_{iso} e um aumento de $\approx 6\%$ no volume eletrônico desse grupo funcional. O grupo $-NH_2$ sofre uma contração similar à do carboxilato nas polarizabilidades, além de redução de 7% no volume. O grupo $-C_2H_4-$ é pouco afetado pela presença da água. Ao comparar o efeito dos ligantes sobre o metal, observa-se que no complexo $Cu(\beta - ala)_2$ e em sua versão hidratada $Cu(\beta - ala)_2(H_2O)_2$, o cobre sofre uma contração de 25% na anisotropia ($\Delta\alpha$), isotropia praticamente constante e redução de 30% no volume.

11.4 Cálculos de Agregados Finitos de Complexos Metálicos

Para analisar os efeitos do campo cristalino nas polarizabilidades de átomos e grupos funcionais, construímos sistematicamente 10 agregados $[Cu(gly)_2]_n$, conforme mostrado na figura 18. Inicialmente, consideramos uma molécula ao redor de uma central, formando aglomerados lineares. A esfera de coordenação, composta por ligações de hidrogênio e interações com o metal de transição, fica saturada em agregados com 8 a 10 moléculas. Normalmente, essas estruturas são planas.

Agregados com até 10 moléculas permitem a investigação de interações intermoleculares complexas, incluindo efeitos eletrostáticos de longo alcance, nos quais a influência de uma molécula pode afetar todo o sistema. No entanto, a partir de cinco unidades, os cálculos tradicionais tornam-se computacionalmente elevado. À medida que novos complexos são adicionados, a anisotropia da densidade eletrônica dos grupos $-COO^-$ e $-NH_2$ tende a se intensificar, sobretudo nas regiões periféricas do agregado. Como consequência, a aplicação da QTAIM com base em partições atômicas pode revelar respostas não lineares ao campo elétrico externo, incluindo valores negativos nos componentes diagonais do tensor de polarizabilidade atômico. Nesse contexto, a análise focada na molécula central do agregado oferece um equilíbrio entre custo computacional e precisão, permitindo a extração de informações relevantes para a predição de propriedades macroscópicas.

Em nosso estudo, agregados maiores — especialmente aqueles com quatro ou mais moléculas — apresentaram distorções relevantes na polarizabilidade atômica e dos grupos

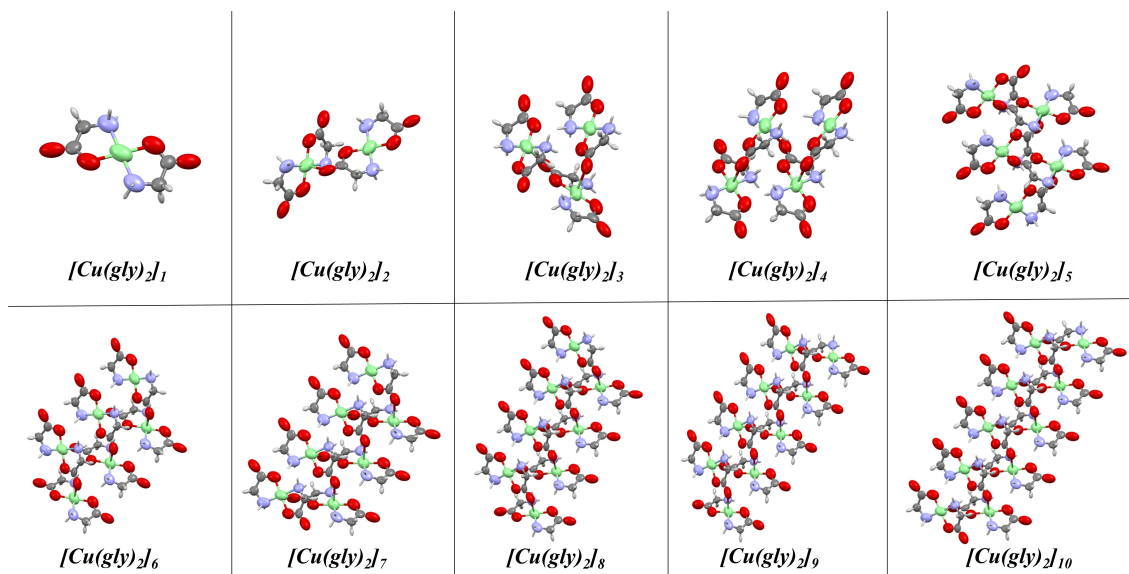


Figura 18 – Tensores de polarizabilidade de agregados finitos, compostos de 1 a 10 complexos, calculados no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.

funcionais. Embora não tenham sido observadas componentes negativas nos tensores de polarizabilidade, particularmente em hidrogênios e carbonos próximos a grupos altamente polarizáveis, como $-COO^-$ e $-NH_2$, notam-se tensores mais alongados ao longo dos eixos de ligação entre $-CH_2-$. Esse comportamento decorre da influência do metal de transição, que induz compactação e assimetria nas funções de base. Em casos mais extremos, isso pode ocorrer por instabilidades na definição das superfícies de fluxo nulo da QTAIM, o que pode gerar tensores atômicos mal definidos dos átomos de hidrogênio. Situações com valores isotrópicos de hidrogênio, representados na figura 18, foram destacados na análise principal e detalhadas nas somas para formação dos grupos funcionais para contribuição molecular. Ressalta-se, no entanto, que essas limitações não comprometem os resultados, uma vez que a molécula central dos agregados — referência para os efeitos do campo cristalino — manteve estabilidade e consistência, conforme indicado na tabela 12.

Tabela 12 – Momentos dipolares e polarizabilidades para a molécula central do agregado finito no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.

Agregado	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
$[Cu(gly)_2]_1$	-0,1	0,1	0,3	0,3	61,0	85,0	124,7	90,2	55,7
$[Cu(gly)_2]_2$	-0,1	0,1	0,7	0,8	65,3	80,3	121,4	89,0	50,3
$[Cu(gly)_2]_3$	0,3	0,3	0,7	0,9	62,1	80,1	121,1	87,8	52,4
$[Cu(gly)_2]_4$	0,5	0,3	0,8	1,0	61,4	84,1	114,0	86,5	45,7
$[Cu(gly)_2]_5$	0,3	0,2	0,7	0,8	58,7	88,9	108,1	85,2	43,1
$[Cu(gly)_2]_6$	0,3	0,3	0,7	0,9	58,2	90,9	106,0	85,0	42,3
$[Cu(gly)_2]_7$	0,3	0,3	0,7	0,9	57,2	90,5	106,7	84,8	43,8
$[Cu(gly)_2]_8$	0,4	0,3	0,7	0,9	56,6	90,8	106,3	84,6	44,0
$[Cu(gly)_2]_9$	0,3	0,3	0,7	0,9	56,0	90,8	106,2	84,3	44,5
$[Cu(gly)_2]_{10}$	0,3	0,3	0,7	0,9	56,0	90,5	106,5	84,2	44,7

A adição da primeira molécula ao complexo $[Cu(gly)_2]$ provoca um aumento expressivo do momento de dipolo ao longo do eixo z , coerente com a orientação espacial dessa adição, enquanto os componentes nos eixos x e y permanecem praticamente inalterados. A polarizabilidade isotrópica sofre pouca variação, mas a anisotropia é reduzida em aproximadamente 10%. A partir do agregado $[Cu(gly)_2]_3$, observa-se estabilização dos momentos de dipolo, provavelmente devido à adição simétrica das moléculas subsequentes. A polarizabilidade isotrópica mantém-se praticamente constante, com variações em torno de 2% por adição. No entanto, no agregado $[Cu(gly)_2]_8$, ocorre uma contração significativa de 40% na polarizabilidade, o que contrasta com o esperado para sistemas puramente orgânicos. Esse comportamento é atribuído à compactação da molécula central induzida pela geometria geral do cluster, intensificada pela presença do íon metálico, que afeta diretamente o volume e a resposta eletrônica do sistema. Esse comportamento pode ser explicado pela influência direta do metal de transição na polarizabilidade. Ao passar de moléculas isoladas para $[Cu(gly)_2]_5$, ocorre uma contração de 13% em α_{33} e 23% em $\Delta\alpha$, um comportamento esperado em cadeias moleculares unidimensionais. À medida que os planos moleculares se completam para formar agregados maiores, a contração em α_{33} se intensifica, enquanto $\Delta\alpha$ oscila em torno de 1 unidade atômica. As contrações na polarizabilidade ocorrem de forma equilibrada nos componentes α_{11} e α_{22} , fazendo com que as variações na anisotropia sejam determinadas por α_{33} . Além disso, a adição de moléculas fora do plano geralmente leva a uma redução tanto da polarizabilidade isotrópica quanto da anisotropia, indicando uma restrição no volume do agregado.

Com os cálculos das propriedades dos agregados, foi possível estabelecer uma relação por regressão, conforme mostrado na figura 19. Observa-se que as polarizabilidades isotrópica e anisotrópica possuem uma correlação linear com o módulo do momento de dipolo e o volume do agregado, apresentando excelente ajuste. Isso possibilita a previsão de propriedades para sistemas maiores. Os agregados $[Cu(gly)_2]_4$ e $[Cu(gly)_2]_5$ se destacam como as melhores estruturas finitas para simular os efeitos do campo cristalino sobre os grupos funcionais. Por isso, seus componentes de polarizabilidade podem ser considerados os valores mais precisos para estimar as propriedades ópticas do estado sólido a partir de seus blocos estruturais com baixo custo computacional. Além disso, esses agregados são suficientemente grandes para capturar os principais efeitos de interações intermoleculares sobre os grupos funcionais na previsão das propriedades de sistemas maiores.

11.5 Superagregados

Usando informações dos agregados finitos, podemos calcular propriedades da matéria condensada com base nas características dos superagregados, como os componentes do tensor de suscetibilidade elétrica χ_{ij} , considerando o volume (V) da célula unitária. A suscetibilidade elétrica é determinada pela equação, $\chi_{ij} = \frac{4\pi}{V} \sum \alpha_{ij}$. A partir disso, podemos calcular o tensor dielétrico como $\epsilon_{ij} = \chi_{ij} + \delta_{ij}$, onde δ_{ij} é o delta de Kronecker. Finalmente, os índices de

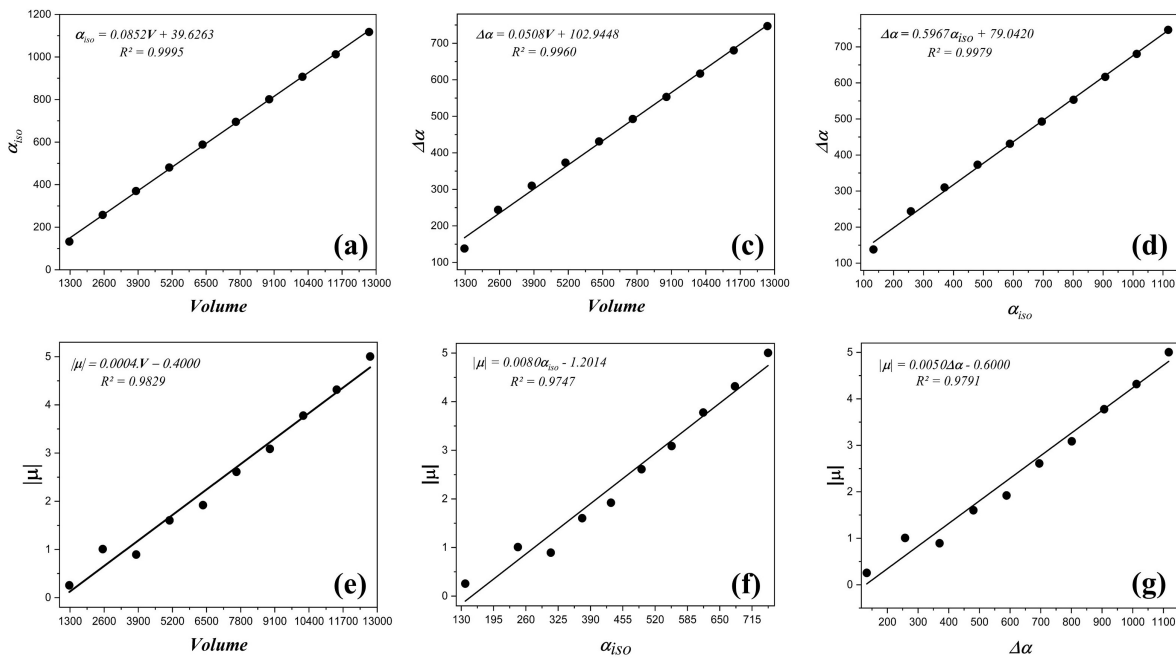


Figura 19 – Regressão linear entre propriedades à medida que a ordem dos agregados de $[Cu(gly)_2]_n$ aumenta (1 a 10 complexos) no nível da teoria M08-HF/aug-cc pvdz.

refração são obtidos a partir do tensor dielétrico na expressão $n_i = \sqrt{\epsilon_{ij}}$. Os superagregados $[Cu(gly)_2]_{1000}$ e $[Co(gly)_3]_{1000}$, ilustrados na figura 20, foram gerados a partir de um gás orientado, utilizando o tensor de polarizabilidade da molécula central. Os agregados $[Cu(gly)_2]_n$ discutidos na seção anterior fornecem informações essenciais da molécula central para a compreensão e o planejamento de superagregados mais complexos. Isso significa que, após a partição via QTAIM, foram aplicadas operações de simetria cristalina à molécula central para construir os superagregados. Neste estudo, além da análise de agregados finitos contendo de 1 a 10 moléculas, fornecemos os valores calculados de índice de refração, susceptibilidade elétrica e birrefringência, avaliando sua variação com o aumento do tamanho do agregado. Isso demonstra que considerar explicitamente as interações intermoleculares é essencial para estimar com precisão as propriedades ópticas. O comportamento óptico de complexos cristalinos pode ser reproduzido com alta precisão ao escolher adequadamente o tamanho e o formato dos agregados finitos.

O índice de refração isotrópico (n_{iso}) tende a apresentar pouca variação em agregados com cinco ou seis complexos, sugerindo que esses tamanhos são ótimos para estimar de forma mais eficiente as propriedades ópticas dos cristais a partir de cálculos com agregados finitos. No entanto, em alguns casos, os componentes do índice de refração diminuem até o agregado com cinco complexos e depois se estabilizam nos maiores. Isso ocorre devido a restrições severas de volume impostas aos grupos funcionais e aos metais de transição pelos complexos vizinhos. Os superagregados com 1000 complexos geralmente apresentam apenas pequenos aumentos na polarizabilidade dos grupos funcionais em comparação com agregados menores, conforme mostrado na tabela 13, que exhibe as propriedades macroscópicas calculadas. Entretanto,

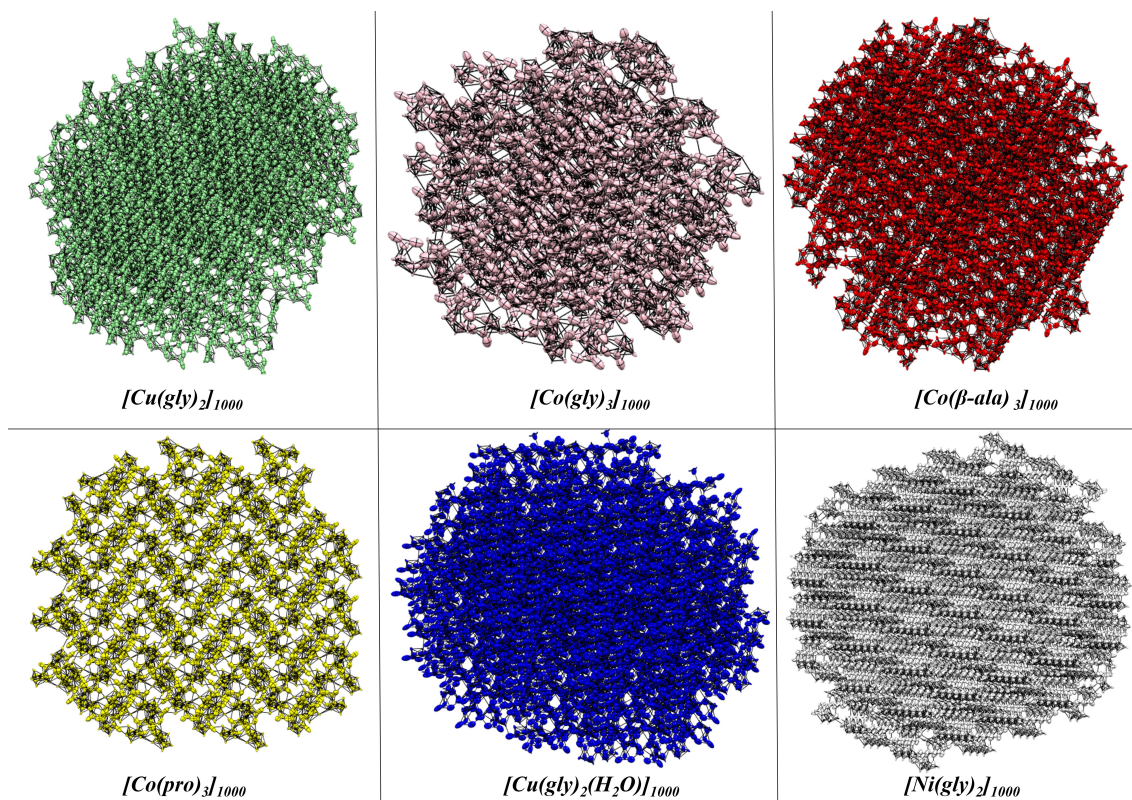


Figura 20 – Tensores de polarizabilidade de superagregados de complexos de aminoácidos calculados no nível da teoria M08-HF/aug-cc-pvdz.

a presença de ligações de hidrogênio de média a alta intensidade e o efeito push-pull do metal de transição tornam os grupos funcionais $-COO^-$ e $-NH_2$ particularmente relevantes para a previsão de propriedades. O efeito push-pull ocorre quando o metal de transição doa elétrons (push) e recebe elétrons (pull) dos ligantes, alterando a polarização dos grupos funcionais. Os efeitos do campo cristalino nesses grupos são altamente intensos. Curiosamente, os grupos funcionais que não estão ligados diretamente ao metal parecem ser menos afetados pelo campo cristalino. Apesar da formação de ligações de hidrogênio curtas $N \cdots O$, que impõem uma restrição de volume sobre os grupos $-COO^-$ e $-NH_2$, isso pode limitar parcialmente sua polarização pelo ambiente cristalino.

Tabela 13 – Propriedades do estado sólido calculadas a partir de superagregados no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.

Superagregado	α_{iso}	$\Delta\alpha$	χ_{11}	χ_{22}	χ_{33}	χ_{iso}	$\Delta\chi$	n_{11}	n_{22}	n_{33}	n_{iso}	Δn	ϵ
$[Co(gly)_3]_{1000}$	551,8	196,7	0,8	1,2	1,2	1,1	0,4	1,4	1,7	1,7	1,6	0,3	2,1
$[Co(\beta - ala)_3]_{1000}$	641,0	116,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,1	1,4	1,4	1,5	1,4	0,1	1,7
$[Co(pro)_3]_{1000}$	859,8	48,4	0,8	0,8	0,9	0,8	0,1	1,4	1,5	1,5	1,5	0,1	1,8
$[Cu(gly)_2]_{1000}$	355,1	92,1	1,1	0,9	1,1	1,0	0,2	1,5	1,5	1,8	1,6	0,3	2,0
$[Cu(gly)_2(H_2O)]_{1000}$	398,2	195,5	0,8	1,0	1,4	1,1	0,5	1,5	1,6	1,9	1,7	0,4	2,1

A susceptibilidade anisotrópica ($\Delta\chi$) é uma propriedade essencial que descreve como a resposta elétrica dos grupos funcionais varia em relação ao metal de transição, evidenciando a deformação da molécula central dentro do superagregado. Os complexos $[Co(\beta - ala)_3]_{1000}$ e $[Co(pro)_3]_{1000}$ são menos afetados por essa influência anisotrópica, possivelmente porque as geometrias dos superagregados dificultam a interação. A birrefringência (Δn) pode ser avaliada medindo-se o índice de refração em diferentes direções do superagregado. Essa propriedade indica um grande potencial para aplicações tecnológicas, pois materiais birrefringentes podem dividir um feixe de luz em dois, que se propagam com velocidades e direções diferentes. Dessa forma, os superagregados $[Cu(gly)_2(H_2O)]_{1000}$, $[Cu(gly)_2]_{1000}$ e $[Co(gly)_3]_{1000}$ são fortes candidatos para aplicações ópticas, pois apresentam maior birrefringência em comparação aos demais. Além disso, os índices de refração calculados apresentam consistência entre si, reforçando a confiabilidade dos dados obtidos ao longo dos diferentes tamanhos de agregados. Os superagregados $[Cu(gly)_2(H_2O)]_{1000}$ e $[Co(gly)_3]_{1000}$ possuem maior permissividade elétrica (ϵ), o que indica uma capacidade mais intensa de interagir com campos elétricos. Esse comportamento pode estar relacionado à alta susceptibilidade dos grupos funcionais de glicina, que, por serem menores, são mais influenciados pelo campo elétrico.

Em resumo, um dos principais objetivos deste capítulo é quantificar com precisão a contribuição dos grupos funcionais e do metal de transição para propriedades ópticas específicas dos cristais, como a susceptibilidade elétrica. Nesse contexto, os componentes do tensor de polarizabilidade, obtidos a partir da diagonalização da molécula central, podem ser considerados valores transferíveis de um complexo para outro. Isso permite estimar propriedades ópticas de um cristal sem a necessidade de cálculos quânticos demorados e custosos. Além disso, essa análise possibilita identificar o papel de cada grupo funcional e do metal de transição na previsão do comportamento óptico de um material. Como a polarizabilidade é diretamente proporcional à susceptibilidade da célula unitária, os grupos funcionais mais eficientes são aqueles que maximizam a polarizabilidade da célula, contribuindo para um melhor desempenho óptico do cristal.

12 Conclusão

O presente trabalho destaca a importância da polarizabilidade distribuída e do momento de dipolo na previsão das propriedades eletro-ópticas de biomoléculas, com especial atenção aos polipeptídeos e seus grupos funcionais. A abordagem computacional baseada em esquemas de particionamento revelou-se uma ferramenta eficaz para diferenciar grupos funcionais que contribuem significativamente para as propriedades ópticas daquelas com influência reduzida. Os resultados indicam que grupos como $-HNCH_2CO-$, $-COOH$, $-COO^-$, $-NH_2$ e $-NH_3^+$ desempenham um papel crucial na maximização da polarizabilidade de cadeias finitas, aumentando tanto o valor isotrópico quanto sua anisotropia. Além disso, foi demonstrado que os grupos contendo enxofre, como $-S-S-$, $-SH$ e $-SCH_3$, apresentam alta transferibilidade, com propriedades eletrônicas praticamente inalteradas em diferentes tripeptídeos. Essa característica reforça a possibilidade de tratar tais grupos como unidades aditivas e previsíveis no contexto de modelagem de biomoléculas. Outro aspecto importante desta tese foi a contribuição na construção de um banco de dados de polarizabilidades distribuídas e momentos de dipolo para diferentes grupos funcionais, que mostrou-se promissora na reconstrução de ambientes químicos complexos e na previsão das propriedades eletro-ópticas de peptídeos maiores. A precisão desse banco de dados foi validada através de cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), utilizando o funcional M06-HF/aug-cc-pVDZ como referência, com erros de até 15% nas componentes diagonais do tensor de polarizabilidade. Este banco de dados tem como objetivo transferir propriedades eletrônicas e ópticas para outros sistemas moleculares, bem como realizar cálculos para a previsão de novas estruturas e modelos.

Além disso, foi realizado um estudo detalhado com 80 funcionais DFT e 8 conjuntos de bases, comparando os resultados obtidos com o método MP2. Essa análise permitiu identificar a melhor combinação para descrever momentos de dipolo, polarizabilidades e outras propriedades de complexos de aminoácidos com metais de transição. Os resultados indicam que a teoria M08-HF/aug-cc-pVDZ se destacou na previsão das propriedades eletro-ópticas dos sistemas analisados. A análise computacional também se mostrou eficaz na avaliação de complexos de aminoácidos com metais de transição, destacando a influência do metal na polarizabilidade e na anisotropia dos sistemas agregados. Esses estudos indicam que metais de transição podem alterar significativamente as propriedades ópticas, dependendo da natureza do ligante e do estado de oxidação do metal. A combinação de técnicas quânticas e modelos clássicos permite avaliar esses efeitos com boa precisão, permitindo uma previsão mais detalhada do comportamento eletro-óptico de biomoléculas em diferentes ambientes. Adicionalmente, as interações intermoleculares nos agregados moleculares desempenham um papel fundamental nas propriedades eletrônicas e ópticas dos sistemas estudados. A inclusão de efeitos de interações de hidrogênio foi essencial para descrever corretamente a resposta polarizável dos sistemas em diferentes

contextos. Os modelos baseados na interação entre grupos funcionais e no modelo átomo-dipolo demonstraram eficiência na captura dessas interações, fornecendo previsões realistas das propriedades ópticas de superagregados e biomoléculas. No entanto, embora uma abordagem quântica completa seja ideal, desafios computacionais como convergência de conjuntos de bases difusos e a determinação de superfícies de fluxo zero pelo particionamento QTAIM ainda representam obstáculos. Alternativamente, modelos baseados em interações entre grupos funcionais ou no modelo átomo-dipolo oferecem um equilíbrio entre eficiência e precisão para sistemas de maior porte. Além disso, a adição de métodos híbridos, que combinam cálculos de primeiros princípios com clássicos, pode melhorar a descrição de efeitos de interação intermolecular.

Conclui-se que a abordagem baseada na análise de polarizabilidade distribuída é uma estratégia eficaz para prever as propriedades ópticas de biomoléculas e superagregados, sendo especialmente útil na modelagem de sistemas com grupos funcionais diversos. No entanto, são necessários estudos adicionais para explorar sua aplicabilidade em sistemas mais complexos, como aqueles envolvendo enxofre, metais de transição e proteínas. Além disso, investigações mais aprofundadas sobre os efeitos vibracionais e interações podem aprimorar a simulação de propriedades ópticas lineares e não lineares, refinando as previsões e possibilitando o desenvolvimento de materiais avançados com propriedades ópticas otimizadas. Como resultado deste trabalho, foram publicados três artigos em revistas de alto impacto. Esses artigos estão apresentados nos anexos A, B e C, com os respectivos títulos em destaque:

- José L. Rodrigues, Raphael F. Ligorio, Anna Krawczuk, Renata Diniz, Leonardo H. R. Dos Santos. Distributed functional-group polarizabilities in polypeptides and peptide clusters toward accurate prediction of electro-optical properties of biomacromolecules, *Journal of Molecular Modeling*, 2023. 29:49. DOI: 10.1007/s00894-023-05451-5.
- Raphael F. Ligório, José L. Rodrigues, Anna Krawczuk, Leonardo H. R. Dos Santos. A building-block database of distributed polarizabilities and dipole moments to estimate optical properties of biomacromolecules in isolation or in an explicitly solvated medium, *Journal of Computational Chemistry*, 2023. DOI: 10.1002/jcc.27037.
- Raphael F. Ligorio, José L. Rodrigues, Anatoly Zuev, Leonardo H. R. Dos Santos, Anna Krawczuk. Benchmark of a functional-group database for distributed polarizability and dipole moment in biomolecules, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2022. 24:29495. DOI: 10.1039/d2cp04052b.

Prevê-se a submissão de um novo artigo científico entre julho e agosto, apresentado como anexo D, intitulado: *Distributed atomic and functional group polarizabilities for prediction of electro-optical properties of amino acid coordination compounds in the solid state.* Também foram realizadas apresentações em eventos científicos, incluindo o XXI Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT 2021), com o trabalho intitulado *Polarizabilidades Atômicas e*

de Grupos Funcionais da Série de Biomoléculas Gly para Aplicações Eletro-ópticas. Em 2022, participei do XX Brazilian MRS Meeting, apresentando o trabalho *Atomic Distributed Polarizabilities for Estimation of Electro-Optical Properties of Biomaterials*. Os resumos desses trabalhos estão disponíveis nos anexos E e F. E para trabalhos futuros, sugere-se a ampliação do banco de dados de polarizabilidades e momentos de dipolo, incluindo metais de transição e átomos com alta densidade eletrônica, como enxofre, bromo, selênio e estruturas moleculares complexas. Também seria interessante explorar o impacto de campos elétricos externos sobre a polarizabilidade anisotrópica em biomoléculas e cristais. Estudos mais aprofundados sobre agregados moleculares em diferentes condições de solvatação, temperatura e pressão podem fornecer novas direções para a modelagem de novos sistemas, contribuindo para o avanço das aplicações em diversas áreas da tecnologia.

Referências

ABBASI, A. et al. Structural studies of bis (histidinato) nickel (ii): Combined experimental and computational studies. *Comptes Rendus. Chimie*, v. 20, n. 5, p. 467–474, 2017. Citado na página 50.

ALLEN, F. H.; BRUNO, I. J. Bond lengths in organic and metal-organic compounds revisited: X—h bond lengths from neutron diffraction data. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, International Union of Crystallography, v. 66, n. 3, p. 380–386, 2010. Citado na página 50.

BADER, R. et al. Properties of atoms in molecules: additivity and transferability of group polarizabilities. *Molecular Physics*, Taylor & Francis, v. 75, n. 5, p. 1167–1189, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 43.

BADER, R. et al. Properties of atoms in molecules: Dipole moments and transferability of properties. *The Journal of chemical physics*, American Institute of Physics, v. 87, n. 2, p. 1142–1152, 1987. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 43.

BADER, R. F.; BAYLES, D. Properties of atoms in molecules: group additivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 104, n. 23, p. 5579–5589, 2000. Citado 3 vezes nas páginas 23, 40 e 43.

BECKE, A. *The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2007. Citado na página 40.

BECKE, A. D. A new mixing of hartree–fock and local density-functional theories. *The Journal of chemical physics*, AIP Publishing, v. 98, n. 2, p. 1372–1377, 1993. Citado na página 78.

BORN, M.; HEISENBERG, W. Zur quantentheorie der molekeln. *Original Scientific Papers Wissenschaftliche Originalarbeiten*, Springer, p. 216–246, 1985. Citado na página 30.

CASARI, B. M.; MAHMOUDKHANI, A. H.; LANGER, V. A redetermination of cis-aquabis (glycinato- κ^2 n, o) copper (ii). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 60, n. 12, p. m1949–m1951, 2004. Citado na página 50.

CASTELLANO, E.; NASCIMENTO, O.; CALVO, R. Refinement of diaquabis (glycinato-o, n) nickel (ii). *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, International Union of Crystallography, v. 38, n. 4, p. 1303–1305, 1982. Citado na página 50.

CUEVAS, G. Química computacional. *Revista Ciencia*, v. 56, n. 2, p. 33–42, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 39.

DANIEL, C. *Density Functional Theories and Coordination Chemistry*. [S.l.]: Elsevier, 2021. Citado na página 38.

DREBUSHCHAK, T.; BOLDYREVA, E.; KOLESNIK, E. A study of the crystal structure of α -glycylglycine in the temperature range 100–295 k. *Journal of Structural Chemistry*, Springer, v. 47, n. 1, p. 106–113, 2006. Citado na página 49.

- FRISCH, M. et al. Gaussian 16, revision c. 01. gaussian, inc., wallingford ct. 2016. *Google Scholar There is no corresponding record for this reference*, 2020. Citado na página 50.
- GOMES, E. O. et al. Computational procedure to an accurate dft simulation to solid state systems. *Computational Materials Science*, Elsevier, v. 170, p. 109176, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 34 e 38.
- GSCHWIND, F.; JANSEN, M. Poly [di- μ -glycinato-copper (ii)]: a two-dimensional coordination polymer. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 67, n. 9, p. m1218–m1219, 2011. Citado na página 50.
- GU, K.-Q. et al. Tris (glycinato- κ^2 n, o) cobalt (iii). *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 63, n. 3, p. m740–m742, 2007. Citado na página 50.
- HERNÁNDEZ-TRUJILLO, J.; BADER, R. Properties of atoms in molecules: Construction of one-density matrix from functional group densities. *The Journal of Chemical Physics*, American Institute of Physics, v. 115, n. 23, p. 10595–10607, 2001. Citado na página 40.
- ISLAMOVIĆ, D. R. et al. Symmetry influence on the rotation of molecules in crystals. *Crystal Growth & Design*, ACS Publications, v. 17, n. 9, p. 4703–4709, 2017. Citado na página 46.
- JABŁUSZEWSKA, A. et al. Accurate modelling of group electrostatic potential and distributed polarizability in dipeptides. *ChemPhysChem*, Wiley Online Library, v. 21, n. 19, p. 2155–2165, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 53 e 59.
- KATO, M. et al. (-) 545-fac- δ -tris (l-prolinato) cobalt (iii) trihydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, International Union of Crystallography, v. 64, n. 5, p. m684–m684, 2008. Citado na página 50.
- KEITH, T. G. S. T. A. Aimall (versão 19.10.12). *Overland Park KS*, 2019. Citado na página 51.
- KHATIB, A. et al. Crystal structure of [bis (l-alaninato) diaqua] nickel (ii) dihydrate. *International Journal of Inorganic Chemistry*, Wiley Online Library, v. 2009, n. 1, p. 168416, 2009. Citado na página 50.
- KRAWCZUK, A.; PÉREZ, D.; MACCHI, P. Polaberr: a program to calculate and visualize distributed atomic polarizabilities based on electron density partitioning. *Journal of applied crystallography*, International Union of Crystallography, v. 47, n. 4, p. 1452–1458, 2014. Citado na página 51.
- KVICK, Å. et al. An experimental study of the influence of temperature on a hydrogen-bonded system: the crystal structure of γ -glycine at 83 k and 298 k by neutron diffraction. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, International Union of Crystallography, v. 36, n. 1, p. 115–120, 1980. Citado na página 49.
- LAIDIG, K. E.; BADER, R. F. Properties of atoms in molecules: Atomic polarizabilities. *The Journal of chemical physics*, American Institute of Physics, v. 93, n. 10, p. 7213–7224, 1990. Citado 3 vezes nas páginas 23, 40 e 41.
- LEVINE, I. N.; BUSCH, D. H.; SHULL, H. *Quantum chemistry*. 1. ed. New York: Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 2009. v. 6. ISBN 978-0-321-80345-0. Citado 5 vezes nas páginas 29, 31, 32, 35 e 44.

- LIGORIO, R. F. et al. Unveiling grupol: predicting electric and electrostatic properties of macromolecules via the building block approach. *The Journal of Physical Chemistry B*, ACS Publications, v. 128, n. 33, p. 7954–7965, 2024. Citado 3 vezes nas páginas 46, 49 e 51.
- LIGORIO, R. F.; KRAWCZUK, A.; SANTOS, L. H. D. Crystal field effects on atomic and functional-group distributed polarizabilities of molecular materials. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 124, n. 48, p. 10008–10018, 2020. Citado 4 vezes nas páginas 46, 50, 57 e 72.
- LIGORIO, R. F.; KRAWCZUK, A.; SANTOS, L. H. D. Accurate atom–dipole interaction model for prediction of electro-optical properties: From van der waals aggregates to covalently bonded clusters. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 125, n. 19, p. 4152–4159, 2021. Citado 5 vezes nas páginas 47, 50, 51, 56 e 73.
- LIGÓRIO, R. F. et al. A building-block database of distributed polarizabilities and dipole moments to estimate optical properties of biomacromolecules in isolation or in an explicitly solvated medium. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley Online Library, 2022. Citado 6 vezes nas páginas 13, 23, 46, 49, 61 e 62.
- LIGORIO, R. F. et al. Benchmark of a functional-group database for distributed polarizability and dipole moment in biomolecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Royal Society of Chemistry, 2022. Citado 3 vezes nas páginas 23, 49 e 61.
- MATTA, C. F.; BOYD, R. J. An introduction to the quantum theory of atoms in molecules. *The quantum theory of atoms in molecules*, Wiley Online Library, p. 1–34, 2007. Citado 4 vezes nas páginas 41, 42, 43 e 44.
- MILLER, K. J. Additivity methods in molecular polarizability. *Journal of the American Chemical Society*, ACS Publications, v. 112, n. 23, p. 8533–8542, 1990. Citado na página 42.
- MITSUI, Y.; IITAKA, Y.; SAKAGUCHI, H. The crystal structure of bis (β -alaninato) copper (ii) tetrahydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, International Union of Crystallography, v. 32, n. 6, p. 1634–1638, 1976. Citado na página 50.
- MORGON, N. H.; COUTINHO, K. R. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*. 1. ed. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007. ISBN 978-85-88325-87-6. Citado 9 vezes nas páginas 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36 e 38.
- NG, C. H. et al. mer-tris (β -alaninato) cobalt (iii): Crystal structure, solution properties and its dna cleavage in the presence of ascorbic acid. *Polyhedron*, Elsevier, v. 24, n. 12, p. 1503–1509, 2005. Citado na página 50.
- NYE, J. F. et al. *Physical properties of crystals: their representation by tensors and matrices*. [S.l.]: Oxford university press, 1985. Citado na página 45.
- PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized gradient approximation made simple. *Physical review letters*, APS, v. 77, n. 18, p. 3865, 1996. Citado na página 39.
- REIS, H.; PAPADOPOULOS, M. G.; MUNN, R. Calculation of macroscopic first-, second-, and third-order optical susceptibilities for the urea crystal. *The Journal of chemical physics*, American Institute of Physics, v. 109, n. 16, p. 6828–6838, 1998. Citado na página 46.

- RODRIGUES, J. L. et al. Distributed functional-group polarizabilities in polypeptides and peptide clusters toward accurate prediction of electro-optical properties of biomacromolecules. *Journal of Molecular Modeling*, Springer, v. 29, n. 2, p. 49, 2023. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 46.
- RODRIGUES, S. P. J.; CARIDADE, P. História da química computacional e do uso dos computadores em química. *História da Ciência e Ensino: construindo interfaces*, v. 25, p. 140–153, 2022. Citado na página 34.
- SANTOS, L. H. D.; KRAWCZUK, A.; MACCHI, P. Distributed atomic polarizabilities of amino acids and their hydrogen-bonded aggregates. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 119, n. 13, p. 3285–3298, 2015. Citado 5 vezes nas páginas 47, 53, 56, 57 e 72.
- SCHRÖDINGER, E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Physical review*, APS, v. 28, n. 6, p. 1049, 1926. Citado na página 28.
- SLATER, J. C. Molecular energy levels and valence bonds. *Physical Review*, APS, v. 38, n. 6, p. 1109, 1931. Citado na página 32.
- SMITH, A. J.; ALI, F. I.; SOLDATOV, D. V. Glycine homopeptides: the effect of the chain length on the crystal structure and solid state reactivity. *CrystEngComm*, Royal Society of Chemistry, v. 16, n. 31, p. 7196–7208, 2014. Citado na página 49.
- SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General performance of density functionals. *The Journal of Physical Chemistry A*, ACS Publications, v. 111, n. 42, p. 10439–10452, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.
- SPACKMAN, M. A.; MUNSHI, P.; JAYATILAKA, D. The use of dipole lattice sums to estimate electric fields and dipole moment enhancement in molecular crystals. *Chemical physics letters*, Elsevier, v. 443, n. 1-3, p. 87–91, 2007. Citado na página 46.
- SRIKRISHNAN, T.; WINIEWICZ, N.; PARTHASARATHY, R. New patterns of hydrogen bonded interactions between polypeptide chains: Crystal and molecular structure of glycylglycylglycine. *International Journal of Peptide and Protein Research*, Wiley Online Library, v. 19, n. 2, p. 103–113, 1982. Citado na página 49.
- SZABO, A.; OSTLUND, N. S. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*. [S.l.]: Courier Corporation, 1996. Citado 3 vezes nas páginas 29, 31 e 44.
- VIANNA, J. D. M. *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos: simulação computacional*. 1. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2004. ISBN 85-88325-16-0. Citado 7 vezes nas páginas 28, 29, 32, 33, 34, 35 e 36.
- YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the coulomb-attenuating method (cam-b3lyp). *Chemical physics letters*, Elsevier, v. 393, n. 1-3, p. 51–57, 2004. Citado na página 78.
- ZHAO, Y.; SCHULTZ, N. E.; TRUHLAR, D. G. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *Journal of chemical theory and computation*, ACS Publications, v. 2, n. 2, p. 364–382, 2006. Citado na página 78.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Exploring the limit of accuracy of the global hybrid meta density functional for main-group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, ACS Publications, v. 4, n. 11, p. 1849–1868, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 76 e 78.

Apêndices

APÊNDICE A – glicina não zwitteriônica

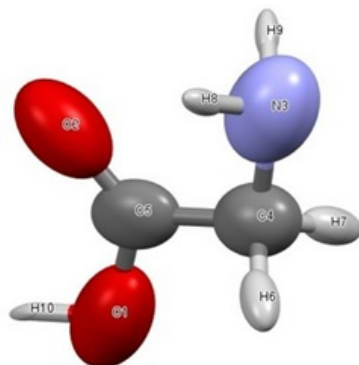


Figura 21 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de glicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 14 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da glicina.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	V (Å ³)
O1	-3,1	1,2	0,0	0,0	-0,8	0,0	5,3	5,3	12,6	7,7	7,3	124,4
O2	-0,9	-2,4	0,0	0,0	1,4	0,0	5,0	5,3	11,6	7,3	6,4	135,5
N3	3,6	-0,1	0,0	-0,7	-0,4	0,0	6,8	7,0	13,4	9,0	6,5	118,4
C4	1,4	1,5	0,0	0,2	0,1	0,0	4,1	5,0	7,6	5,6	3,1	52,8
C5	-0,9	-0,1	0,0	0,0	0,3	0,0	2,4	4,6	8,2	5,1	5,0	38,1
H6	1,4	2,7	-1,7	0,0	-0,1	0,1	1,2	1,3	4,3	2,3	3,2	47,0
H7	1,4	2,7	1,7	0,0	-0,1	-0,1	1,2	1,3	4,3	2,3	3,0	47,1
H8	3,5	-1,3	-1,6	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	2,5	1,2	1,9	30,7
H9	3,6	-1,3	1,5	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	2,5	1,2	1,9	30,7
H10	-4,6	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,2	0,3	2,1	0,9	1,8	22,0

Tabela 15 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume (Å³) e permissividade (ϵ) da molécula de glicina

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_2H_5NO_2$	-0,5	0,4	0,0	33,4	44,9	49,8	42,7	14,5	1,3	1,4	1,4	646,7	68,1

APÊNDICE B – diglicina não zwitteriônica

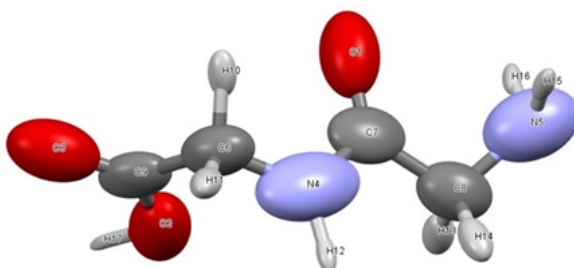


Figura 22 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de diglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 16 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades (α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} , α_{Iso} e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da diglicina.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	2,1	-1,8	1,8	0,0	0,9	-1,1	5,0	5,2	11,8	7,3	6,7	136,5
O2	-3,2	2,3	1,1	-0,7	-0,3	0,1	4,7	5,4	11,0	7,0	6,0	120,4
O3	-6,2	-0,6	0,4	1,2	0,5	-0,2	5,2	5,3	13,3	7,9	8,0	140,0
N4	0,2	0,1	-1,7	-0,3	0,0	0,0	5,0	7,3	18,6	10,3	12,7	94,1
N5	6,7	0,0	0,3	-0,7	-0,4	0,1	6,7	7,1	14,7	9,5	7,8	119,7
C6	-2,2	-1,2	-1,5	0,1	-0,1	-0,1	3,7	5,3	7,9	5,6	3,7	53,3
C7	2,2	-0,3	0,0	-0,1	0,2	-0,2	2,2	5,1	9,7	5,7	6,5	39,1
C8	4,4	1,3	-0,5	0,1	0,0	0,0	3,9	4,8	8,9	5,9	4,6	52,3
C9	-4,1	0,2	0,1	0,24	0,1	0,0	2,3	4,4	8,2	5,0	5,2	38,1
H10	-1,9	-3,1	-0,8	0,0	0,1	0,0	0,9	1,2	3,5	1,8	2,4	43,2
H11	-2,9	-1,3	-3,5	0,0	0,0	0,1	1,2	1,4	4,4	2,3	3,2	46,6
H12	0,4	1,5	-3,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,3	1,1	1,8	29,1
H13	4,2	3,1	0,5	0,0	-0,1	-0,05	1,2	1,5	4,3	2,4	3,0	48,2
H14	4,6	1,8	-2,5	0,0	0,0	0,1	1,3	1,5	4,3	2,4	3,0	48,3
H15	6,9	-1,6	-0,6	0,0	0,0	0,0	0,6	0,7	2,7	1,3	2,1	32,1
H16	6,6	-0,4	2,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	2,4	1,1	1,9	29,8
H17	-4,5	3,2	2,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	2,0	0,8	1,7	21,2

Tabela 17 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de diglicina

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_4H_8N_2O_3$	0,0	0,9	-1,1	67,1	70,1	95,8	77,7	27,3	1,3	1,3	1,4	1092,1	73,3

APÊNDICE C – triglicina não zwitteriônica

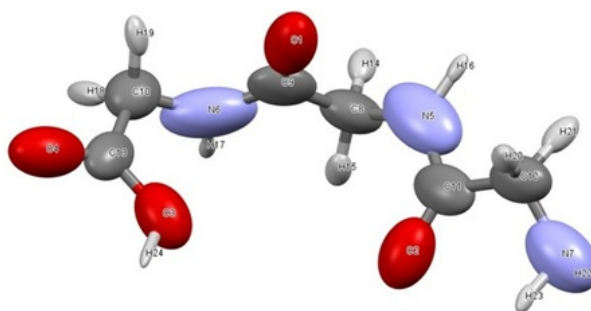


Figura 23 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de triglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 18 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da triglicina.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	-1,0	2,2	2,5	0,0	0,0	-1,4	5,0	5,4	11,6	7,3	6,4	137,5
O2	3,8	-2,0	-1,6	0,5	1,1	0,8	4,9	5,5	11,2	7,2	6,0	137,3
O3	-4,0	-3,0	-0,5	-0,6	-0,3	0,3	4,6	5,4	10,5	6,7	5,6	120,3
O4	-8,0	-2,4	1,0	1,2	0,5	-0,5	5,2	5,2	13,5	8,0	8,3	140,2
N5	3,5	2,1	0,0	-0,3	0,2	0,0	4,8	7,5	19,0	10,4	13,0	95,7
N6	-3,1	1,8	-1,3	-0,3	-0,2	0,0	4,9	7,3	19,1	10,4	13,2	94,2
N7	8,6	-2,5	0,3	-0,7	0,1	-0,4	6,6	7,0	14,9	9,5	8,1	119,7
C8	1,3	2,9	-1,4	0,1	0,0	0,0	3,4	5,3	9,0	5,9	4,9	52,2
C9	-1,0	2,3	0,2	-0,1	0,0	-0,2	2,2	5,0	9,8	5,7	6,6	39,1
C10	-5,6	1,2	-0,3	0,0	0,1	0,0	3,6	5,5	7,6	5,6	3,5	53,2
C11	4,6	-0,3	-0,3	0,0	0,2	0,1	2,2	4,9	10,0	5,7	6,9	39,3
C12	6,9	-0,6	1,4	0,1	-0,1	0,1	3,8	4,6	9,1	5,8	4,9	52,1
C13	-6,0	-1,5	0,1	0,2	0,1	-0,1	2,3	4,3	8,0	4,8	5,0	38,0
H14	1,4	4,9	-1,7	0,0	-0,1	0,0	1,2	1,6	4,7	2,5	3,4	47,8
H15	1,2	1,9	-3,2	0,0	0,0	0,1	0,9	1,4	3,5	1,9	2,4	44,6
H16	4,3	3,3	1,2	0,0	0,	0,01	0,4	0,5	2,3	1,1	1,8	28,8
H17	-2,9	1,8	-3,2	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,3	1,1	1,8	28,9
H18	-7,0	1,9	-1,6	0,1	0,0	0,1	1,1	1,4	4,5	2,3	3,3	46,4
H19	-5,8	2,2	1,5	0,0	0,0	-0,1	0,9	1,2	3,5	1,9	2,5	43,2
H20	6,2	-1,3	3,3	0,0	0,0	-0,1	1,2	1,5	4,2	2,3	2,9	47,7
H21	7,9	1,1	1,7	0,0	-0,1	0,0	1,2	1,5	4,4	2,4	3,0	48,2
H22	9,1	-1,9	-1,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,7	2,7	1,3	2,1	32,0
H23	7,6	-4,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	2,4	1,1	1,8	29,7
H24	-4,3	-4,8	-0,3	0,0	-0,1	0,0	0,2	0,3	2,0	0,8	1,7	21,6

Tabela 19 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de triiglicina

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_x$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_6H_{11}N_3O_4$	0,2	1,4	-1,3	94,8	107,3	134,4	112,2	35	1,3	1,4	1,4	1538	75,1

APÊNDICE D – tetraglicina não zwitteriônica

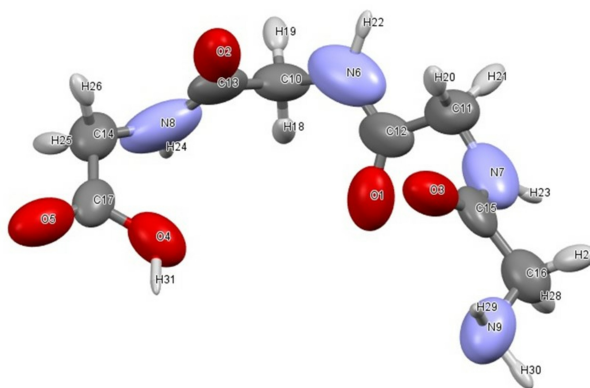


Figura 24 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de tetraglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 20 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da tetraglicina.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	1,7	-1,1	2,4	0,1	-0,9	-1,0	4,8	5,6	10,6	7,0	5,5	136,8
O2	-3,7	-1,9	-2,8	-0,2	-0,2	1,4	4,9	5,5	11,4	7,3	6,2	137,3
O3	5,5	1,9	-2,4	0,7	-0,6	1,1	4,7	5,7	11,4	7,3	6,2	137,0
O4	-4,5	3,5	1,2	-0,4	0,6	-0,2	4,5	5,4	10,6	6,9	5,7	120,1
O5	-8,1	5,1	-0,5	0,7	-1,1	0,4	5,1	5,2	13,5	7,9	8,3	140,3
N6	0,0	-4,3	-0,1	-0,3	0,0	-0,1	4,7	7,6	19,6	10,6	13,7	95,6
N7	6,3	-1,5	0,3	-0,3	-0,2	0,0	4,7	7,8	18,9	10,4	13,0	94,7
N8	-6,0	-1,2	0,9	-0,2	0,3	0,0	4,9	7,2	19,0	10,4	13,1	94,1
N9	8,3	5,0	0,6	0,6	-0,3	-0,4	6,2	7,8	13,5	9,2	6,6	119,6
C10	-2,5	-4,2	0,9	0,1	0,0	0,0	3,4	5,4	8,8	5,7	4,7	52,1
C11	4,3	-3,1	-0,7	0,1	0,0	-0,1	3,5	5,2	9,3	6,0	5,2	52,5
C12	1,9	-2,7	0,7	-0,1	-0,2	-0,2	2,1	4,7	10,0	5,6	7,0	39,3
C13	-4,1	-2,3	-0,5	-0,1	0,0	0,2	2,2	4,9	9,6	5,6	6,4	39,1
C14	-7,8	0,6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	3,6	5,5	7,6	5,6	3,5	53,2
C15	6,7	0,9	-0,7	0,0	-0,2	0,2	2,1	5,0	9,5	5,5	6,4	38,8
C16	8,8	2,3	0,6	0,0	0,1	0,03	3,8	5,0	8,9	5,9	4,6	51,8
C17	-6,8	3,3	0,2	0,2	-0,2	0,1	2,3	4,3	7,9	4,8	4,9	38,0
H18	-2,4	-3,7	2,9	0,0	0,0	-0,1	0,9	1,4	3,5	1,9	2,4	44,6
H19	-3,4	-6,1	0,7	0,0	0,1	0,0	1,2	1,6	4,9	2,5	3,5	47,8
H20	4,0	-2,8	-2,7	0,0	0,0	0,1	0,9	1,4	3,4	1,9	2,3	44,4
H21	5,0	-5,1	-0,4	0,0	0,1	0,0	1,2	1,6	4,8	2,5	3,4	48,4
H22	0,3	-5,5	-1,5	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,4	1,1	1,9	29,3
H23	7,3	-2,1	1,7	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,4	1,1	1,9	29,2
H24	-6,1	-1,7	2,8	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,3	1,1	1,8	28,9
H25	-9,4	0,4	1,0	0,1	0,0	0,0	1,1	1,3	4,6	2,4	3,3	46,5
H26	-8,1	0,2	-2,0	0,0	0,0	0,1	0,9	1,2	3,5	1,9	2,5	43,3
H27	10,6	1,8	-0,4	-0,1	0,1	0,1	1,3	1,8	5,3	2,8	3,8	50,5
H28	9,0	1,6	2,6	0,0	0,0	-0,1	1,2	1,5	4,2	2,3	2,8	48,0
H29	8,3	5,6	-1,2	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	2,7	1,2	2,1	30,7
H30	9,8	5,9	1,5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	3,5	1,6	2,9	32,7
H31	-4,0	5,2	1,3	0,0	0,1	0,0	0,2	0,3	1,9	0,8	1,6	21,4

Tabela 21 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de tetraglicina

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_8H_{14}N_4O_5$	0,9	-2,5	1,5	123,1	153	166	147	38	1,3	1,4	1,4	1986,3	76,3

APÊNDICE E – pentaglicina não zwitteriônica

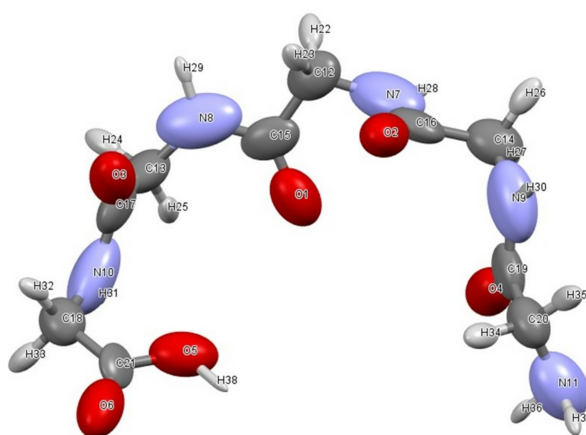


Figura 25 – Tensores de polarizabilidade atômica para a molécula de pentaglicina calculados no nível da teoria cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 22 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) da pentaglicina.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	0,4	-2,2	-2,3	0,4	-1,1	0,8	4,7	5,4	10,3	6,8	5,3	136,7
O2	-3,6	-1,9	3,3	-0,6	-0,6	-1,2	5,0	5,6	11,2	7,2	5,9	137,7
O3	6,3	-1,6	2,3	0,1	0,1	-1,4	4,9	5,4	11,3	7,2	6,2	137,3
O4	-6,4	2,0	-2,6	-0,6	0,1	1,3	4,9	5,6	11,0	7,2	5,8	137,3
O5	4,4	4,3	-0,4	0,2	0,6	0,3	4,6	5,6	12,4	7,5	7,4	119,9
O6	7,3	6,8	1,5	-0,3	-1,2	-0,6	5,1	5,2	13,4	7,9	8,2	140,3
N7	-3,4	-4,7	-0,1	0,3	-0,1	-0,1	4,6	7,6	19,5	10,6	13,6	94,7
N8	3,5	-4,7	-0,7	0,3	0,1	0,0	4,6	7,6	19,8	10,7	13,9	95,6
N9	-7,8	0,2	1,1	0,1	-0,3	0,1	4,8	7,6	18,4	10,3	12,4	95,6
N10	7,6	0,6	-1,2	0,1	0,3	0,0	4,9	7,3	18,5	10,2	12,6	94,1
N11	-8,9	6,4	-1,3	0,6	0,2	0,4	6,4	7,7	14,3	9,5	7,3	120,3
C12	-0,8	-5,6	0,4	0,0	0,0	0,1	3,4	5,4	9,0	5,9	4,9	52,7
C13	5,6	-3,5	-1,8	0,0	0,0	0,0	3,4	5,6	8,5	5,8	4,9	52,3
C14	-7,2	-2,4	0,5	-0,1	0,04	0,0	3,4	5,3	9,1	6,0	5,0	52,3
C15	1,0	-4,0	-1,0	0,2	-0,1	0,1	2,1	4,6	9,9	5,5	6,8	39,4
C16	-4,5	-2,9	1,4	0,0	-0,1	-0,2	2,2	4,8	10,0	5,7	6,8	39,2
C17	6,5	-1,4	0,0	0,0	0,1	-0,2	2,2	5,0	9,3	5,5	6,1	39,2
C18	8,7	2,8	0,0	0,1	-0,1	0,0	3,6	5,5	7,2	5,4	3,1	53,4
C19	-7,4	2,2	-0,5	-0,1	-0,1	0,2	2,2	4,8	9,4	5,5	6,3	39,1
C20	-8,1	4,7	0,7	0,0	0,1	0,0	4,0	4,8	9,0	5,9	4,6	52,1
C21	6,8	4,8	0,5	-0,1	-0,2	-0,1	1,1	4,5	6,7	4,1	4,9	37,9
H22	-0,7	-7,6	-0,3	0,0	0,1	0,0	1,2	1,6	4,9	2,6	3,5	48,5
H23	-0,4	-5,6	2,4	0,0	0,0	-0,1	0,9	1,4	3,5	1,9	2,3	44,7
H24	7,2	-4,8	-2,0	-0,1	0,1	0,0	1,2	1,6	5,0	2,6	3,6	48,0
H25	5,1	-2,6	-3,6	0,0	0,0	0,1	0,9	1,4	3,5	1,9	2,3	44,6
H26	-8,5	-3,6	1,5	0,1	0,1	0,0	1,2	1,6	4,9	2,6	3,5	48,2
H27	-7,4	-2,7	-1,5	0,0	0,0	0,1	0,9	1,4	3,5	1,9	2,4	44,7
H28	-4,3	-5,5	-1,6	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,3	1,1	1,8	29,0
H29	3,8	-6,3	0,5	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,4	1,1	1,9	29,4
H30	-8,6	0,6	2,9	0,0	0,0	0,0	0,4	0,5	2,3	1,1	1,8	28,9
H31	7,7	0,6	-3,1	0,0	0,0	0,0	0,4	0,6	2,3	1,1	1,8	28,9
H32	9,4	2,2	1,9	0,0	0,0	0,0	0,9	1,2	3,5	1,9	2,5	43,4
H33	10,2	3,5	-1,1	-0,1	0,0	0,0	1,1	1,3	4,6	2,4	3,4	46,7
H34	-6,5	5,5	1,7	-0,1	0,0	-0,1	1,3	1,8	4,6	2,6	3,1	50,1
H35	-9,7	4,5	2,0	0,1	0,0	-0,1	1,2	1,5	4,4	2,4	3,1	48,4
H36	-7,4	6,8	-2,5	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	2,6	1,2	2,0	30,9
H37	-9,4	8,1	-0,6	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	3,5	1,6	2,8	32,8
H38	3,2	5,6	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	1,8	0,8	1,6	21,1

Tabela 23 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de pentaglicina

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_{10}H_{17}N_5O_6$	0,3	2,0	-0,6	157	189	199	181,5	38	1,3	1,4	1,4	2435,2	77

APÊNDICE F – Relações de propriedades na série da glicina

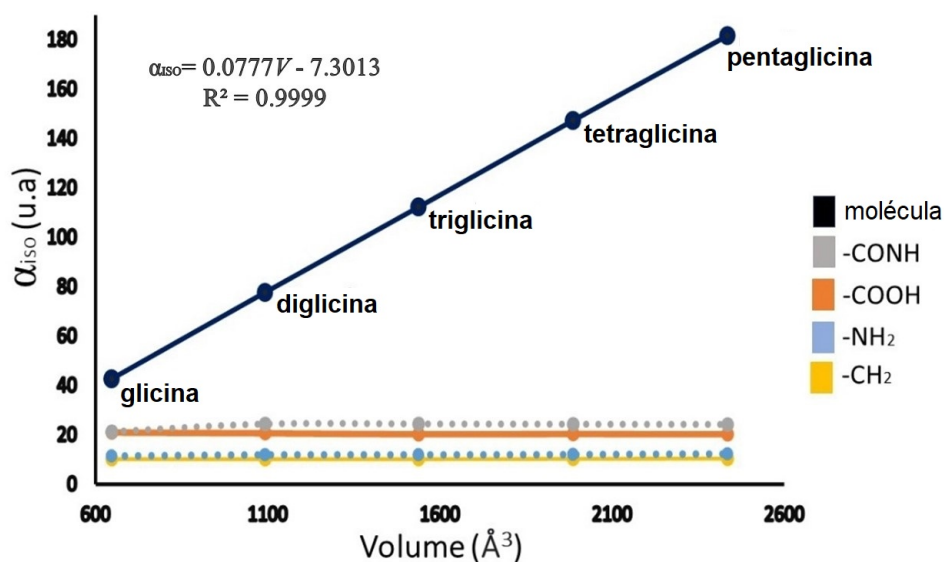


Figura 26 – Polarizabilidades isotrópicas moleculares e de grupos funcionais plotadas contra volumes moleculares

Tabela 24 – Valores de volumes moleculares ($\text{\AA}^3$) e áreas de superfície de potencial eletrostático em unidades de área.

molécula	Volume	Área da Superfície
glicina	646,69	152,40
diglicina	1092,15	250,73
triglicina	1537,63	348,90
tetraglicina	1986,28	447,79
pentaglocina	2435,23	546,50

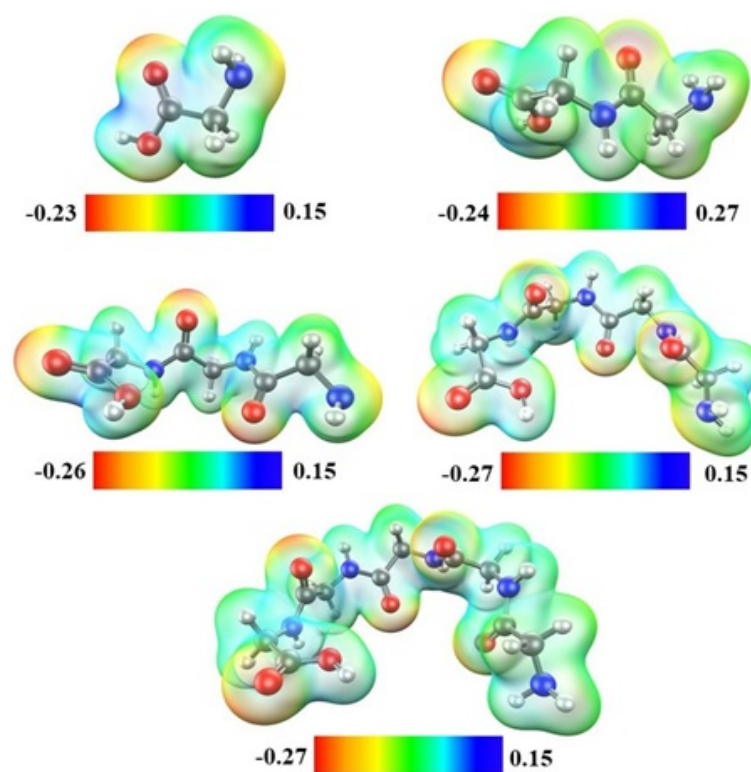


Figura 27 – Mapas de potencial eletrostático em au plotados em uma superfície de isodensidade de 0,01 au para os polipeptídeos estimados usando os vetores de momento de dipolo de átomos exportáveis

APÊNDICE G – glicina zwitterion

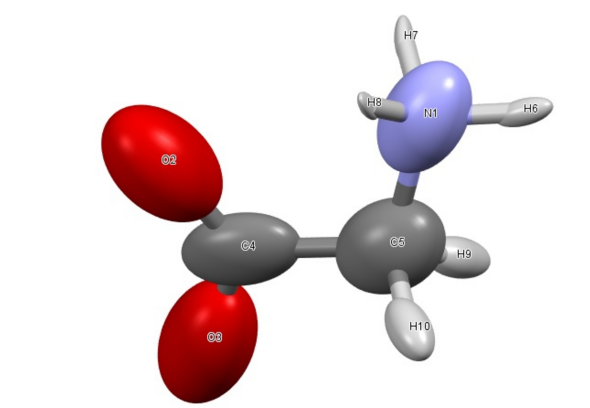


Figura 28 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de glicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 25 – Coordenadas atômicas, momentos dipolares atômicos, cargas atômicas e volume atômico da glicina zwitterion.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$q(A)$	$V (\text{\AA}^3)$
N1	3,1	0,3	5,2	1,1	0,3	0,5	4,9	5,4	11,6	7,3	6,4	-1,16	91,3
O2	3,0	0,1	0,1	1,6	0,1	0,5	6,4	6,9	14,4	9,2	7,7	-1,24	146,5
O3	7,1	0,0	-0,2	1,4	0,0	0,7	6,1	6,4	15,4	9,3	9,1	-1,21	147,7
C4	5,2	0,0	1,1	0,1	0,1	1,2	2,4	4,6	10,8	5,9	7,6	1,73	35,8
C5	5,5	-0,3	3,9	0,5	0,0	1,6	4,4	6,2	9,8	6,8	7,8	0,27	57,5
H6	3,2	0,2	7,1	0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	2,7	1,2	2,3	0,47	27,5
H7	2,6	2,1	4,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	1,9	0,8	1,6	0,51	25,6
H8	1,6	-0,8	4,6	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	2,0	0,8	1,7	0,52	25,1
H9	7,0	0,9	4,7	0,0	0,1	0,1	1,2	1,3	4,4	2,3	3,2	0,05	46,5
H10	5,9	-2,3	4,3	0,0	0,1	0,1	1,2	1,3	4,3	2,3	3,0	0,04	46,7

Tabela 26 – Momento de dipolo e polarizabilidades da molécula de glicina zwitterion

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_2H_5NO_2$	-1,4	0,1	4,5	34,4	48	56,3	46,2	19,1	1,3	1,4	1,4	650,4	73,2

APÊNDICE H – diglicina zwitterion

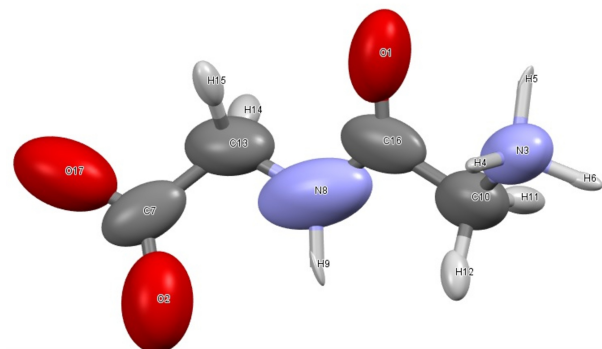


Figura 29 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de diglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 27 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades (α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} , α_{Iso} e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da diglicina zwitterion.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	6,2	3,6	3,7	0,2	1,5	-0,1	5,1	5,5	12,6	7,7	7,2	135,72
O2	10,0	10,4	8,3	0,4	-1,7	0,3	7,1	7,2	14,3	9,5	7,1	148,0
N3	2,4	6,0	1,1	-1,1	-0,7	-0,2	4,7	5,2	10,8	6,9	5,8	92,1
H4	1,3	6,2	2,6	0,0	0,0	0,1	0,3	0,4	1,6	0,8	1,3	24,6
H5	2,7	4,1	0,8	0,0	-0,1	0,0	0,1	0,4	1,7	0,7	1,5	23,5
H6	1,6	6,6	-0,5	0,0	0,0	-0,1	0,4	0,4	2,2	1,0	1,8	25,6
C7	10,5	8,1	8,6	-0,34	-0,9	-0,9	2,2	4,2	12,0	6,1	9,0	34,1
N8	8,0	7,4	4,7	-1,5	-0,1	-1,2	5,2	6,7	22,5	11,4	16,6	97,4
H9	7,8	9,3	4,7	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	2,1	0,9	1,8	26,5
C10	4,8	7,3	1,4	-1,4	0,2	-1,1	4,1	5,5	9,4	6,3	4,8	56,5
H11	5,9	7,3	-0,3	0,0	0,0	0,1	1,1	1,3	4,0	2,1	2,8	44,4
H12	4,4	9,3	2,0	0,0	-0,1	0,0	1,1	1,2	3,8	2,0	2,6	44,5
C13	9,7	6,2	6,6	-0,9	-0,6	-1,4	3,9	5,2	12,1	7,1	7,6	53,6
H14	11,3	5,4	5,6	-0,1	0,1	0,1	1,2	1,6	4,8	2,5	3,4	48,7
H15	8,9	4,6	7,5	0,1	0,1	0,0	1,1	1,1	3,6	1,9	2,5	44,3
C16	6,4	6,0	3,4	-0,9	0,5	-1,1	2,0	4,4	12,3	6,2	9,4	37,9
O17	11,7	7,1	10,4	-0,8	0,7	-1,3	6,6	6,7	16,5	9,9	9,8	149,6

Tabela 28 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de diglicina zwitterion

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_4H_8N_2O_3$	-6,3	-0,9	-6,9	58,6	81	111	83,5	46	1,3	1,4	1,5	1087	79

APÊNDICE I – triglicina zwitterion

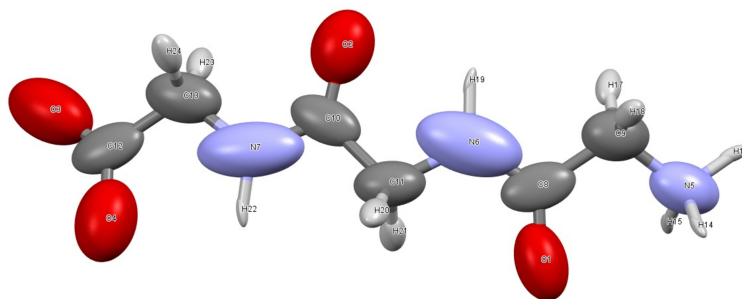


Figura 30 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de triglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 29 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades (α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} , α_{Iso} e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da triglicina zwitterion.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	V (Å ³)
O1	2,6	12,4	5,5	-0,8	0,5	-1,1	5,2	5,2	12,1	7,5	6,9	134,7
O2	-5,1	10,8	1,0	0,6	-0,5	1,2	5,5	7,4	11,2	8,0	5,0	136,4
O3	-10,3	2,9	2,7	1,1	1,0	0,9	7,0	7,1	17,3	10,5	10,3	152,9
O4	-8,0	3,8	6,0	-0,7	0,3	-1,6	7,0	7,3	13,8	9,4	6,7	146,2
N5	5,3	15,2	2,3	1,4	0,0	0,2	4,8	5,0	10,3	6,7	5,3	90,3
N6	-0,9	12,5	3,1	1,8	1,1	-0,1	5,3	7,0	23,0	11,8	16,9	96,2
N7	-5,8	7,8	3,9	1,6	1,3	0,2	5,3	6,0	23,0	11,4	17,3	96,8
C8	1,4	13,3	3,7	0,9	1,0	-0,7	1,8	4,2	11,5	5,8	8,7	36,9
C9	2,5	15,2	1,9	1,3	0,9	-0,7	4,1	5,1	8,9	6,0	4,3	56,7
C10	-4,5	9,7	3,0	1,1	0,7	0,4	1,8	3,8	11,2	5,6	8,5	37,9
C11	-2,2	10,6	4,5	1,3	0,9	0,3	3,7	4,3	10,0	6,0	6,0	52,9
C12	-8,8	4,2	3,9	0,4	1,2	-0,6	2,2	4,3	12,0	6,1	8,9	34,1
C13	-7,9	6,2	2,6	1,0	1,5	-0,2	4,2	4,8	11,9	7,0	7,5	52,7
H14	5,7	16,0	4,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	24,4
H15	5,9	13,4	2,3	0,0	-0,1	0,01	0,2	0,4	1,6	0,7	1,2	23,9
H16	6,1	16,2	0,9	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	2,1	0,9	1,7	25,2
H17	2,1	14,7	0,0	0,0	0,0	0,1	1,0	1,3	3,4	1,9	2,3	43,6
H18	1,9	17,1	2,5	0,0	-0,1	0,0	1,0	1,3	3,9	2,1	2,7	43,7
H19	-1,8	13,2	1,5	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	1,7	0,8	1,4	24,7
H20	-2,8	11,2	6,3	0,0	0,0	-0,1	1,0	1,6	3,9	2,2	2,6	46,5
H21	-0,9	9,0	4,8	-0,1	0,1	0,0	1,0	1,4	3,4	1,9	2,2	44,8
H22	-5,1	6,9	5,4	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	2,0	0,9	1,6	26,4
H23	-7,4	6,1	0,7	0,0	0,0	0,1	1,2	1,3	4,2	2,2	2,9	47,5
H24	-9,5	7,9	2,5	0,1	-0,1	0,01	1,2	1,5	4,5	2,4	3,1	48,6

Tabela 30 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de triglicina zwitterion

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_6H_{11}N_4O_4$	11	9,6	-1,7	81	112	164	119	73	1,3	1,4	1,5	1524,5	80

APÊNDICE J – tetraglicina zwitterion

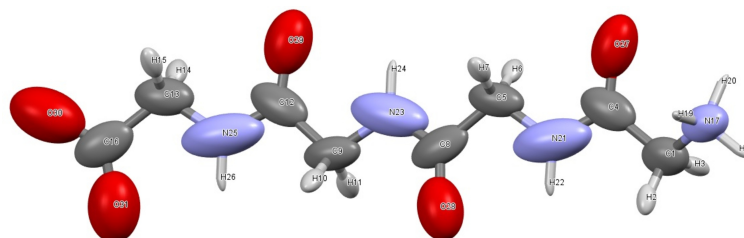


Figura 31 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de tetraglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 31 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades (α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} , α_{Iso} e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da tetraglicina zwitterion.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	2,6	12,4	5,5	-0,8	0,5	-1,1	5,2	5,2	12,1	7,5	6,9	134,7
O2	-5,1	10,8	1,0	0,6	-0,5	1,2	5,5	7,4	11,2	8,0	5,0	136,4
O3	-10,3	2,9	2,7	1,1	1,0	1,0	7,0	7,1	17,3	10,5	10,3	152,9
O4	-8,0	3,8	6,0	-0,7	0,3	-1,6	7,0	7,3	13,8	9,4	6,7	146,2
N5	5,3	15,2	2,3	1,4	0,0	0,2	4,8	5,0	10,3	6,7	5,3	90,3
N6	-0,9	12,5	3,1	1,8	1,1	-0,1	5,3	7,0	23,0	11,8	16,9	96,2
N7	-5,8	7,8	3,9	1,6	1,3	0,2	5,3	6,0	23,0	11,4	17,3	96,8
C8	1,4	13,3	3,7	0,9	1,0	-0,7	1,8	4,2	11,5	5,8	8,7	36,9
C9	2,5	15,2	1,9	1,3	0,9	-0,7	4,1	5,1	8,9	6,0	4,3	56,7
C10	-4,5	9,7	3,0	1,1	0,7	0,4	1,8	3,8	11,2	5,6	8,5	37,9
C11	-2,2	10,6	4,5	1,3	0,9	0,3	3,7	4,3	10,0	6,0	6,0	52,9
C12	-8,8	4,2	3,9	0,4	1,2	-0,6	2,2	4,3	12,0	6,1	8,9	34,1
C13	-7,9	6,2	2,6	1,0	1,5	-0,2	4,2	4,8	11,9	7,0	7,5	52,7
H14	5,7	16,0	4,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	24,4
H15	5,9	13,4	2,3	0,0	-0,1	0,0	0,2	0,4	1,6	0,7	1,2	23,9
H16	6,1	16,2	0,9	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	2,1	0,9	1,7	25,2
H17	2,1	14,7	0,0	0,00	0,00	0,07	1,0	1,3	3,4	1,9	2,3	43,6
H18	1,9	17,1	2,5	0,0	-0,1	0,0	1,0	1,3	3,9	2,1	2,7	43,7
H19	-1,8	13,2	1,5	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	1,7	0,8	1,4	24,7
H20	-2,8	11,2	6,3	0,0	0,0	-0,1	1,0	1,6	3,9	2,2	2,6	46,5
H21	-0,9	9,0	4,8	-0,1	0,1	-0,01	1,0	1,4	3,4	1,9	2,2	44,8
H22	-5,1	6,9	5,4	0,0	0,0	0,0	0,3	0,5	2,0	0,9	1,6	26,4
H23	-7,4	6,1	0,7	0,0	0,0	0,1	1,2	1,3	4,2	2,2	2,9	47,5
H24	-9,5	7,9	2,5	0,1	-0,1	0,01	1,2	1,5	4,5	2,4	3,1	48,6

Tabela 32 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de tetraglicina zwitterion

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_8H_{14}N_4O_5$	-1,4	9,1	18,7	93	134	204	143,5	97,4	1,3	1,4	1,5	1881	78,5

APÊNDICE K – pentaglicina zwitterion

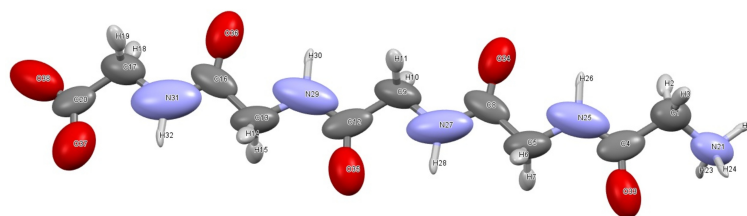


Figura 32 – Tensores de polarizabilidade atômica para molécula de pentaaglicina zwitterion calculada no nível teórico cam-b3lyp/aug-cc-pvdz.

Tabela 33 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$) e volume atômico (V) da pentaglicina zwitterion.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
C1	3,7	10,9	29,5	-0,8	-0,6	1,5	4,1	5,1	8,2	5,8	3,7	55,2
H2	1,8	11,1	28,7	0,1	0,0	0,0	1,0	1,3	3,5	1,9	2,3	43,9
H3	4,3	8,9	29,3	0,0	0,1	0,0	1,0	1,3	3,8	2,1	2,7	43,8
C4	5,5	12,5	28,0	-0,8	-0,8	1,0	1,8	4,4	12,0	6,1	9,2	36,5
C5	6,6	14,3	23,9	0,2	-0,7	1,8	3,6	4,1	11,2	6,3	7,3	53,0
H6	8,4	13,5	23,6	-0,1	0,0	0,01	1,0	1,6	3,8	2,1	2,5	45,7
H7	6,8	16,1	24,7	0,0	-0,1	0,0	1,0	1,4	3,2	1,9	2,0	44,1
C8	5,2	14,5	21,4	0,6	-0,4	1,6	1,8	3,7	12,7	6,1	10,1	37,5
C9	5,0	16,6	17,3	-0,4	-1,1	1,6	3,7	4,5	11,5	6,6	7,4	51,6
H10	3,1	17,3	17,6	0,1	0,0	0,0	1,0	1,7	3,8	2,1	2,5	46,4
H11	4,9	14,8	16,3	0,0	0,1	0,0	1,0	1,5	3,5	2,0	2,3	45,4
C12	6,5	18,5	15,8	-0,7	-1,0	1,2	1,8	3,8	13,6	6,4	10,9	37,5
C13	7,1	20,5	11,7	0,2	-0,6	1,8	3,7	3,9	11,9	6,5	8,0	51,3
H14	9,1	19,8	11,5	-0,1	0,0	0,0	1,0	1,7	3,8	2,2	2,5	46,8
H15	7,1	22,3	12,5	0,0	-0,1	0,0	1,0	1,5	3,6	2,1	2,3	45,7
C16	5,8	20,6	9,2	0,5	-0,3	1,6	1,8	3,8	13,1	6,2	10,4	38,0
C17	5,7	22,6	5,1	-0,2	-1,0	1,2	4,1	4,7	10,4	6,4	6,0	52,0
H18	3,8	23,1	5,3	0,1	0,0	0,0	1,2	1,4	4,3	2,3	3,0	48,2
H19	5,8	20,9	3,9	0,0	0,1	0,1	1,2	1,6	4,7	2,5	3,2	49,5
C20	7,1	24,8	3,6	-0,5	-0,9	0,6	2,1	4,2	10,5	5,6	7,5	33,7
N21	3,7	11,6	32,1	0,0	0,4	1,3	4,8	5,1	10,0	6,6	5,1	89,7
H22	2,3	10,8	33,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	2,0	0,9	1,0	24,8
H23	3,6	13,6	32,2	0,0	0,1	0,0	0,3	0,4	1,5	0,7	1,2	23,9
H24	5,4	11,1	32,9	0,1	0,0	0,0	0,3	0,4	1,6	0,8	1,3	24,0
N25	5,1	12,6	25,5	-0,5	-0,9	1,9	4,9	5,6	20,4	10,3	15,1	95,6
H26	3,8	11,5	24,8	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	25,1
N27	6,1	16,2	19,8	0,1	-1,0	2,0	5,1	5,4	22,3	11,0	17,1	96,7
H28	7,7	17,3	20,3	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	1,7	0,8	1,3	25,5
N29	5,8	18,7	13,4	-0,3	-1,0	2,0	5,2	5,5	22,6	11,1	17,2	96,6
H30	4,3	17,7	12,7	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	1,8	0,8	1,4	26,1
N31	6,8	22,2	7,5	-0,2	-1,1	1,8	5,5	8,0	24,9	12,8	18,3	96,6
H32	8,4	23,1	8,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,9	0,9	1,6	26,5
O33	7,2	13,7	29,1	-1,0	-0,7	-0,8	5,3	5,4	12,4	7,7	7,0	135,0
O34	3,4	13,2	20,8	1,2	0,9	0,3	5,3	6,0	11,6	7,6	6,0	134,4
O35	8,3	19,6	16,7	-1,2	-0,7	-0,67	5,4	6,2	11,8	7,8	6,0	135,6
O36	4,0	19,2	8,7	1,3	0,9	0,3	5,6	6,1	12,1	8,0	6,2	137,8
O37	9,2	25,5	4,5	-1,5	-0,7	-0,4	7,0	8,0	13,3	9,4	6,0	147,4
O38	6,1	25,6	1,7	0,8	-0,5	1,5	6,9	7,0	17,1	10,3	10,1	152,8

Tabela 34 – Momentos dipolares, polarizabilidades, índices de refração (n_i), Volume ($\text{\AA}^3$) e permissividade (ϵ) da molécula de pentaglicina zwitterion

Molécula	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	n_x	n_y	n_z	V_M	ϵ
$C_{10}H_{17}N_5O_6$	-3,3	-11,7	23,4	125	176,4	274,2	192	131	1,3	1,4	1,5	2400	82

APÊNDICE L – Potencial eletrostática da série zwitterion

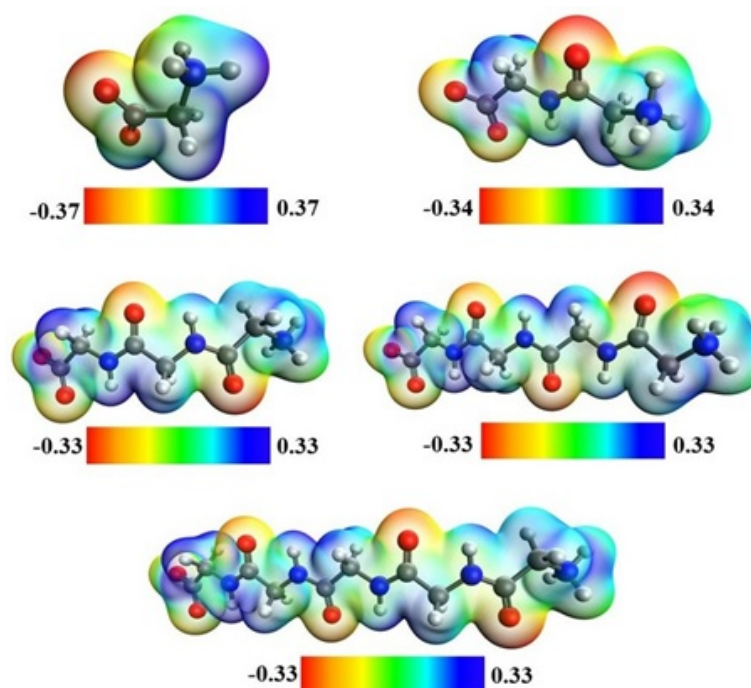


Figura 33 – Mapas de potencial eletrostático no nível teórico b3lyp/aug-cc-pVDZ, plotados em uma superfície de isodensidade (0,01 ua) para os polipeptídeos na forma zwitterion.

APÊNDICE M – Comparação entre diferentes versões de Modelos de Interação Dipolo

Tabela 35 – Momentos de dipolo e tensores de polarizabilidade (em u.a) para a glicina central de agregados moleculares interagindo por ligados hidrogênio e calculados usando o modelo de interação de dipolo, no qual ambas as moléculas circundantes e centrais foram substituídas por seus momentos de dipolo de grupo funcional associados.

Agregado	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$
M1	-1,39	0,15	4,47	35,3	48,8	57,9	47,3	19,7
FG-M2	-1,68	0,21	4,50	34,2	46,1	61,7	47,4	23,9
FG-M3	-1,93	0,35	4,47	33,5	44,3	65,4	47,9	28,1
FG-M4	-1,58	0,30	4,30	32,2	46,9	64,1	47,7	27,7
FG-M5	-1,88	0,27	4,14	32,1	43,5	66,1	47,2	30,0
FG-M6	-1,52	0,35	4,25	31,3	46,3	65,1	47,6	29,3
FG-M7	-1,57	0,56	4,16	34,1	45,0	62,0	47,1	24,3
FG-M8	-1,61	0,31	4,23	38,3	42,7	60,3	47,1	20,2
FG-M9	-1,45	0,27	4,68	36,5	47,6	58,7	47,6	19,2

Tabela 36 – Momento de dipolo e tensores de polarizabilidade (em u.a) para a glicina central em agregados moleculares conectados por ligações de hidrogênio variando de uma a nove moléculas de aminoácidos, calculados usando um modelo de interação dipolo no qual os momentos de dipolo atômico e as polarizabilidades foram empregados tanto para o entorno quanto para a molécula central.

Agregado	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$
M1	-1,39	0,15	4,47	35,3	48,8	57,9	47,3	19,7
FG-M2	-1,72	0,23	4,53	34,3	46,1	61,9	47,5	24,0
FG-M3	-2,24	0,35	4,72	33,3	44,1	66,8	48,1	29,6
FG-M4	-1,93	0,27	4,51	32,1	46,6	65,5	48,1	29,0
FG-M5	-2,34	0,17	4,41	31,8	43,4	67,5	47,6	31,5
FG-M6	-2,00	0,25	4,50	31,0	46,1	66,3	47,8	30,7
FG-M7	-2,32	0,57	4,38	34,0	43,4	67,0	47,1	29,4
FG-M8	-2,52	0,20	4,56	38,4	40,9	62,6	47,3	23,0
FG-M9	-2,19	0,15	5,17	36,5	47,2	60,9	48,2	21,2

APÊNDICE N – Grupos de di-Enxofre

Tabela 37 – Propriedades de todos os grupos funcionais de dipeptídeos dos sistemas de estudos

Cistina										
GRUPO	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
$-\text{COOH}$	0,0	0,1	0,0	0,1	12,0	14,8	34,1	20,3	20,8	317,8
$-\text{CHNH}_2$	0,0	0,1	-0,5	0,5	12,1	15,9	35,4	21,1	21,7	268,3
$-\text{CH}_2$	0,0	-0,1	0,0	0,1	5,3	9,4	23,0	12,5	16,1	153,6
$-\text{S} - \text{S}-$	0,0	0,8	0,0	0,8	24,5	34,8	54,8	38,0	26,7	380,0
Met-Cys										
$-\text{COOH}$	-0,6	-0,2	-0,3	0,7	11,8	14,8	35,7	20,8	22,6	314,8
$-\text{CHNHOC}-$	0,1	0,7	-1,6	1,8	16,4	24,7	58,3	33,1	38,4	372,2
$-\text{CH}_2\text{CHNH}_2$	0,3	0,3	0,6	0,8	18,3	25,0	55,4	32,9	34,2	420,7
$-\text{CH}_2$	0,0	-0,1	-0,1	0,4	6,3	8,2	21,9	12,1	14,7	154,0
$-\text{SCH}_3$	0,0	-0,2	0,7	0,8	23,8	26,4	52,3	34,2	27,3	425,6
$-\text{SH}$	-0,1	-0,6	0,3	0,7	14,0	17,1	29,2	20,1	13,9	267,3
Met-Met										
$-\text{COO}^-$	-2,1	-1,1	1,6	2,9	14,8	18,0	40,7	24,7	24,5	327,9
$-\text{CHNHOC}-$	-4,9	0,5	-1,4	5,1	15,8	25,9	65,9	35,9	45,9	378,3
$-\text{NH}_3^+$	-1,0	-0,8	0,6	1,4	5,4	6,8	16,5	9,6	10,5	166,6
$-\text{CH}-$	-1,8	0,0	-0,2	1,8	4,9	9,2	15,0	9,7	8,7	91,6
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	0,2	0,2	0,0	0,3	11,1	16,0	43,6	23,6	30,4	302,8
$-\text{SCH}_3$	0,6	0,3	-0,2	0,7	24,0	27,0	52,1	34,4	26,7	420,7
Cys-Cys										
$-\text{COOH}$	0,7	0,2	-0,3	0,8	11,8	14,8	34,9	20,5	21,8	313,2
$-\text{CHNHOC}-$	-0,7	0,2	-1,5	1,7	15,2	24,4	57,8	32,5	38,8	369,5
$-\text{CH}_2-$	0,0	0,0	0,0	0,1	5,8	9,5	21,8	12,4	14,4	152,5
$-\text{NH}_2$	-0,1	-0,5	-0,5	0,7	7,7	8,6	19,9	12,1	11,7	184,4
$-\text{CH}-$	0,1	0,1	0,2	0,3	4,9	7,6	15,2	9,2	9,3	91,5
$-\text{SH}$	0,2	0,1	0,0	0,2	12,8	17,1	28,5	19,49	14,0	246,7
Phe-Cys										
$-\text{COOH}$	0,5	0,5	-0,4	0,8	11,4	14,7	33,1	19,7	20,2	314,2
$-\text{CHNHOC}-$	-0,2	-0,6	-1,6	1,7	15,9	25,3	55,9	32,4	36,2	376,9
$-\text{NH}_2$	0,0	-0,4	-0,5	0,7	7,5	8,2	21,6	12,4	13,8	183,3
$-\text{CH}_2$	0,0	-0,1	0,0	0,1	5,7	9,6	21,3	12,2	14,0	151,9
$-\text{CH}-$	0,1	0,2	0,2	0,3	4,8	8,5	13,9	9,1	7,8	92,0
$-\text{C}_6\text{H}_5$	-0,1	0,3	0,1	0,3	38,2	59,7	99,5	65,8	53,9	735,9
$-\text{SH}$	0,2	-0,4	0,5	0,7	13,3	17,7	31,3	20,8	16,2	265,4
CicloCys-Cys										
$-\text{CH}_2$	0,0	0,0	0,0	0,1	5,8	9,1	22,0	12,3	14,8	149,8
$-\text{CHNHOC}-$	0,0	0,0	-0,4	0,4	16,9	25,8	55,9	32,9	35,4	391,0
$-\text{SH}$	-0,2	0,2	0,4	0,5	13,8	18,4	32,3	21,5	16,7	264,8

APÊNDICE O – Grupos de tri-Enxofre

Tabela 38 – Propriedades do estado sólido calculadas a partir de superagregados no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.

Cys-Cys-Cys										
GRUPO	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
$-\text{COOH}$	-0,6	-0,4	0,3	0,8	11,7	14,8	35,3	20,6	22,2	315,1
$-\text{CH}_2$	0,0	0,0	0,0	0,1	6,1	9,4	21,4	12,3	14,0	154,1
$-\text{CH}-$	0,0	0,2	0,2	0,3	4,9	8,5	14,3	9,2	8,2	91,2
$-\text{CHNHOC}-$	-0,1	-0,3	0,2	0,3	16,4	25,3	56,6	32,7	36,6	381,0
$-\text{NH}_2$	-0,1	-0,3	-0,6	0,7	7,6	8,0	21,3	12,3	13,5	182,3
$-\text{SH}$	-0,3	0,0	-0,1	0,4	13,4	19,0	31,1	21,2	15,7	270,3
Cys-Met-Cys										
$-\text{COOH}$	-0,6	0,2	-0,4	0,75	11,6	15,5	35,2	20,8	21,9	317,9
$-\text{CH}_2$	0,1	0,1	0,0	0,1	6,0	9,5	21,7	12,4	14,2	152,4
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	-0,1	0,0	0,0	0,1	12,3	15,7	41,9	23,3	28,0	303,0
$-\text{CH}-$	-0,1	0,1	-0,2	0,3	5,0	7,9	15,2	9,4	9,1	91,7
$-\text{CHNHOC}-$	0,6	0,3	0,0	0,7	15,6	25,8	58,6	33,3	38,9	376,0
$-\text{NH}_2$	0,2	-0,4	0,5	0,7	7,6	8,9	20,0	12,2	11,8	184,0
$-\text{SCH}_3$	0,3	-0,6	0,1	0,7	23,0	28,5	50,2	33,9	24,97	422,8
$-\text{SH}$	-0,2	0,2	0,3	0,4	13,9	18,1	32,1	21,4	16,5	267,5
Met-Met-Cys										
$-\text{COOH}$	0,5	-0,4	-0,3	0,7	11,6	15,4	35,3	20,8	22,0	317,9
$-\text{CH}_2$	0,0	-0,1	0,0	0,1	6,3	9,0	21,3	12,2	13,8	151,9
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	0,1	0,0	-0,1	0,1	11,0	14,6	38,2	21,3	25,5	255,3
$-\text{CH}-$	0,2	0,2	-0,1	0,3	5,3	9,0	15,5	10,0	9,0	93,6
$-\text{CHNHOC}-$	-0,6	-0,1	0,2	0,7	15,7	25,8	58,2	33,3	38,4	378,2
$-\text{NH}_2$	-0,2	-0,4	0,5	0,7	7,0	8,1	20,8	12,0	13,3	179,1
$-\text{SCH}_3$	-0,3	0,0	-0,2	0,3	22,1	28,2	48,7	33,0	24,1	406,6
$-\text{SH}$	0,2	0,4	0,6	0,7	13,2	18,2	31,5	21,1	16,6	267,7
Tyr-Cys-Cys										
$-\text{COOH}$	0,4	0,62	0,0	0,7	11,8	14,7	35,7	20,7	22,6	315,2
$-\text{CH}_2$	0,0	0,0	0,0	0,1	6,4	9,3	21,8	12,5	14,2	154,7
$-\text{CHNHOC}-$	-0,2	0,4	-0,4	0,6	15,8	25,7	55,7	32,4	36,0	378,1
$-\text{CH}_2\text{CH}-$	-0,2	0,0	0,2	0,3	10,2	19,2	32,9	20,7	19,8	244,3
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	0,4	0,4	-0,2	0,6	39,6	63,0	111,2	71,3	63,2	802,3
$-\text{NH}_2$	0,1	-0,1	-0,7	0,7	7,5	8,0	22,6	12,7	14,8	183,7
$-\text{SH}$	0,0	-0,1	0,0	0,1	13,0	18,0	31,9	21,0	16,9	265,7

Cys-Phe-Met

GRUPO	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
$-\text{COOH}$	0,7	-0,2	0,2	0,8	11,9	15,5	36,2	21,2	22,7	316,1
$-\text{CH}_2-$	0,0	0,0	0,1	0,1	5,5	9,6	22,1	12,4	14,9	152,8
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	0,1	-0,0	0,2	0,2	12,4	16,0	41,8	23,4	27,8	305,1
$-\text{CH}-$	0,04	-0,1	0,2	0,3	5,0	7,9	14,8	9,2	8,7	91,8
$-\text{CHNHOC}-$	0,4	0,5	0,0	0,7	15,7	25,4	58,9	33,4	39,2	381,1
$-\text{NH}_2$	-0,1	0,0	-0,7	0,7	7,4	8,6	19,9	12,0	12,0	185,0
$-\text{SCH}_3$	0,8	0,0	-0,2	0,8	23,0	28,9	48,9	33,6	23,5	425,5
$-\text{SH}$	0,5	-0,2	0,4	0,7	13,5	19,8	30,8	21,7	15,1	269,5

Met-Met-Tyr

$-\text{COOH}$	0,1	0,7	0,3	0,8	11,8	15,7	37,9	21,8	24,4	318,7
$-\text{CH}_2-$	0,2	0,1	-0,1	0,2	5,2	9,8	21,4	12,2	14,5	152,5
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	0,0	0,0	0,0	0,1	11,8	16,2	41,7	23,2	28,0	304,9
$-\text{CH}-$	0,2	-0,1	0,0	0,3	5,3	8,9	14,6	9,6	8,1	93,5
$-\text{CHNHOC}-$	-0,5	-0,1	0,0	0,5	15,9	24,9	56,2	32,3	36,7	379,7
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$	-0,2	0,3	0,4	0,6	42,2	58,8	107,7	69,6	59,0	809,5
$-\text{NH}_2$	-0,5	0,4	-0,2	0,7	6,9	8,0	20,7	11,9	13,3	179,3
$-\text{SH}$	-0,2	-0,4	0,2	0,5	23,2	28,1	49,1	33,5	23,8	424,2

APÊNDICE P – Combinação de Funcional e Conjuntos de funções de Bases

- P.1 Momento de Dipolo e permissividade do complexo de Cobre(II) Bis(glicinato)
- P.2 Índice de Refração e volume do complexo de Cobre(II) Bis(glicinato)
- P.3 Polarizabilidade isotrópica e anisotrópica do Complexo de Cobalto(III) Tris(glicinato)
- P.4 Momento de dipolo e permissividade do Complexo de Cobalto(III) Tris(glicinato)
- P.5 Índice de refração e Volume do Complexo de Cobalto(III) Tris(glicinato)
- P.6 Funcionais DFT consistentes com o método MP2 para as propriedades

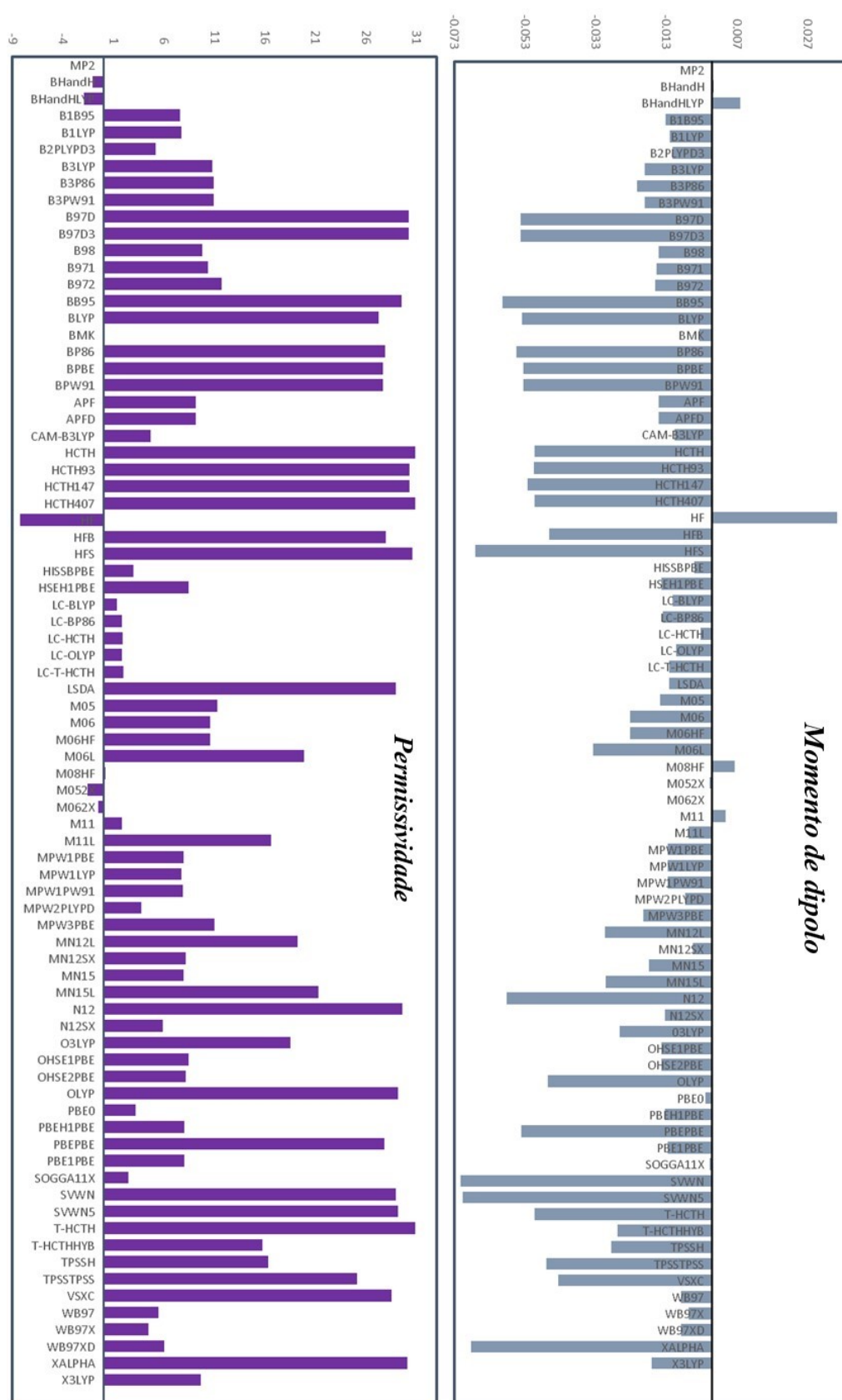
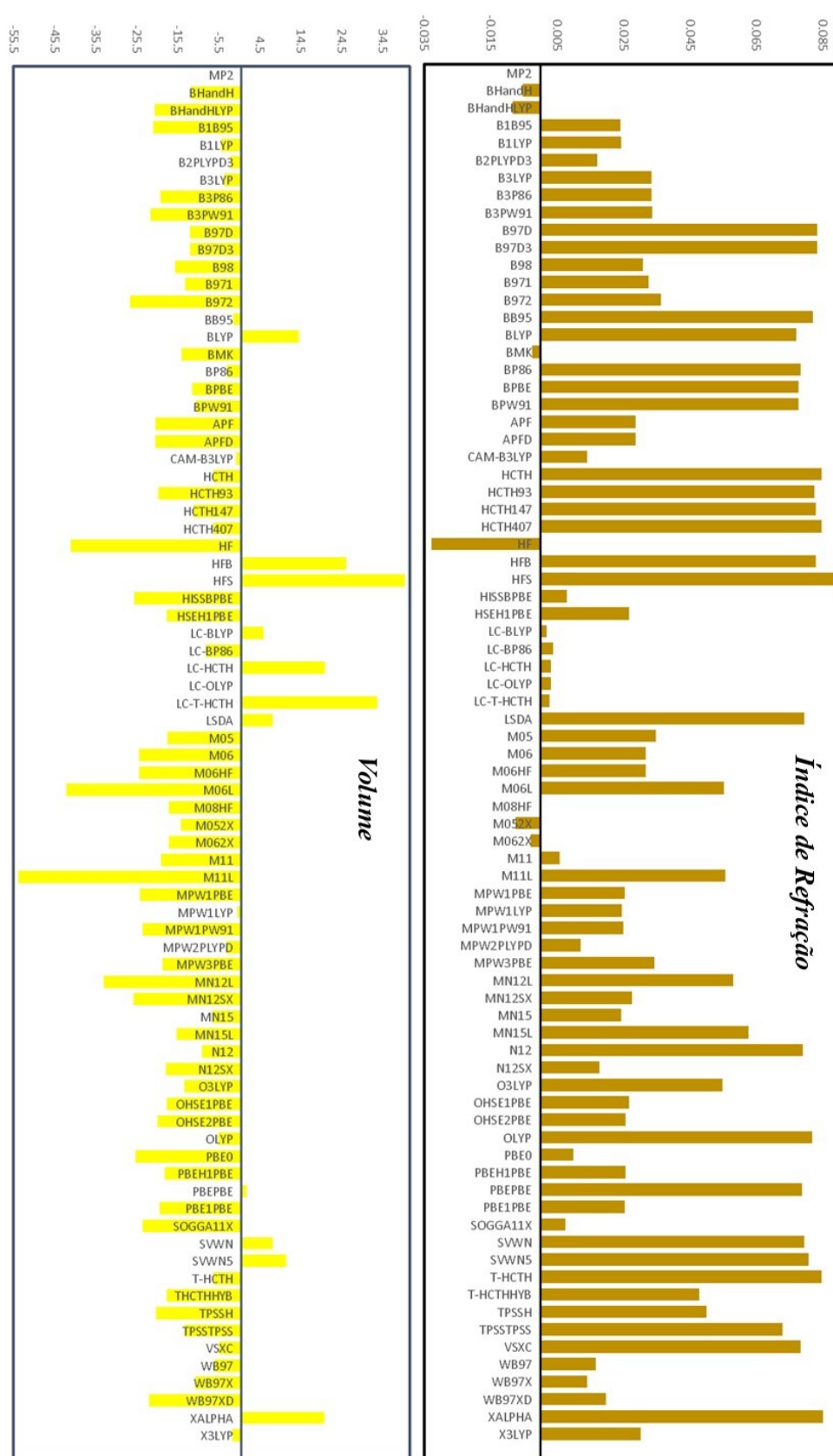
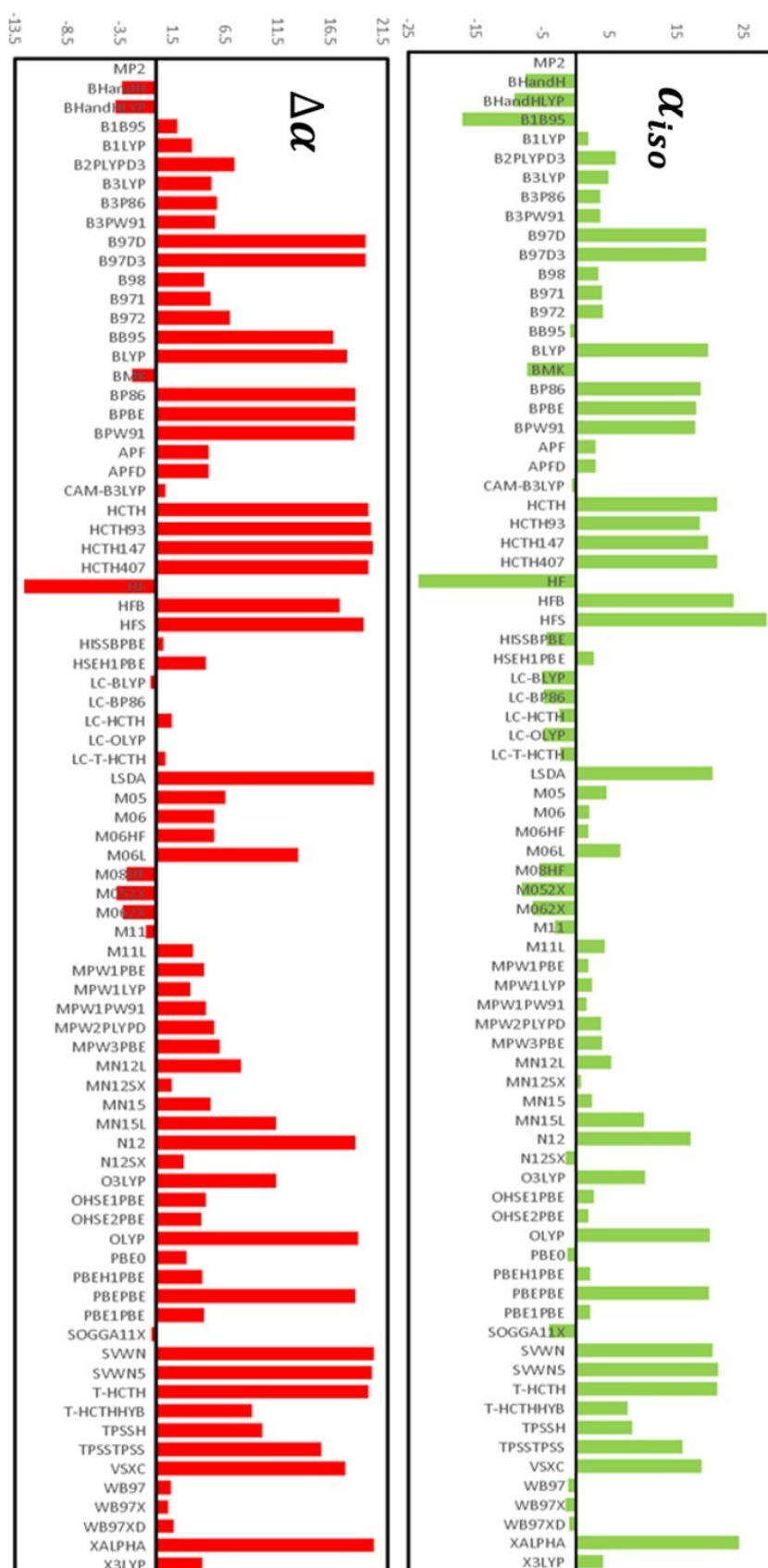
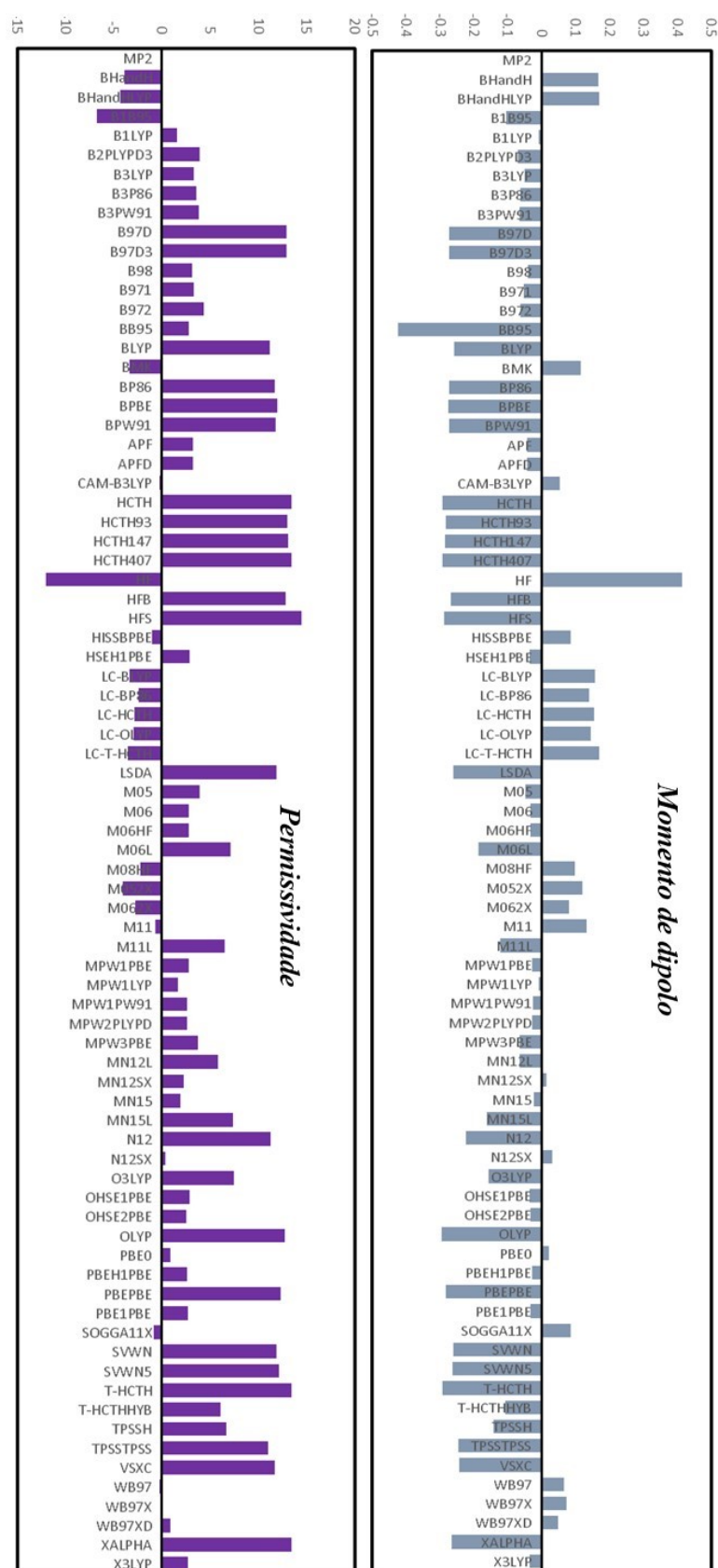
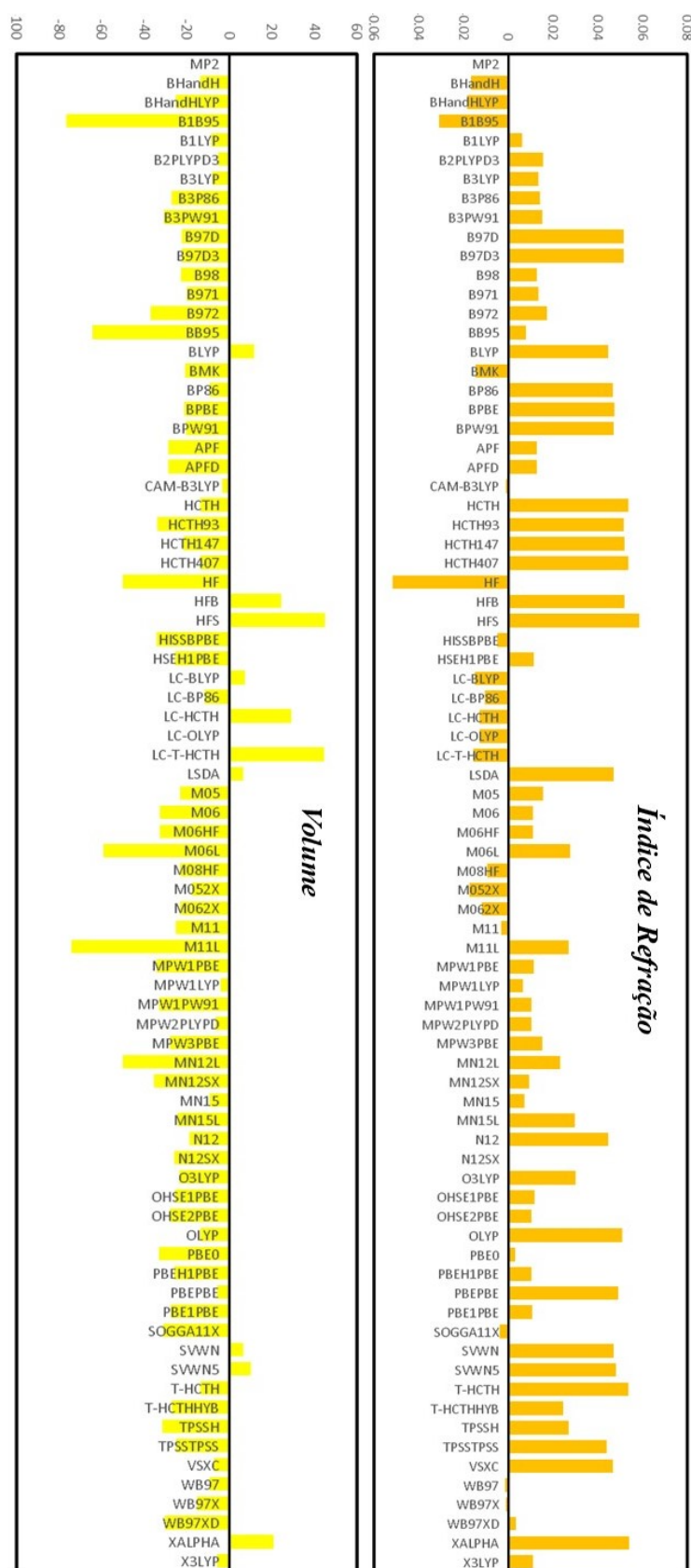


Figura 34 – Diferentes níveis de funcional DFT. $|\mu|$ e ϵ - $Cu(gly)_2$

Figura 35 – Diferentes níveis de funcional DFT. n_{iso} e Volume - $Cu(gly)_2$

Figura 36 – Diferentes níveis de funcional DFT. α_{iso} e $\Delta\alpha$ - $Co(gly)_3$

Figura 37 – Diferentes níveis de funcional DFT. α_{iso} e $\Delta\alpha - Co(gly)_3$

Figura 38 – Diferentes níveis de funcional DFT. α_{iso} e $\Delta\alpha - Co(gly)_3$

<i>Co(gly)₃</i>		
$ \mu $	MPW1LYP (0,008)	M08HF(0,01)
α_{iso}	CAM-B3LYP(-0,627)	MN12SX(0,773)
$\Delta\alpha$	LC-BP86 (-0,171)	SOGGA11X(-0,473)
ϵ	CAM-B3LYP(-0,219)	M08HF(-0,432)
n_{med}	M08HF(0,001)	N12SX(0,006)
Vol	LC-OLYP(-0,467)	MPW1LYP(-4,320)
*Cálculo no nível da teoria MP2/aug-cc-pvDZ		

Figura 39 – Funcionais DFT que geraram resultados consistentes com o método MP2 para as propriedades. Os valores são diferenças com a referência.

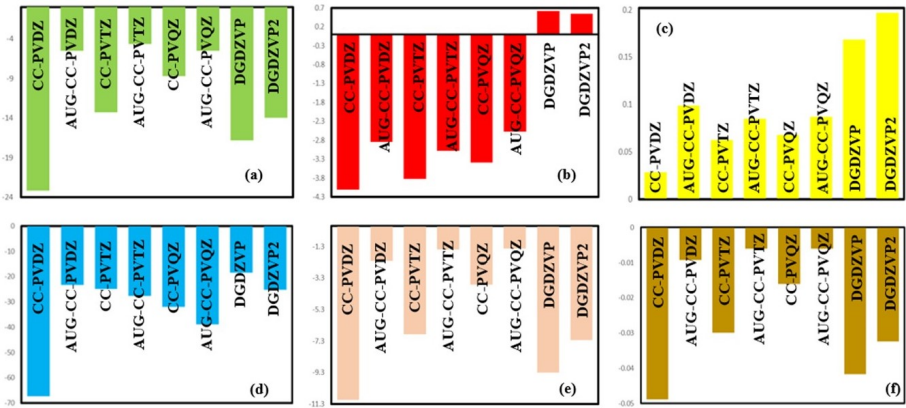


Figura 40 – Lista de Conjuntos de Base no nível da teoria M08HF para as propriedades do *Co(gly)₃*: (a) Polarizabilidade isotrópica; (b) Polarizabilidade anisotrópica; (c) Magnitude do momento dipolar; (d) Volume; (e) Permissividade relativa; e (f) Índice de refração médio.

APÊNDICE Q – Estruturas dos Complexos

Q.1 Cobalto(III) Tris(L-Prolinato)

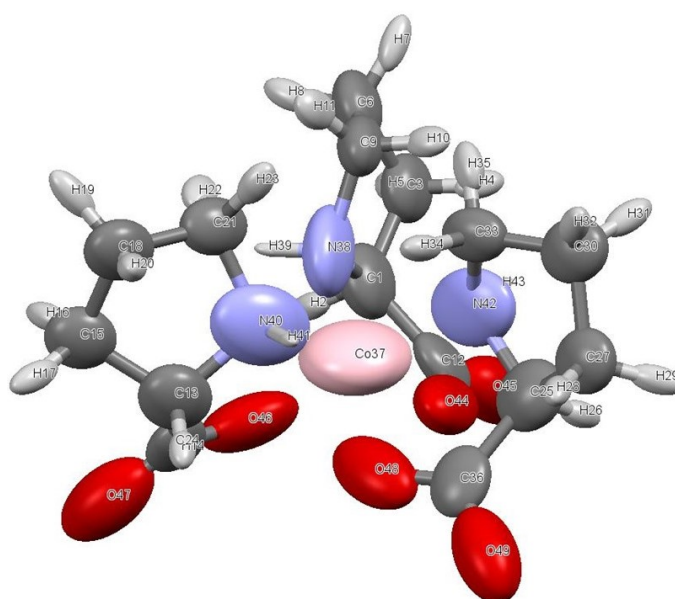


Figura 41 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido Cobalto(III) tris(L-prolinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

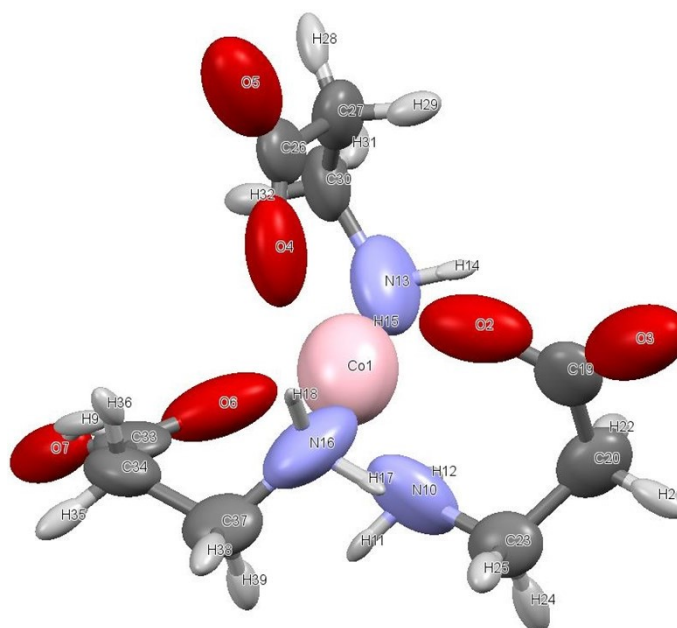


Figura 42 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobalto(III) tris(β -alanato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ

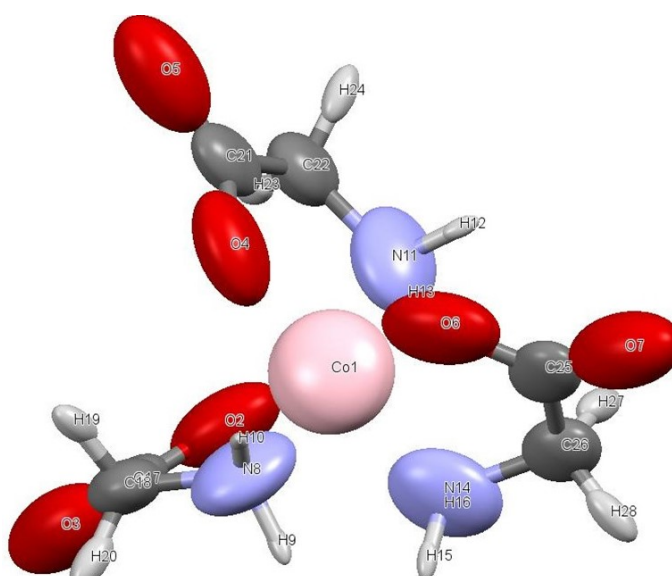


Figura 43 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobalto(III) tris(glicinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

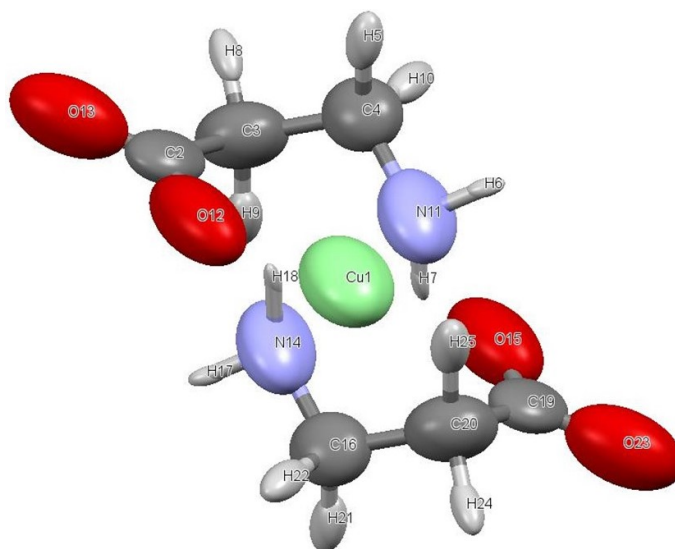


Figura 44 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(beta-alaninato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

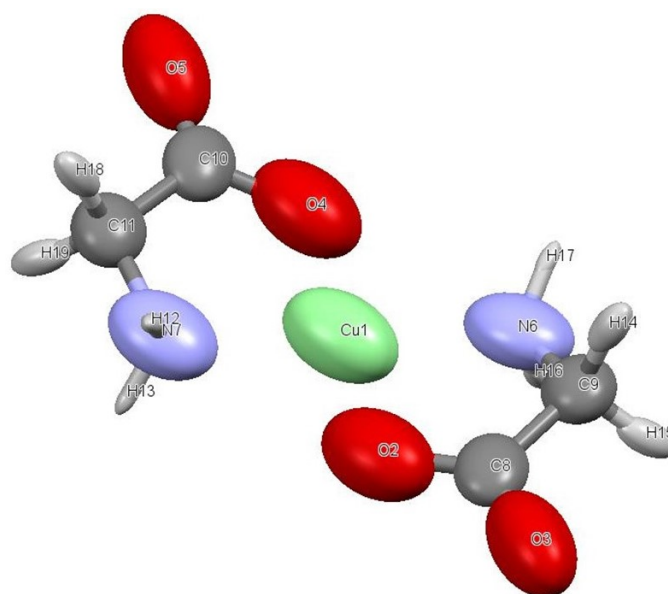


Figura 45 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(glicinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

Q.2 Cobalto(III) Tris(beta-alaninato)

Q.3 Cobalto(III) Tris(glicinato)

Q.4 Cobre(II) Bis(beta-alaninato)

Q.5 Complexo Cobre(II) Bis(glicinato)

Q.6 Cobre(II) Bis(glicinato) Monohidratado

Q.7 Cobre(II) Bis(beta-alaninato) Dihidratado

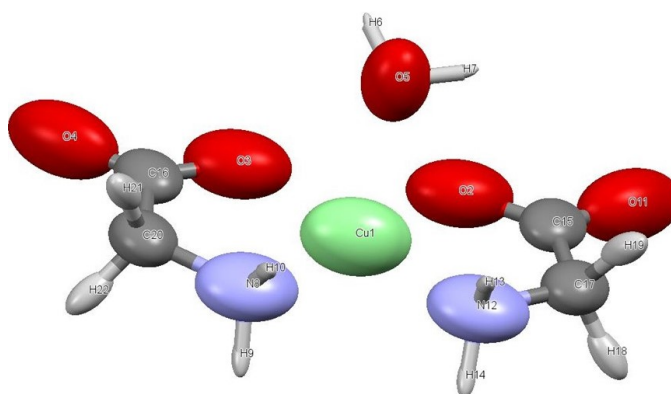


Figura 46 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(glicinato) monohidratado no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

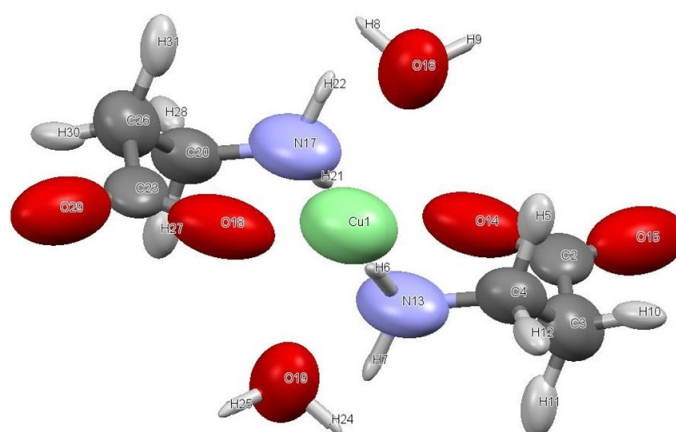


Figura 47 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido cobre(II) bis(beta-alaninato) dihidratado no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

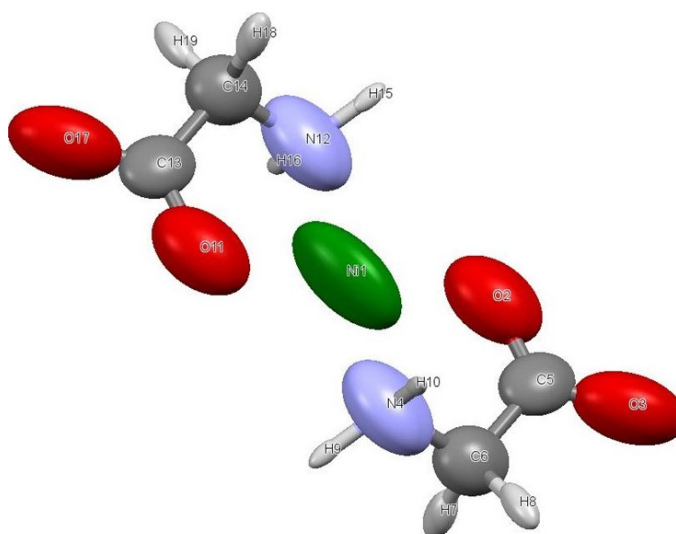


Figura 48 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido Níquel(II) Bis(glicinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

Tabela 39 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
C1	7,1	20,1	4,6	0,1	0,4	-0,4	3,6	8,6	10,2	7,5	5,9	47,7
H2	8,4	19,2	3,5	-0,1	0,0	0,1	0,8	1,0	3,6	1,8	2,6	42,6
C3	8,1	22,6	5,4	0,0	0,1	0,0	3,2	6,8	8,5	6,1	4,7	57,6
H4	7,6	23,0	7,2	0,0	0,0	-0,2	0,9	1,2	3,8	2,0	2,8	45,5
H5	10,0	22,7	5,3	-0,2	0,0	0,0	1,0	1,1	5,0	2,4	4,0	45,3
C6	6,9	24,5	3,5	0,0	0,0	0,0	3,3	6,9	9,7	6,6	5,6	59,0
H7	6,8	26,2	4,3	0,0	-0,2	-0,1	1,1	1,2	5,5	2,6	4,4	46,3
H8	7,8	24,5	1,9	-0,1	0,0	0,2	1,1	1,2	4,5	2,3	3,4	46,8
C9	4,3	23,4	3,3	0,0	0,0	0,0	3,5	5,5	8,8	5,9	4,6	53,4
H10	3,2	23,7	4,8	0,1	0,0	-0,1	0,9	2,0	4,0	2,3	2,7	44,8
H11	3,4	24,1	1,8	0,1	-0,1	0,1	1,0	2,5	4,5	2,7	3,1	45,2
C12	6,4	18,3	6,7	-0,1	0,2	-0,4	2,1	7,1	10,2	6,5	7,0	38,0
C13	0,9	16,1	-1,1	-0,4	0,3	-0,1	3,7	8,6	10,5	7,6	6,0	47,1
H14	-0,4	14,7	-1,0	0,1	0,1	0,0	0,8	0,9	3,5	1,8	2,6	42,2
C15	0,8	17,2	-3,8	0,0	0,1	-0,1	3,2	6,7	8,7	6,2	4,8	58,1
H16	2,5	17,7	-4,5	-0,2	-0,1	0,1	0,9	1,2	3,8	2,0	2,8	45,8
H17	0,0	16,0	-5,0	0,1	0,1	0,1	1,0	1,1	5,0	2,4	4,0	45,2
C18	-0,8	19,5	-3,5	0,0	0,0	0,0	3,4	6,9	9,6	6,6	5,4	58,6
H19	-0,5	20,8	-4,9	0,0	-0,1	0,1	1,1	1,2	5,5	2,6	4,4	46,4
H20	-2,6	19,1	-3,5	0,2	0,0	0,0	1,1	1,2	4,6	2,3	3,4	46,9
C21	0,0	20,6	-1,0	0,0	0,0	0,0	3,0	5,5	8,8	5,8	5,1	52,5
H22	1,7	21,4	-1,2	-0,2	-0,1	0,0	0,9	2,0	4,2	2,4	2,9	43,4
H23	-1,2	21,8	-0,3	0,1	-0,1	-0,1	1,0	1,3	3,8	2,0	2,7	46,1
C24	3,5	15,0	-0,5	-0,3	0,2	0,1	2,0	7,3	9,9	6,4	7,0	36,9
C25	-1,1	17,5	7,6	0,0	0,5	0,2	3,5	8,5	10,4	7,5	6,2	47,9
H26	-0,1	17,3	9,2	-0,1	0,0	-0,1	0,8	0,9	3,3	1,7	2,4	41,5
C27	-3,7	18,5	8,4	-0,1	0,1	0,0	3,1	6,5	8,8	6,1	5,0	58,2
H28	-5,1	17,6	7,5	0,1	0,1	0,1	0,9	1,1	3,8	1,9	2,8	44,5
H29	-4,0	18,4	10,2	0,0	0,0	-0,2	1,0	1,1	5,0	2,4	3,9	45,3
C30	-3,7	21,3	7,6	0,0	0,0	-0,0	3,2	6,5	9,3	6,4	5,2	59,0
H31	-3,1	22,4	9,0	-0,1	-0,1	-0,1	1,1	1,2	4,6	2,3	3,5	46,9
H32	-5,5	21,9	7,2	0,2	-0,1	0,0	1,1	1,2	5,3	2,5	4,2	46,1
C33	-2,0	21,3	5,4	0,0	0,0	0,0	2,9	5,0	8,6	5,5	5,0	52,7
H34	-2,9	20,8	3,8	0,1	0,0	0,1	0,8	1,3	2,9	1,7	1,9	43,5
H35	-1,4	23,1	5,0	-0,1	-0,2	0,0	1,0	2,4	4,2	2,6	2,8	46,3
C36	-1,1	15,1	6,1	0,1	0,4	0,1	2,1	7,4	9,9	6,5	6,9	37,9
Co37	2,3	17,9	3,6	-0,2	0,5	-0,1	8,9	24,5	26,5	19,9	16,7	56,3
N38	4,7	20,6	3,0	0,3	0,3	-0,3	2,8	9,3	18,4	10,2	13,6	61,7
H39	5,2	20,4	1,5	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	1,4	0,6	1,1	22,7
N40	0,2	18,3	0,6	-0,4	0,1	-0,3	3,3	9,3	19,3	10,6	13,9	62,2
H41	-1,3	17,9	1,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,7	0,8	1,3	24,6

Continuação...												
Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	<i>V</i> (Å ³)
N42	0,1	19,6	6,0	-0,2	0,3	0,4	2,4	8,7	19,1	10,1	14,6	59,9
H43	0,9	20,3	6,9	-0,1	-0,1	-0,1	0,2	0,3	1,1	0,5	0,9	20,9
O44	4,3	17,2	6,5	0,5	0,5	-0,5	3,4	6,3	19,4	9,7	14,8	104,1
O45	7,9	17,9	8,4	-0,9	0,2	-1,0	5,8	6,2	20,4	10,8	14,4	145,1
O46	4,5	15,9	1,6	-0,8	0,0	-0,4	3,5	6,8	19,6	10,0	14,8	105,6
O47	4,4	13,4	-1,8	-0,6	1,0	0,9	5,7	6,2	20,4	10,7	14,4	144,9
O48	0,3	15,0	4,2	-0,1	0,5	0,7	3,4	6,2	19,9	9,8	15,2	103,1
O49	-2,4	13,3	6,8	0,8	1,1	-0,4	5,7	6,1	20,1	10,6	14,2	144,3

Tabela 40 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
-2,23	6,07	-1,63	6,67	233,88	267,39	273,9	258,40	37,19

Tabela 41 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).

<i>n_x</i>	<i>n_y</i>	<i>n_z</i>	<i>n_{isso}</i>	ε	<i>q</i> (<i>A</i>)	<i>Vol</i>
1,44	1,49	1,50	1,48	95,90	0,002	2766,59

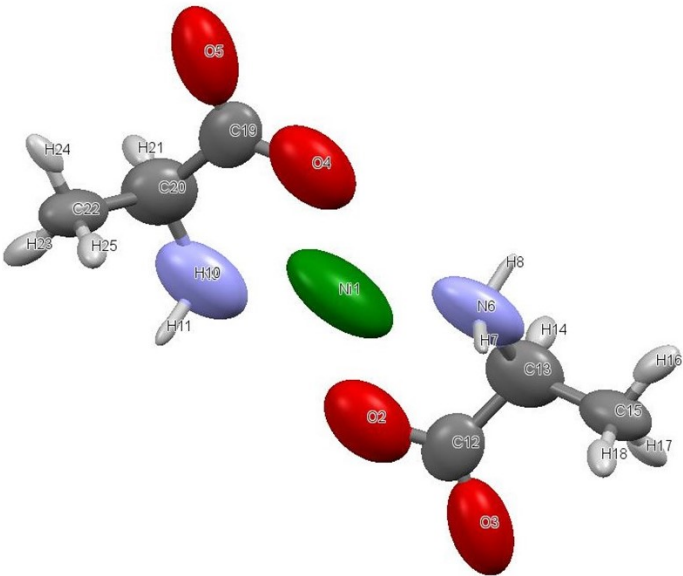


Figura 49 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido níquel(II) bis(L-alanato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

Tabela 42 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobalto(III) tris(β -alanato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	V (Å ³)
Co1	2,9	1,4	6,32	-0,3	-0,9	1,0	9,17	11,5	14,9	11,9	5,1	51,8
O2	5,6	0,7	4,0	-0,5	-0,6	0,2	4,1	5,1	15,1	8,1	10,5	105,9
O3	8,2	-1,4	1,6	-1,3	0,2	0,7	5,6	6,0	16,0	9,2	10,2	142,2
O4	4,4	4,6	7,0	-0,4	-0,1	-0,9	3,8	5,5	14,1	7,8	9,5	107,3
O5	5,9	8,4	6,4	-0,9	-1,2	-0,4	5,9	6,1	15,6	9,2	9,6	143,9
O6	0,2	2,1	8,5	0,1	0,2	1,3	3,81	5,0	16,7	8,5	12,3	99,1
O7	-1,7	3,1	12,1	0,7	0,1	-0,3	3,3	3,50	11,2	5,9	7,8	112,1
H8	3,6	0,2	7,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,2	2,9	1,0	2,9	5,3
H9	-0,2	3,4	11,6	0,3	-0,2	-0,2	0,5	0,6	4,6	1,9	4,1	15,1
N10	1,3	-1,9	5,8	-0,3	0,1	0,1	3,6	6,4	12,5	7,5	7,9	72,4
H11	0,6	-2,3	7,2	0,03	0,0	0,0	0,3	0,5	1,9	0,9	1,6	26,2
H12	0,1	-1,6	4,6	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,9	0,9	1,5	25,3
N13	0,7	2,8	3,6	0,0	-0,3	0,0	3,8	7,4	13,2	8,1	8,3	75,7
H14	1,4	2,3	2,1	0,0	0,0	0,1	0,3	0,5	2,2	1,0	1,8	27,2
H15	-0,8	2,1	3,7	0,1	0,0	0,0	0,4	0,59	2,5	1,2	2,0	27,8
N16	5,1	0,1	8,9	0,5	-0,1	0,6	3,8	7,4	15,1	8,8	9,9	70,9
H17	5,9	-1,2	8,4	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	2,2	1,0	1,8	24,9
H18	6,3	1,3	9,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	1,8	0,8	1,5	23,0
C19	6,1	-1,2	2,7	-0,5	-0,2	0,1	2,0	5,6	6,9	4,8	4,3	34,9
C20	4,2	-3,3	2,5	-0,5	-0,4	0,2	2,8	5,4	8,0	5,4	4,5	51,2
H21	5,0	-4,8	1,8	-0,1	0,2	0,0	0,0	1,1	4,4	2,1	3,4	42,5
H22	2,9	-2,8	1,3	0,2	-0,1	0,1	1,2	1,2	3,9	2,1	2,7	45,4
C23	2,9	-4,0	4,9	-0,3	0,1	0,4	2,5	4,9	6,6	4,7	3,6	45,8
H24	1,9	-5,5	4,7	0,1	0,2	0,0	1,0	1,2	4,7	2,3	3,6	44,2
H25	4,2	-4,4	6,2	-0,1	0,0	-0,2	1,0	1,3	3,4	1,9	2,2	43,5
C26	4,6	6,6	5,8	-0,3	-0,2	-0,3	1,8	4,9	6,5	4,4	4,1	32,4
C27	3,0	6,8	3,5	-0,6	-0,1	-0,4	2,7	4,7	7,5	5,0	4,1	49,8
H28	2,7	8,6	3,1	0,0	-0,2	0,1	1,0	1,1	4,6	2,3	3,6	43,6
H29	3,9	6,0	2,1	-0,1	0,1	0,2	1,2	1,1	3,7	2,0	2,6	44,1
C30	0,5	5,6	3,6	-0,3	-0,4	0,0	2,4	4,6	6,6	4,6	3,6	44,0
H31	-0,5	6,1	2,1	0,1	-0,1	0,2	1,1	1,3	5,2	2,5	3,9	45,6
H32	-0,3	6,1	5,1	0,1	0,0	-0,2	1,1	1,2	3,4	1,9	2,3	43,9
C33	0,2	2,4	10,9	-0,2	0,0	0,4	1,1	5,9	7,0	4,7	5,4	32,0
C34	2,6	1,8	12,4	0,2	0,0	0,1	2,7	5,2	7,83	5,2	4,4	51,7
H35	2,1	1,5	14,2	0,0	0,0	-0,1	0,9	0,9	4,3	2,1	3,4	41,2
H36	3,7	3,3	12,4	-0,1	-0,1	0,0	0,8	0,9	2,9	1,5	2,0	39,3
C37	4,0	-0,5	11,4	0,0	0,0	0,1	2,4	5,3	7,6	5,1	4,5	46,0
H38	5,3	-0,9	12,6	-0,1	0,0	-0,1	0,9	1,2	4,8	2,3	3,7	42,8
H39	2,86	-1,88	11,24	0,12	0,15	0,02	0,96	1,11	3,35	1,81	2,32	43,99

Tabela 43 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobalto(III) tris(β -alanato)

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
-4,22	-3,73	2,98	6,37	146,85	160,19	181,4	162,81	30,17

Tabela 44 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo Cobalto(III) tris(L-prolinato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,38	1,40	1,45	1,41	81,13	-0,003	2064,39

Tabela 45 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades (α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} , α_{Iso} e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobalto(III) tris(glicinato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	V
Co1	1,2	24,1	6,4	0,1	0,3	0,0	6,4	15,0	15,5	12,3	8,8	48,3
O2	3,7	23,3	8,8	-0,9	0,0	0,5	4,1	6,3	14,2	8,2	9,2	108,6
O3	4,4	22,5	12,9	-0,8	0,2	-1,1	5,3	5,5	15,6	8,8	10,2	140,2
O4	-0,1	20,8	6,3	0,8	0,0	-0,5	3,7	6,0	14,1	8,0	9,4	105,0
O5	0,8	17,0	4,8	0,2	1,4	0,2	5,5	5,7	16,1	9,1	10,5	141,0
O6	-1,4	25,2	4,1	0,7	0,6	0,1	4,0	6,2	14,3	8,2	9,4	107,5
O7	-2,5	28,3	1,6	0,8	-0,6	1,0	5,3	5,6	15,9	9,0	10,4	140,0
N8	-0,9	24,6	9,4	-0,3	0,1	0,1	3,3	7,6	12,8	7,9	8,2	76,8
H9	-1,0	26,3	9,8	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,9	0,9	1,5	25,2
H10	-2,5	24,1	9,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	1,7	0,8	1,4	23,4
N11	3,4	23,2	3,7	0,2	0,1	-0,3	3,3	7,4	13,0	7,9	8,4	76,7
H12	2,8	23,6	2,2	0,0	0,0	0,0	0,3	0,37	1,7	0,8	1,3	24,3
H13	5,0	23,8	4,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,8	0,8	1,5	25,1
N14	2,2	27,7	6,3	0,2	0,2	0,2	3,3	7,4	13,2	7,9	8,6	77,4
H15	1,5	28,5	7,6	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,8	0,8	1,4	24,5
H16	3,9	27,8	6,5	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	1,8	0,8	1,5	24,4
C17	2,9	22,9	11,1	-0,5	0,0	-0,1	2,1	4,7	7,5	4,7	4,6	34,5
C18	0,1	23,1	11,4	-0,6	0,1	-0,1	2,6	5,3	6,5	4,8	3,4	49,0
H19	-0,6	21,4	11,3	0,1	0,1	0	0,9	0,9	3,0	1,6	2,1	39,2
H20	-0,3	23,8	13,0	0,0	-0,1	-0,1	1,0	1,0	4,2	2,0	3,2	41,8
C21	1,3	19,2	5,0	0,3	0,3	-0,1	2,0	4,6	7,6	4,7	4,9	34,3
C22	3,6	20,4	3,9	0,4	0,4	-0,2	2,7	5,3	6,9	5,0	3,6	49,4
H23	5,1	19,9	4,9	-0,1	0,0	-0,1	0,9	0,9	3,2	1,7	2,3	40,5
H24	3,9	19,7	2,2	0,0	0,0	0,1	0,9	1,0	4,1	2,0	3,1	41,6
C25	-1,0	27,4	3,1	0,4	0,1	0,2	2,0	4,7	7,4	4,7	4,7	33,9
C26	1,3	28,7	3,9	0,5	0,2	0,3	2,6	5,6	6,7	4,9	3,6	48,9
H27	2,6	28,5	2,6	-0,1	0,0	0,1	1,0	1,1	3,4	1,8	2,4	42,4
H28	1,0	30,5	4,1	0,0	-0,1	0,0	0,9	1,0	4,1	2,0	3,2	41,3

Tabela 46 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobalto(III) tris(glicinato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
1,33	3,38	0,18	110,77	3,64	130,84	155,0	132,20	38,37

Tabela 47 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobalto(III) tris(glicinato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,35	1,41	1,47	1,41	81,64	0,001	1665,67

Tabela 48 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(beta-alaninato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
Cu1	7,2	-1,2	6,4	0	0	0	5,4	8,8	14,8	9,7	8,2	87,9
C2	5,8	0,8	1,4	0,3	0,3	0,3	2,0	5,6	7,6	5,1	5,0	34,4
C3	7,3	3,2	1,9	0,1	0,5	0,5	4,6	6,3	9,1	6,7	3,9	59,4
C4	7,3	4,1	4,5	0,1	0,0	0,5	3,8	6,1	7,3	5,8	3,0	50,2
H5	5,2	4,4	5,0	0,1	0,0	-0,1	1,2	1,4	4,4	2,3	3,0	48,7
H6	8,1	3,0	7,9	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	24,3
H7	10,2	1,9	6,0	0,0	-0,1	0,0	0,3	0,3	1,8	0,8	1,4	24,5
H8	6,4	4,7	1,1	0,0	-0,1	0,1	1,0	1,0	4,2	2,1	3,2	42,5
H9	9,5	2,7	1,4	-0,1	0,0	0,0	1,6	1,6	5,1	2,8	3,5	51,7
H10	8,0	5,9	4,7	-0,1	-0,1	0,0	1,1	1,4	5,0	2,5	3,8	46,6
N11	8,6	2,3	6,3	0,2	0,0	0,3	4,3	7,2	14,1	8,5	8,7	88,3
O12	5,9	-1,0	3,0	0,3	0,7	0,1	5,0	5,9	16,5	9,1	11,0	118,6
O13	4,6	0,6	-0,6	0,8	0,1	1,3	5,7	5,9	16,2	9,3	10,3	141,6
N14	5,9	-4,7	6,5	-0,2	0,0	-0,3	4,3	7,2	14,1	8,5	8,7	88,2
O15	8,6	-1,4	9,8	-0,3	-0,7	-0,1	5,0	5,9	16,4	9,1	10,9	118,7
C16	7,2	-6,4	8,2	-0,1	0,0	-0,5	3,8	6,2	7,3	5,7	3,0	50,1
H17	6,4	-5,3	4,9	0,0	0	0,0	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	24,4
H18	4,2	-4,3	6,7	0,0	0,0	0,1	0,3	0,3	1,8	0,8	1,4	24,5
C19	8,7	-3,2	11,4	-0,3	-0,3	-0,3	1,9	5,8	7,5	5,1	5,0	34,5
C20	7,2	-5,5	10,9	-0,1	-0,5	-0,5	4,6	6,4	9,1	6,7	4,0	59,4
H21	9,2	-6,8	7,7	-0,1	0,0	0,1	1,2	1,4	4,4	2,3	3,0	48,7
H22	6,5	-8,3	8,1	0,1	0,1	0,0	1,1	1,4	5,0	2,5	3,8	46,5
O23	9,9	-3,0	13,4	-0,8	-0,1	-1,3	5,7	5,9	16,2	9,3	10,4	141,6
H24	8,1	-7,0	11,7	0,0	0,1	-0,1	1,0	1,0	4,2	2,1	3,2	42,5
H25	5,0	-5,0	11,4	0,1	0,0	0,0	1,6	1,6	5,1	2,8	3,5	51,7

Tabela 49 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(beta-alaninato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
-0,10	0,0	-0,02	0,10	89,52	119,60	154,4	121,18	56,28

Tabela 50 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(beta-alaninato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,31	1,40	1,50	1,40	80,45	0,001	1549,73

Tabela 51 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(glicinato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
O1	-5,0	2,5	10,0	-1,1	0,7	-0,6	5,7	6,0	15,5	9,1	9,7	141,2
Cu2	-10,7	5,1	5,9	0,0	0,0	-0,1	6,0	6,6	14,5	9,0	8,2	88,3
O3	-8,0	2,9	7,0	-0,1	0,8	0,6	5,3	7,2	13,9	8,8	7,9	120,9
O4	-13,6	7,2	4,9	-0,1	-0,9	-0,4	5,4	7,2	13,9	8,9	7,8	121,0
O5	-17,3	7,0	3,0	1,3	-0,5	0,4	5,7	5,9	15,4	9,0	9,6	141,0
N6	-9,6	7,4	8,6	-0,1	0,4	0,0	4,0	7,3	12,0	7,8	7,0	87,1
N7	-11,9	2,8	3,2	0,2	-0,3	-0,1	4,1	7,3	12,2	7,9	7,1	87,3
C8	-6,8	3,6	9,1	-0,3	0,4	0,1	2,1	4,9	7,2	4,7	4,4	34,1
C9	-7,9	6,0	10,3	-0,3	0,5	0,1	2,8	5,2	6,2	4,7	3,0	49,5
C10	-15,2	6,1	3,5	0,3	-0,4	-0,1	2,1	4,9	7,1	4,7	4,3	34,0
C11	-14,4	3,6	2,4	0,3	-0,5	-0,2	2,8	5,2	6,4	4,8	3,1	49,7
H12	-12,2	1,2	4,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,4	1,9	0,9	1,5	25,3
H13	-11,0	2,6	2,1	-0,1	0,0	0,0	0,2	0,3	1,6	0,7	1,3	21,6
H14	-8,8	5,5	11,8	0,1	0,0	-0,1	1,0	1,1	3,6	1,9	2,6	41,8
H15	-6,5	7,0	10,9	-0,1	-0,1	0,0	1,0	1,0	4,0	2,0	2,9	41,6
H16	-8,7	8,6	7,9	0,0	-0,1	0,0	0,3	0,4	1,8	0,8	1,5	24,4
H17	-10,8	8,1	9,4	0,0	-0,1	0,0	0,3	0,3	1,7	0,8	1,4	23,2
H18	-15,7	2,3	2,8	0,1	0,1	0,0	1,0	1,0	3,7	1,9	2,7	41,5
H19	-14,4	3,7	0,5	0,0	0,0	0,2	1,0	1,1	3,9	2,0	2,9	41,7

Tabela 52 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(glicinato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
0,13	0,10	-0,28	0,32	61,28	85,28	124,90	90,50	55,64

Tabela 53 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(glicinato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,30	1,37	1,51	1,39	76,65	- 0,01	1215,45

Tabela 54 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(glicinato) monohidratado.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
Cu1	4,0	12,5	16,3	0,3	-0,4	0,1	6,2	7,2	14,4	9,2	7,8	75,0
O2	1,9	14,3	18,8	0,8	-0,3	0,4	4,9	6,5	13,7	8,4	8,1	115,5
O3	1,7	13,0	13,5	0,8	-0,4	-0,3	5,0	6,6	13,6	8,4	7,9	116,9
O4	1,3	12,5	9,4	0,7	-0,1	1,3	5,9	6,2	16,2	9,4	10,2	143,4
O5	1,8	8,8	17,4	-0,7	0,0	0,4	5,2	5,6	9,3	6,7	3,9	129,5
H6	0,3	8,8	16,8	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,9	0,4	0,8	15,8
H7	1,7	8,6	19,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	1,1	0,5	0,9	17,2
N8	6,2	10,9	13,8	0,2	-0,1	0,1	4,1	7,4	12,6	8,0	7,4	86,2
H9	7,6	11,8	13,6	0,0	-0,1	0,0	0,3	0,4	1,9	0,8	1,6	24,8
H10	6,6	9,3	14,3	0,0	0,0	-0,1	0,3	0,4	1,9	0,9	1,5	25,0
O11	1,7	15,5	22,7	0,7	-0,7	-1,2	5,9	6,3	16,3	9,5	10,2	143,8
N12	6,3	11,9	19,2	0,2	-0,1	-0,1	4,0	7,5	12,4	8,0	7,3	86,3
H13	6,6	10,3	19,5	0,0	0,1	0,0	0,3	0,4	1,9	0,9	1,5	25,0
H14	7,8	12,6	19,0	-0,1	0,0	0,0	0,3	0,4	1,9	0,9	1,6	24,8
C15	2,8	14,4	20,9	0,4	-0,3	-0,2	2,2	5,1	7,1	4,8	4,3	34,3
C16	2,5	12,2	11,4	0,4	-0,2	0,2	2,2	5,0	7,2	4,8	4,3	34,6
C17	5,2	13,0	21,5	0,5	-0,3	-0,1	2,8	5,2	6,4	4,8	3,1	49,4
H18	6,4	14,2	22,3	-0,1	-0,1	-0,1	1,0	1,0	3,9	2,0	2,9	41,5
H19	4,1	11,7	22,7	0,0	0,1	-0,1	1,0	1,1	3,8	2,0	2,7	42,3
C20	4,9	10,7	11,3	0,6	-0,3	0,2	2,8	5,3	6,3	4,8	3,1	49,9
H21	4,6	9,0	10,9	0,0	0,2	0,0	1,0	1,0	3,7	1,9	2,7	41,9
H22	6,0	11,4	10,0	-0,1	0,0	0,1	1,0	1,0	3,9	2,0	2,9	41,7

Tabela 55 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(glicinato) monohidratado.

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
4,52	-3,18	0,86	5,59	71,22	94,14	132,39	99,25	53,53

Tabela 56 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(glicinato) monohidratado.

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,30	1,40	1,49	1,40	74,88	-0,01	1364,87

Tabela 57 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades (α_{xx} , α_{yy} , α_{zz} , α_{Iso} e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo cobre(II) bis(beta-alanato) dihidratado.

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
Cu1	7,2	-1,2	6,4	-0,1	0,0	0,0	7,4	8,3	13,1	9,6	5,3	65,7
C2	5,8	0,8	1,4	0,3	0,3	0,3	2,0	5,5	7,3	4,9	4,7	34,6
C3	7,3	3,2	1,9	0,1	0,6	0,5	4,6	6,2	8,8	6,6	3,7	59,3
C4	7,3	4,1	4,5	0,1	0,0	0,5	4,0	5,9	6,9	5,6	2,5	49,7
H5	5,2	4,4	5,0	0,1	0,0	0,0	1,2	1,8	4,1	2,4	2,6	47,1
H6	8,1	3,0	8,0	0,0	0,1	0,0	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	24,5
H7	10,2	1,9	6,0	-0,1	0,0	0,0	0,3	0,4	1,8	0,8	1,5	25,6
H8	2,5	-0,2	9,0	0,0	-0,1	0,0	0,1	0,2	1,1	0,5	0,9	17,3
H9	1,8	0,7	6,6	0,0	0,0	-0,1	0,2	0,2	1,2	0,5	1,0	18,5
H10	6,4	4,7	1,1	0,0	-0,1	0,1	1,0	1,0	4,3	2,1	3,2	42,8
H11	9,5	2,7	1,4	-0,1	0,0	0,0	1,6	1,7	5,3	2,9	3,6	53,3
H12	8,0	5,9	4,7	-0,1	-0,1	0,0	1,1	1,4	5,2	2,6	3,9	47,1
N13	8,6	2,3	6,3	0,2	-0,1	0,3	4,3	7,2	13,0	8,1	7,7	85,3
O14	5,9	-1,0	3,0	0,3	0,7	0,1	4,8	5,8	15,5	8,7	10,2	116,1
O15	4,6	0,6	-0,6	0,8	0,1	1,3	5,7	6,0	16,1	9,3	10,2	142,6
O16	3,0	0,8	7,9	-0,6	-0,4	0,0	5,5	6,3	9,8	7,2	4,0	134,3
N17	5,9	-4,7	6,5	-0,2	0,1	-0,3	4,3	7,2	13,0	8,2	7,7	85,3
O18	8,6	-1,4	9,8	-0,3	-0,7	-0,1	4,8	5,8	15,4	8,7	10,2	116,2
O19	11,5	-3,1	4,9	0,6	0,4	0,0	5,4	6,3	9,7	7,1	4,0	134,3
C20	7,2	-6,4	8,2	-0,1	0,0	-0,5	4,0	5,9	6,8	5,6	2,5	49,7
H21	6,4	-5,3	4,9	0,0	0,0	-0,1	0,3	0,4	1,7	0,8	1,4	24,5
H22	4,2	-4,2	6,7	0,0	0,1	0,0	0,3	0,4	1,8	0,8	1,5	25,6
C23	8,7	-3,1	11,4	-0,4	-0,3	-0,3	1,9	5,6	7,3	4,9	4,7	34,5
H24	11,9	-2,1	3,8	0,0	0,0	-0,01	0,1	0,2	1,1	0,5	1,0	17,3
H25	12,7	-3,0	6,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	1,2	0,5	1,0	18,5
C26	7,2	-5,5	10,9	-0,1	-0,6	-0,5	4,6	6,2	8,8	6,5	3,7	59,3
H27	9,2	-6,8	7,7	-0,1	0,0	0,0	1,3	1,8	4,1	2,4	2,6	47,1
H28	6,5	-8,3	8,1	0,1	0,1	0,0	1,1	1,4	5,2	2,6	3,9	47,1
O29	9,9	-3,0	13,4	-0,8	-0,1	-1,3	5,7	6,0	16,1	9,3	10,2	142,6
H30	8,1	-7,0	11,7	0,0	0,1	-0,1	1,0	1,0	4,3	2,1	3,5	42,8
H31	5,0	-5,0	11,4	0,1	0,0	0,0	1,6	1,7	5,3	2,9	3,6	53,3

Tabela 58 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo cobre(II) bis(beta-alanato) dihidratado.

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
0,12	0,00	0,015	0,12	111,94	130,58	163,99	135,50	45,68

Tabela 59 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo cobre(II) bis(beta-alanato) dihidratado.

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,32	1,37	1,45	1,38	74,94	0,001	1861,94

Tabela 60 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo níquel(II) bis(glicinato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
Ni1	0	0	0	-0,1	0,0	0,0	4,6	7,3	22,1	11,4	16,3	100,2
O2	0,1	-3,4	-1,9	1,0	0,2	0,2	5,1	7,3	14,5	9,0	8,5	123,6
O3	2,7	-6,3	-3,4	-0,4	1,2	0,8	5,6	6,1	16,5	9,4	10,7	141,7
N4	3,9	-0,5	-0,2	0,1	0,3	0,0	5,0	8,6	14,9	9,5	8,7	95,3
C5	2,2	-4,4	-2,1	0,2	0,4	0,3	2,1	5,1	8,4	5,2	5,4	34,4
C6	4,4	-3,2	-0,6	0,4	0,5	0,3	3,4	6,1	8,1	5,9	4,1	52,2
H7	4,6	-4,2	1,1	0,0	0,0	-0,1	1,1	1,2	4,0	2,1	2,8	44,2
H8	6,1	-3,6	-1,5	-0,1	0,0	0,0	1,1	1,1	4,4	2,2	3,3	43,3
H9	4,6	0,0	1,4	0,0	0,0	0,1	0,4	0,5	2,1	1,0	1,7	26,4
H10	4,5	0,4	-1,7	0,0	0,01	0,0	0,4	0,5	2,0	1,0	1,6	26,4
O11	-0,1	3,4	1,9	-1,0	-0,2	-0,2	5,1	7,3	14,4	8,9	8,5	123,6
N12	-3,9	0,5	0,2	-0,2	-0,3	0,0	5,0	8,6	14,8	9,5	8,6	95,3
C13	-2,2	4,4	2,1	-0,3	-0,4	-0,3	2,1	5,2	8,3	5,2	5,4	34,4
C14	-4,4	3,2	0,6	-0,4	-0,5	-0,3	3,5	6,1	8,2	5,9	4,0	52,3
H15	-4,6	0,0	-1,4	0,0	0,0	-0,1	0,4	0,5	2,1	1,0	1,7	26,4
H16	-4,5	-0,4	1,7	0,0	-0,1	0,0	0,4	0,5	2,0	1,0	1,6	26,4
O17	-2,7	6,3	3,4	0,3	-1,2	-0,8	5,6	6,1	16,5	9,4	10,7	141,7
H18	-4,6	4,2	-1,1	0,0	0,0	0,1	1,1	1,2	4,0	2,1	2,8	44,3
H19	-6,1	3,6	1,5	0,1	0,0	-0,1	1,1	1,1	4,4	2,2	3,2	43,2

Tabela 61 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo de níquel(II) bis(glicinato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
-0,10	0,02	0,01	0,10	67,02	92,09	145,95	101,68	69,91

Tabela 62 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo níquel(II) bis(glicinato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,30	1,38	1,56	1,41	82,01	0,002	1275,43

Tabela 63 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo níquel(II) bis(L-alanato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
Ni1	28,1	11,9	4,5	0,0	0,0	0,1	4,7	7,2	22,6	11,5	16,73	99,7
O2	28,9	8,5	6,1	0,8	0,2	-0,6	5,0	7,2	14,8	9,0	8,9	122,7
O3	31,9	5,7	6,6	-0,6	1,2	-0,6	5,5	5,9	15,7	9,0	10,0	139,6
O4	27,3	15,3	2,9	-0,9	-0,3	0,4	5,0	7,2	15,0	9,1	9,1	122,6
O5	24,2	18,1	2,1	0,6	-1,3	0,6	5,7	5,9	16,2	9,3	10,4	140,8
N6	31,8	11,6	3,4	0,2	0,2	0,0	3,3	6,6	15,5	8,5	11,0	86,3
H7	32,8	12,1	4,6	0,0	-0,1	0,0	0,3	0,3	1,6	0,7	1,3	23,8
H8	32,1	12,0	2,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	1,4	0,6	1,1	20,5
N9	24,3	12,2	5,6	-0,2	-0,3	0,2	4,3	7,3	15,6	9,0	10,1	91,3
H10	23,3	10,9	4,9	0,0	0,1	0,0	0,3	0,4	1,9	0,9	1,5	25,0
H11	24,1	11,9	7,2	0,0	0,0	-0,1	0,3	0,4	1,8	0,8	1,4	24,8
C12	31,0	7,6	5,6	0,1	0,4	-0,4	2,0	5,4	8,2	5,2	5,3	34,2
C13	32,5	8,8	3,4	0,3	0,5	-0,5	3,3	7,3	9,5	6,7	5,4	44,3
H14	31,8	8,1	1,8	0,1	0,0	0,1	1,1	1,2	3,6	2,0	2,4	43,4
C15	35,3	8,4	3,5	0,1	-0,1	0,0	3,3	3,3	8,6	5,1	5,3	57,1
H16	36,1	9,3	2,1	-0,1	-0,1	0,1	1,2	1,3	4,5	2,3	3,2	46,2
H17	35,6	6,6	3,2	0,0	0,1	0,0	0,9	1,1	4,0	2,0	2,9	42,2
H18	36,0	8,9	5,1	-0,1	-0,1	-0,2	1,0	1,3	3,9	2,1	2,7	45,1
C19	25,0	16,1	3,1	-0,2	-0,4	0,3	2,1	5,45	8,2	5,3	5,3	34,2
C20	23,2	14,6	4,7	-0,3	-0,5	0,4	4,0	7,6	9,0	6,9	4,5	44,8
H21	21,7	14,2	3,6	0,1	0,0	0,1	1,0	1,2	3,8	2,0	2,7	42,3
C22	22,2	16,1	6,9	0,0	0,1	0,0	3,3	3,3	8,1	4,9	4,8	57,6
H23	20,9	15,1	7,9	0,1	0,1	-0,1	1,2	1,3	4,5	2,3	3,3	46,0
H24	21,3	17,7	6,3	0,1	-0,1	0,0	0,9	1,0	3,8	1,9	2,8	41,7
H25	23,6	16,6	8,0	-0,1	0,0	-0,1	1,1	1,3	3,7	2,0	2,5	45,5

Tabela 64 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo níquel(II) bis(L-alanato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
-0,12	-0,22	0,05	0,25	81,05	108,69	167,67	119,14	73,29

Tabela 65 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo níquel(II) bis(L-alanato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,29	1,38	1,54	1,40	80,54	0,001	1521,85

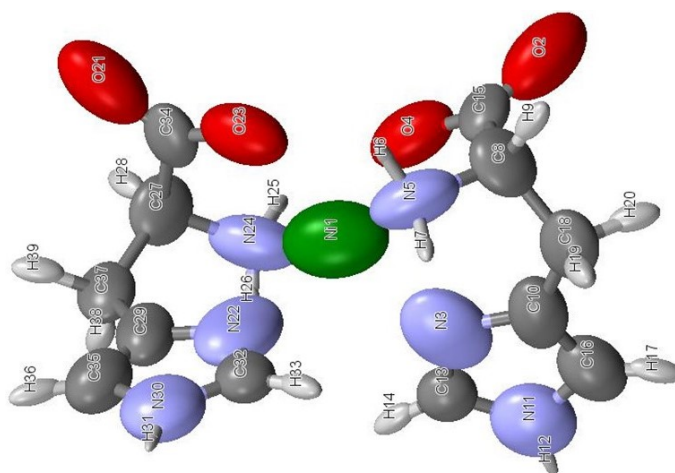


Figura 50 – Tensores de polarizabilidade do complexo de aminoácido níquel(II) nis(histidinato) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pVDZ.

Tabela 66 – Coordenadas atômicas (x, y e z), momentos dipolares atômicos ($\vec{\mu}_x, \vec{\mu}_y$ e $\vec{\mu}_z$), tensores de polarizabilidades ($\alpha_{xx}, \alpha_{yy}, \alpha_{zz}, \alpha_{Iso}$ e $\Delta\alpha$ e volume atômico (V) do complexo níquel(II) bis(histidinato).

Atom	x	y	z	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{Iso}	$\Delta\alpha$	$V (\text{\AA}^3)$
N1	-2,1	11,7	0	0,3	0,3	0,0	9,5	15,1	49,1	24,5	37,2	63,7
O2	-1,9	4,9	3,5	0,1	1,3	-0,8	6,3	6,7	23,8	12,3	17,2	150,0
N3	0,9	12,2	2,4	0,5	0,1	0,8	3,6	10,9	24,6	13,0	18,5	92,2
O4	-3,2	8,7	2,2	0,7	-0,4	-0,3	3,5	7,5	20,8	10,6	15,7	112,9
N5	0,0	8,8	-1,7	0,1	-0,2	-0,3	3,5	11,5	20,3	11,8	14,5	88,3
H6	-0,9	8,1	-3,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,4	2,8	1,1	2,4	25,7
H7	1,5	9,5	-2,3	-0,1	-0,0	0,0	0,4	0,5	4,2	1,7	3,7	29,5
C8	0,5	7,0	0,3	0,6	0,1	-0,4	4,1	11,0	13,7	9,6	8,6	45,6
H9	0,8	5,4	-0,3	-0,1	0,2	0,1	0,7	1,0	4,9	2,2	4,1	41,1
C10	2,6	10,2	3,2	0,0	0,2	0,2	3,3	8,0	16,3	9,2	11,4	63,1
N11	3,0	13,4	5,8	-0,1	0,0	-0,1	5,3	10,7	14,3	10,1	7,8	101,2
H12	3,5	14,3	7,1	0,0	0,0	-0,1	0,3	0,3	3,6	1,4	3,3	23,3
C13	1,3	14,0	4,1	0,1	0,0	0,2	3,9	5,6	7,4	5,6	3,0	64,2
H14	0,4	15,5	4,1	0,1	-0,1	0,0	0,9	1,0	4,3	2,0	3,4	43,8
C15	-1,7	6,8	2,1	0,3	0,2	-0,4	2,0	7,0	12,3	7,1	8,9	37,1
C16	3,85	11,0	5,3	0,0	0,3	0,2	5,7	6,5	13,0	8,4	7,0	78,9
H17	5,0	10,1	6,2	-0,1	0,1	-0,1	0,9	1,1	5,8	2,6	4,8	43,1
C18	2,9	7,8	1,7	0,2	0,2	0,1	2,2	7,1	16,0	8,4	12,1	53,9
H19	4,2	7,9	0,7	-0,2	0,0	0,2	0,8	1,1	5,6	2,5	4,6	43,7
H20	3,3	6,4	3,1	0,0	0,1	-0,1	0,9	1,1	5,1	2,4	4,1	47,3
O21	-8,9	11,9	-3,5	1,3	0,1	0,8	6,3	6,7	23,8	12,3	17,2	149,9
N22	-1,7	14,8	-2,4	0,1	0,5	-0,8	3,6	10,9	24,4	12,9	18,3	92,2
O23	-5,1	10,6	-2,2	-0,4	0,7	0,3	3,5	7,5	20,8	10,6	15,8	112,9
N24	-5,0	13,8	1,7	-0,2	0,1	0,3	3,6	11,5	20,3	11,8	14,5	88,3
H25	-5,7	12,9	3,0	0,0	0,0	-0,1	0,3	0,4	2,8	1,1	2,4	25,8
H26	-4,3	15,3	2,3	0,0	-0,1	0,0	0,4	0,5	4,1	1,7	3,7	29,5
C27	-6,9	14,4	-0,3	0,1	0,6	0,4	4,2	11,0	13,5	9,6	8,4	45,5
H28	-8,5	14,6	0,3	0,2	0,0	-0,1	0,7	1,0	4,9	2,2	4,1	41,1
C29	-3,6	16,4	-3,2	0,2	0,0	-0,2	3,3	8,1	16,4	9,2	11,4	63,2
N30	-0,5	16,8	-5,8	0,0	-0,1	0,1	5,3	10,7	14,2	10,1	7,8	101,2
H31	0,5	17,4	-7,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	3,6	1,4	3,3	23,3
C32	0,2	15,1	-4,1	0,0	0,1	-0,2	3,9	5,6	7,4	5,6	3,0	64,2
H33	1,7	14,2	-4,1	-0,1	0,1	0,0	0,9	1,0	4,3	2,0	3,4	43,9
C34	-7,0	12,1	-2,1	0,2	0,3	0,4	2,0	6,9	12,2	7,0	8,8	37,1
C35	-2,8	17,7	-5,3	0,3	0,0	-0,2	5,7	6,5	12,9	8,3	6,9	79,0
H36	-3,8	18,9	-6,2	0,1	-0,1	0,1	0,9	1,1	5,8	2,6	4,8	43,1
C37	-6,0	16,7	-1,7	0,2	0,2	-0,1	2,2	7,2	15,9	8,4	12,0	53,9
H38	-5,9	18,0	-0,7	0,0	-0,2	-0,2	0,8	1,1	5,6	2,5	4,6	43,7
H39	-7,4	17,2	-3,1	0,1	0,0	0,1	0,9	1,1	5,1	2,4	4,1	47,2

Tabela 67 – Momentos dipolares e polarizabilidades do complexo níquel(II) bis(histidinato).

$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
4,40	4,40	0,00	6,22	219,62	242,15	343,98	268,58	114,8

Tabela 68 – Índices de refração, permissividade relativa, carga molecular e volume do complexo níquel(II) bis(histidinato).

n_x	n_y	n_z	n_{isso}	ϵ	$q(A)$	Vol
1,46	1,50	1,67	1,54	113,11	0,003	2434,11

APÊNDICE R – Cálculos de Agregados Finitos - Complexo Cobalto(III) Tris(glicinato)

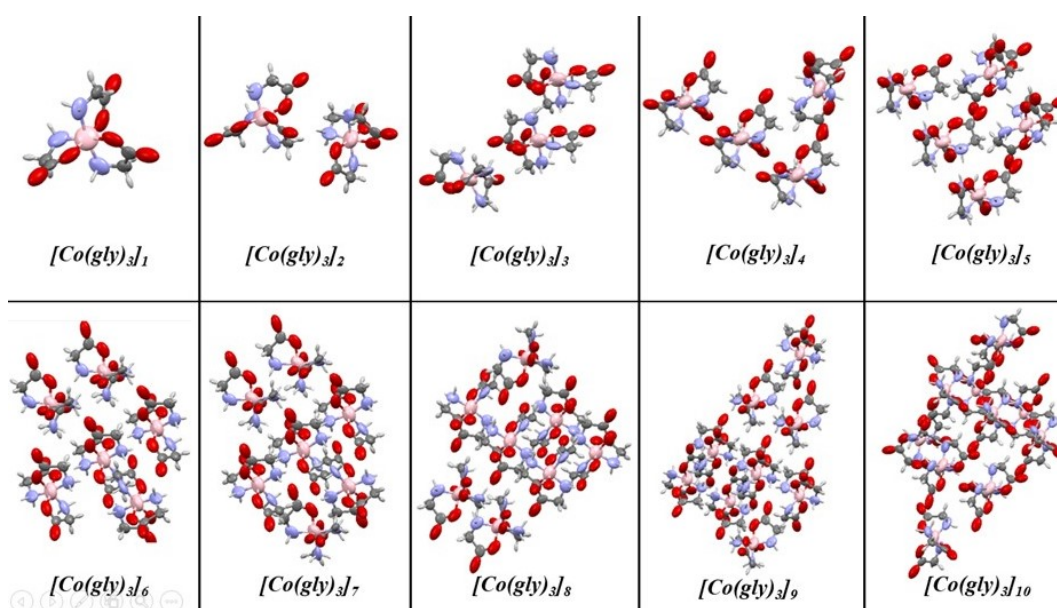


Figura 51 – Tensores de polarizabilidade de agregados finitos, compostos por 1 a 10 complexos, calculados no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.

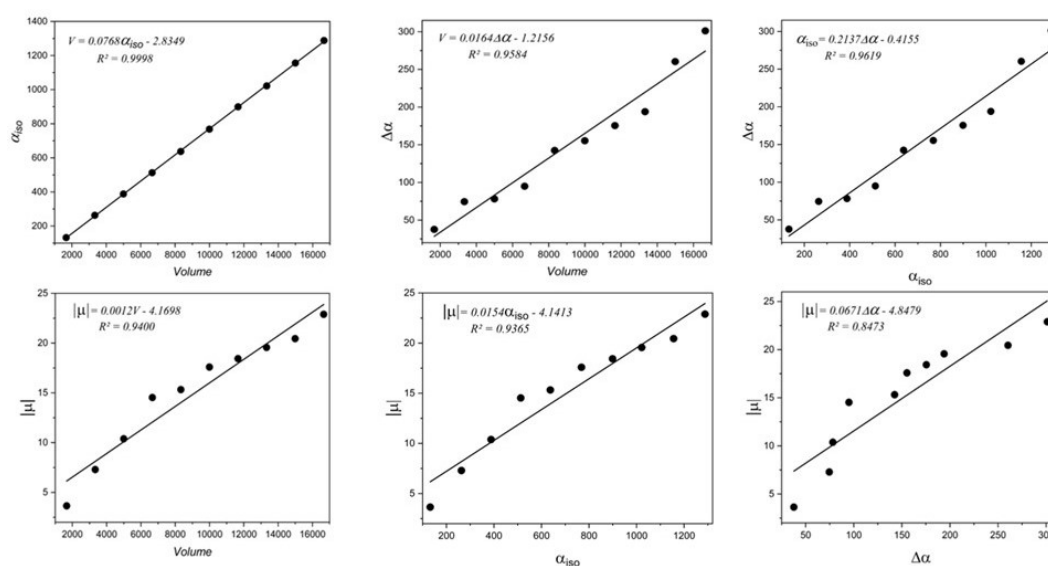


Figura 52 – Regressão linear entre as propriedades à medida que a ordem dos agregados aumenta (de 1 a 10 complexos) no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.

Tabela 69 – Momentos dipolares e polarizabilidades para a molécula central do agregado finito no nível teórico M08-HF/aug-cc-pvdz.

Agregados	$\vec{\mu}_x$	$\vec{\mu}_y$	$\vec{\mu}_z$	$ \vec{\mu} $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
$[Co(gly)_3]_1$	-1,33	3,40	-0,18	3,64	111,65	129,33	154,93	131,97	37,68
$[Co(gly)_3]_2$	-1,61	3,40	-0,16	3,78	109,23	131,81	153,18	131,41	38,07
$[Co(gly)_3]_3$	-1,64	3,40	-0,12	3,75	109,39	131,57	152,20	131,05	37,08
$[Co(gly)_3]_4$	-1,35	3,72	-0,36	3,97	107,66	125,40	160,45	131,17	46,53
$[Co(gly)_3]_5$	-1,35	3,60	0,19	3,83	109,02	125,44	149,78	128,08	35,53
$[Co(gly)_3]_6$	-1,31	3,70	0,21	3,90	108,92	126,24	149,77	128,31	35,51
$[Co(gly)_3]_7$	-1,35	3,74	0,22	3,99	108,13	125,88	151,09	128,37	37,39
$[Co(gly)_3]_8$	-1,27	3,76	0,29	3,98	108,96	124,16	152,11	128,41	37,91
$[Co(gly)_3]_9$	-1,03	4,24	0,27	4,37	103,46	119,37	160,60	127,81	51,08
$[Co(gly)_3]_{10}$	-0,99	4,39	0,34	4,52	101,56	124,11	157,95	127,87	49,15

Anexos

ANEXO A – Distributed functional-group polarizabilities in polypeptides and peptide clusters toward accurate prediction of electro-optical properties of biomacromolecules



Distributed functional-group polarizabilities in polypeptides and peptide clusters toward accurate prediction of electro-optical properties of biomacromolecules

José L. Rodrigues^{1,2} · Raphael F. Ligorio³ · Anna Krawczuk³ · Renata Diniz¹ · Leonardo H. R. Dos Santos¹

Received: 30 November 2022 / Accepted: 10 January 2023 / Published online: 20 January 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Context Aiming at accurately predicting electro-optical properties of biomolecules, this work presents distributed atomic and functional-group polarizability tensors for a series of polypeptides and peptide clusters constructed from glycine and its residuals. By partitioning the electron density using the quantum theory of atoms in molecules, we demonstrated a very good transferability of the group polarizabilities. We were able to identify and extract the most efficient functional groups capable of generating the largest electrical susceptibility in condensed phases. Both the isotropic polarizability and its anisotropy were used to understand the way functional groups act as sources of linear optical responses, how they interact with each other reinforcing the macroscopic optical behavior within the material, and how covalent bonds and non-covalent interactions, such as hydrogen bonds, determine refractive indices and birefringence. Particular attention is devoted to the peptide bonds as they provide links to build biomacromolecules or polymers. An adequate quantum–mechanical treatment of at least the first interaction sphere of a given functional group is required to properly describe the effects of mutual polarization, but we identified optimum cluster size and shape to better estimate polarizabilities and dipole moments of larger molecules or molecular aggregates from the knowledge of the electron density of a central molecule or amino acid residual that is representative of the bulk. The strategy outlined here is a fast yet effective tool for estimating the optical properties of proteins but could eventually find application in the rational design of optical organic materials as well.

Methods Electronic-structure calculations were performed on the Gaussian16 program at the DFT level using the CAMB3LYP functional and the double- ζ quality Dunning basis set aug-cc-pVDZ. Electron density partitioning followed the concepts of the Quantum Theory of Atoms and Molecules (QTAIM) and was performed using the AIMAll program. The locally developed Polaber routine was applied to calculate dipole moment vectors and polarizability tensors. It was amended to include the effects of the local field on a given central molecule by means of a modified Atom-Dipole Interaction Model (ADIM).

Keywords Polarizability · Quantum theory of atoms in molecules · Density functional theory · Peptide · Biomacromolecule

Introduction

Techniques for obtaining electro-optical properties of materials are diverse and can be based on either experimental or theoretical methods [1, 2]. However, if one aims to gain information on the atomic or functional-group source of these properties, i.e., how and how much individual submolecular counterparts contribute to a given optical behavior, a correlation must be identified between the electron-density polarization caused by an externally applied electric field and the nature of both intra and intermolecular bonds in molecular materials [3–5]. Electro-optical properties such as refractive indices, dielectric constants, and susceptibility tensors are ultimate consequences of the anisotropic polarization of the

✉ Leonardo H. R. Dos Santos
leonardohrs@ufmg.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil

² Departamento de Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – Campus Grajaú, Br 226 S/N, Grajaú, MA 65940-000, Brazil

³ Institut für Anorganische Chemie, Universität Göttingen, Tammannstrasse 4, 37077 Göttingen, Germany

molecular electron density [6]. In condensed matter, this not only means mutual polarization of vicinal functional groups within a molecule but also further polarization caused by crystal or liquid environments via the establishment of intermolecular contacts [7]. Experimentalists have for long identified empirically the most prominent functional groups able to maximize a given optical property. Recently, applications of these properties have guided the fabrication of new devices that seek materials with desirable electro-optical behavior [8]. From an atomic or functional-group perspective, this implies understanding and accurately estimating the first-order polarizability tensor. This quantity, seen as the first derivative of the atomic dipole moment with respect to an externally applied field, is the submicroscopic counterpart of the macroscopic optical behavior and can be used to provide the most promising chemical building blocks to imagine and synthesize molecular materials from first principles [9–12].

Because electro-optical devices are typically built upon solid-state materials, the most natural choice for estimating dipole moments and polarizabilities would be using crystalline phases, thus performing calculations under periodic boundary conditions with either more local crystal orbitals or non-localized plane waves. However, the limited amount of electronic correlation one usually introduces, the frequent convergence failures observed for crystal-orbital Bloch-type wavefunctions [13], and the exclusion of localized core-orbital functions when choosing plane waves often hamper accurate predictions of electro-optical properties, at least at the level of atoms and functional groups in molecular crystals. Our research group has developed some strategies to overcome these drawbacks by performing highly correlated calculations in finite molecular aggregates that mimic the crystal environment [14, 15]. The central molecule of such clusters is representative of the periodically homogeneous system provided that a good choice is made regarding the aggregate size and shape. In order to extract atomic dipole moments and polarizability tensors from first-principle calculations of molecules, molecular aggregates, or crystals, a partitioning scheme must be previously selected [16–19]. Given a particular exportability criterion, functional groups become sufficiently transferable among systems and additive to build larger molecules. Among several possibilities, our work is based on the partitioning scheme of the electron density based on the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) [20].

Effects due to intramolecular contacts on the dipole moment and on the polarizability tensor of a given functional group within a condensed phase are usually severe [21]. For this reason, they must be explicitly taken into account on the simulations by means of quantum mechanics. On the other hand, the influence of intermolecular interactions is subtler and may be treated semi-empirically. In fact, for the majority of the molecular crystals, just a few shorter hydrogen bonds exert directional (therefore,

covalent) effects on the electron density of a central molecule within an aggregate [22, 23]. Most intermolecular contacts polarize the electron density only electrostatically. Therefore, some approaches [24–26] based on classical electrostatics have been proposed to estimate the optical behavior of molecular materials from gas-phase calculations in a kind of field perturbed correction according to which the vicinity of a molecule is treated as point dipole, meaning that surrounding molecules are replaced by dipole vectors that can polarize the central one but cannot redistribute their own electron densities as a consequence of their environment. All these methods are based on the fact that the electric field acting on a molecule embedded in a crystal has additive contributions from any applied external field and from the field generated by neighboring dipoles within the crystal lattice, but they vary in accuracy and efficiency. Some of us have recently proposed an alternative to these molecular-dipole interaction models in which functional groups or individual atoms, instead of entire molecules, are replaced by point dipoles [27]. We observed that the accuracy of our functional group or atomic dipole interaction model is higher than that of the more traditional methodology and can sometimes be suitable to estimate dipole moments and polarizabilities of molecules as large as dipeptides.

In this work, dipole moments and distributed polarizability tensors of a diversity of functional groups present in larger polypeptides were calculated and analyzed. Their relative contributions to the electro-optical properties of the entire molecular system were quantified using gas-phase calculations performed on the series of peptides whose composition ranges from one up to five glycine residuals, as well as a few of their aggregates. This sampling covers a variety of chemical connections, from covalent peptide bonds to weak hydrogen interactions. Furthermore, the systems were investigated to understand the ability of our methodology to recover the electro-optical properties of ever-increasing biomolecules. In a long-term view, we expect to use our functional groups to estimate the properties of biomacromolecules such as proteins in a rapid yet accurate manner.

Theoretical methods

Molecules and aggregates

Atomic coordinates of the glycine amino acid and of the associated di to pentapeptides were taken from the Cambridge Structural Database (CSD reference codes: GLYCIN15 [28], GLYGLY22 [29], TGLYCY10 [30], JOHKEY and JOHKIC [31]) and kept frozen during all calculations. Hydrogen-atom positions were normalized to reproduce the average X–H

distances estimated from neutron diffraction experiments [32]. These peptides were chosen to provide a variety of functional groups that enables the understanding of the effects of covalent bonds on the distributed polarizabilities. A systematic construction of molecular clusters with increasing size was performed in order to rationalize the effect of intermolecular contacts. The aggregates were assembled by successively adding molecules around a central glycine, thus forming clusters with an overall size of up to nine molecules. Peptide calculations considered both the non-zwitterion and zwitterion forms.

Electron density calculations

Electronic structure calculations were performed at the DFT correlation level (CAM-B3LYP functional) using the Gaussian 16 program [33]. Dunning-type basis sets of double- ζ quality, including polarization and diffuse functions (aug-cc-pVDZ), were employed because our previous studies showed excellent agreement with CCSD references [15, 27]. Molecular and aggregate electron densities were partitioned by means of QTAIM using the AIMAll software [34].

Dipole moment and polarizability calculations

PolaBer was used to calculate the polarizability tensors of atoms and functional groups [35]. Our approach is based on the determination of the dipole moment vector of an atomic basin Ω as the sum of an electron-density polarization $\mu_p(\Omega)$ term and a charge translation contribution $\mu_c(\Omega)$:

$$\mu(\Omega) = \mu_p(\Omega) + \mu_c(\Omega) \quad (1)$$

$$\mu(\Omega) = - \int_{\Omega} [r - R_{\Omega}] \rho(r) dr + [R_{\Omega} - R_0] q(\Omega) \quad (2)$$

where $q(\Omega)$ is the atomic basin charge, R_{Ω} is the vector position of Ω according to an arbitrary coordinate system, and R_0 is the origin of such framework [36]. We notice the similarity of this approach to the one proposed some time ago by Jellinek and co-workers [37–39] who used the Voronoi cell of an atom to define its frontiers. To become origin independent, however, the charge translation term must be expressed as a function of translational charges which make the atomic dipole moments transferable from one system to another:

$$\mu_c(\Omega) = \sum_{\Lambda} q(\Omega|\Lambda) [R_{\text{BCP}} - R_{\Omega}] \quad (3)$$

$q(\Omega|\Lambda)$ is the charge induced in the atom Ω by its bond to the atom Λ , R_{BCP} is the position of the bond critical bonding point (BCP) connecting the Ω and Λ nuclei, measured from the arbitrary origin R_0 , and the summation is done over all basins Λ that are linked to Ω .

Polarizability tensor components can be obtained through the numerical derivative of the dipole moment with respect to an externally applied electric field, provided that the perturbation caused by the field on the electron density is small enough to guarantee a linear response. The $\alpha_{ij}(\Omega)$ component of the polarizability tensor can be expressed as

$$\alpha_{ij}(\Omega) = \lim_{F_j^{\text{ext}} \rightarrow 0} \frac{\mu_i^{F_j^{\text{ext}}}(\Omega) - \mu_i^0(\Omega)}{F_j^{\text{ext}}} \quad (4)$$

where $\mu_i^{F_j^{\text{ext}}}(\Omega)$ is the dipole component along the i direction calculated applying the uniform and static field F_j^{ext} along direction j . For each system, calculations were performed at the ground electronic state and on six additional states generated by the application of the field along each positive and negative direction of a Cartesian coordinate system. Tensor components calculated using fields applied along opposite directions were averaged [40].

Atomic polarizability tensors can be visualized as ellipsoids in the same space as the molecules assuming that $1 \text{ \AA}^3$ (the unit of polarizability tensor components) is equivalent to $1 \text{ \AA}$. A scaling factor of $0.2 \text{ \AA}^{-2}$ is used throughout to reduce ellipsoid sizes for visualization purposes. Here, results are expressed in atomic units of volume, a.u. Polarizability tensor diagonalization defines eigenvalues according to which ellipsoid axes are proportional. All polypeptides and clusters possess C_1 symmetry. Therefore, polarizability tensors show six independent components. We often report the components (α_{11} , α_{22} , and α_{33}) of the diagonalized tensor. The isotropic polarizability is defined by

$$\alpha_{\text{iso}} = \frac{1}{3} (\alpha_{11} + \alpha_{22} + \alpha_{33}) \quad (5)$$

and its anisotropy is measured by the equation [38]:

$$\Delta\alpha = \left\{ \frac{1}{2} [3\text{Tr}(\alpha^2) - (\text{Tr}\alpha)^2] \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

For details on the structure, distributed polarizabilities, dipole moments, and electrostatic potentials of peptides in both neutral and zwitterionic forms, see Tables S1 to S51 and Figures S1 to S15.

Functional-group and atomic partitioning in glycine aggregates

In our alternative implementation of the molecular-dipole interaction model [27], each functional group or atomic basin has an additive contribution from the externally applied field and from the field generated by the set of dipoles from each basin in the crystalline network. Our partitioning assembles molecules and aggregates from either

the following functional groups $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_3^+$, $-\text{COOH}$, $-\text{COO}^-$, and $-\text{CONH}-$ or from their corresponding atomic polarizabilities. To calculate the field strength felt by a particular basin, we use the equation:

$$F_i^\Theta = F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Theta \neq \Pi} \sum_j T_{ij}^{\Theta\Pi} \mu_j^\Theta \quad (7)$$

where $T_{ij}^{\Theta\Pi}$ is the ij component of the dipole field tensor between the basins Ω and Λ , which assumes the form:

$$T_{ij}^{\Omega\Lambda} = -\frac{3}{r_{\Omega\Lambda}^5} \begin{pmatrix} x_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & z_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} \end{pmatrix} \quad (8)$$

$x_{\Omega\Lambda} = (x_\Omega - x_\Lambda)$ is the difference in the Cartesian x coordinate between the basins Ω and Λ . $r_{\Omega\Lambda}$ is the corresponding inter-group or interatomic distance. From the total electric field and the original polarizability tensors, we can recalculate dipole moments in the form:

$$\mu_j^{F_i}(\Omega) = \mu_j^0 + \alpha_{ij}(\Omega)(F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Omega \neq \Lambda} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Omega) \quad (9)$$

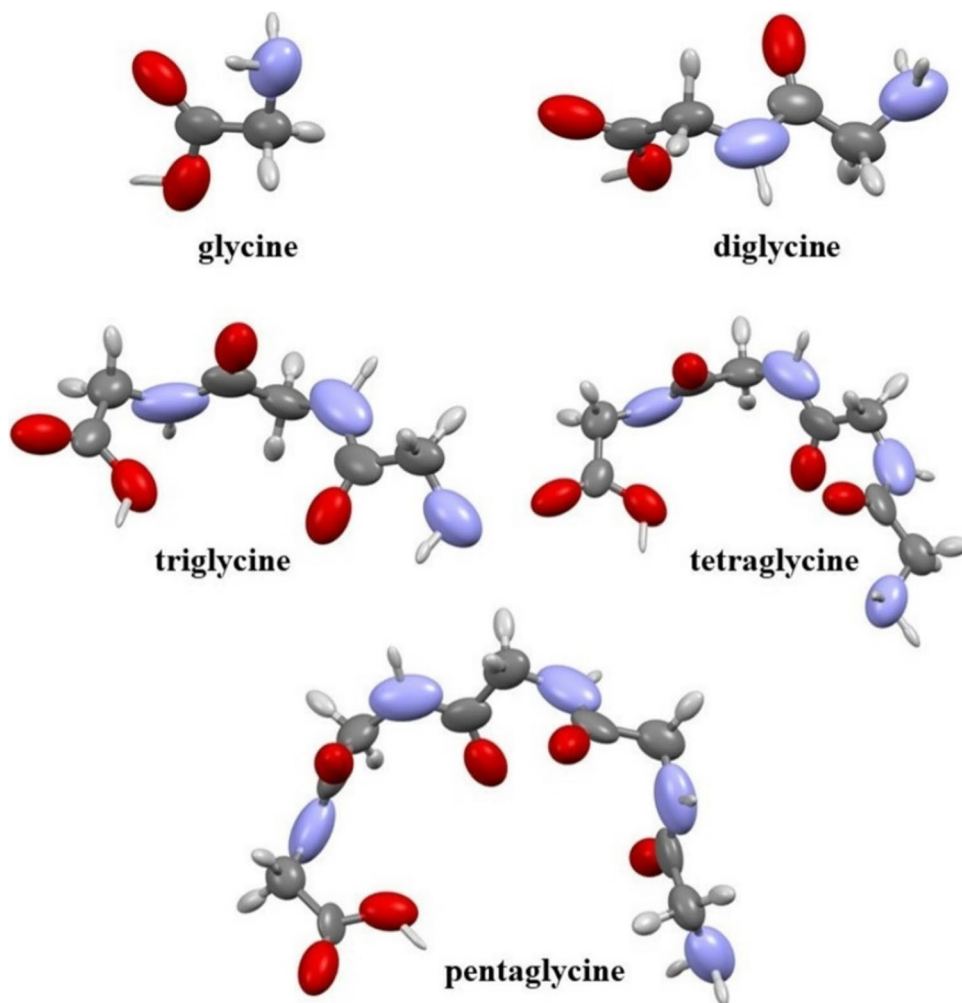
For details on distributed polarizabilities and dipole moments of glycine aggregates, see Tables S52 and S53.

Results and discussion

Atomic and functional-group polarizabilities in non-zwitterionic polypeptides

One of the aims of our work is to understand the contribution of individual atomic or functional-group polarizabilities on the optical properties of the entire polypeptide. For this purpose, not only the isotropic polarizabilities are relevant, but also their anisotropy as it may inform on privileged directions in the structure characterized by particularly large optical behavior [41]. Figure 1 shows the atomic polarizability tensors for the five studied peptides.

Fig. 1 Atomic polarizability ellipsoids calculated at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory for polypeptides assembled from non-zwitterionic glycine residues



Most ellipsoids are elongated and oriented along the axes of the covalent bonds that extend the peptide chains. In carboxylic, amino, and peptide (amide) groups, the tensors of oxygen and nitrogen atoms are highly anisotropic and stretched along the C–O and C–N bonds as a consequence of the electron-density polarization of these groups caused by a large electronegativity difference among their atoms. The isotropic polarizability of nitrogen is generally larger than that of oxygen because the former has a less contracted, therefore, more polarizable, electron density. Polarizability is also sensitive to the chain length and to the number of functional groups directly bonded to a given atom. The carbon atoms in longer peptides tend to show larger polarizability tensors except for a few of those belonging to carboxylic groups, which can be explained by their small volume relative to the attached oxygen atoms. The tensors of carbon atoms are generally not the most anisotropic ones, but the anisotropy usually increases by the addition of monomeric units along the peptide chain. Additionally, the ellipsoids tend to be very elongated along C=O bonds. This is in accordance with the fact that these bonds are highly polarizable as a result of their π -bond character which induces some softness to the contact. Most of the oxygen polarizability tensors can be considered symmetrical about the C–O bond axis unless it is involved in (intramolecular) hydrogen bonds. In such situations, it is slightly rotated towards the hydrogen bond direction. This already highlights the prominence of non-covalent interactions on determining the optical properties of such species [27]. Carbon atoms involved in the peptide bonds of the polypeptide series show a systematic increase in isotropic value by adding glycine residues. However, the tensors are very sensitive to polarization from the entire intramolecular neighborhood and not just to the groups directly attached to it. Finally, hydrogen atoms have the smallest polarizabilities in all compounds because of their low electron population.

The –CONH– functional group, responsible for linking the peptide residuals, with a rigid planar structure that results from resonance stabilization, shows particularly large and exportable polarizability (see Table 1). The electron delocalization enhances electro-optical properties and makes this group an interesting candidate to be included in a material for fine-tuning its optical behavior. The overall structure of a polypeptide can be seen as a series of successive amide groups separated by a variety of amino acid residuals. Therefore, it is of relevance to quantify the influence of the –CONH– functional group on the polarizability of the whole molecules.

Figure 2 shows how individual tensor components, and the overall ellipsoid size and shape, change when going from glycine to pentaglycine, the largest polypeptide considered. Both isotropic polarizability and its anisotropy roughly double from glycine to diglycine. The increment

Table 1 Isotropic and anisotropic polarizability (in a.u.) of the most important functional groups that form the polypeptides

Group	–COOH	–CONH–	–CH ₂ –	–NH ₂
Glycine				
α_{iso}	21.0	-	10.2	11.4
$\Delta\alpha$	20.5	-	9.2	10.5
Diglycine				
α_{iso}	20.7	24.4	10.2	11.9
$\Delta\alpha$	20.9	27.7	10.0	11.8
Triglycine				
α_{iso}	20.3	24.4	10.2	11.9
$\Delta\alpha$	20.6	27.8	10.3	12.0
Tetraglycine				
α_{iso}	20.4	24.3	10.3	12.0
$\Delta\alpha$	20.5	27.5	10.5	11.6
Pentaglycine				
α_{iso}	20.3	24.2	10.4	12.3
$\Delta\alpha$	20.5	27.3	10.4	12.1

from diglycine to triglycine is smaller, close to 40% for both α_{iso} and $\Delta\alpha$. When going from triglycine to tetraglycine, the isotropic polarizability increases by around 30%, while the increment in anisotropy is much smaller, roughly 12%. Pentaglycine shows an isotropic value almost 25% larger than the one observed for tetraglycine, but their anisotropy is practically the same with a difference of less than 2%. These results indicate that a single glycine residual is responsible for adding approximately 40 a.u. on the isotropic polarizability of the peptide chain. This value could be safely exported to quickly estimate α_{iso} for larger glycine chains with percentual errors in the range of 5–10%, at least for moderate-size polypeptides. However, for more accurate predictions, the systematic decrement on α_{iso} observed for a

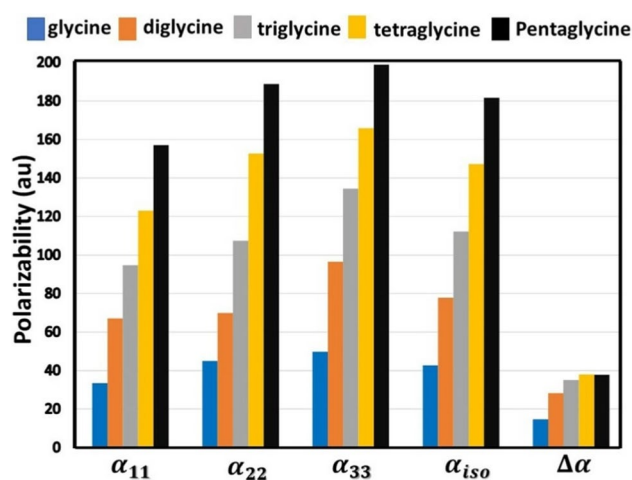


Fig. 2 Diagonalized molecular polarizability tensor components for the polypeptides

single residue should be considered. As we have shown in previous work [22], this occurs because of a volume restriction imposed on the residues present in the molecule as opposed to the free volume of a single glycine in the gas phase. The covalent neighborhood limits the space occupied by the partitioned density of an inner residue in the larger molecules, limiting its polarization in space. On the other hand, molecular anisotropy tends to converge to an asymptotic value. This is caused by the molecular bending experienced by the polypeptides as the chain length increases, an ultimate consequence of the formation of long-range non-covalent interactions. As for the individual tensor components, they monotonically increase from glycine to pentaglycine.

Figure 3 indicates how the addition of neighboring glycine residues increases the polarizability of the central one ($-\text{HNCH}_2\text{CO}-$) in the considered polypeptides. For the peptides built from an even number of glycine residuals (diglycine and tetraglycine), we report polarizability data as the average of the two central groups. In general, an increase in the group polarizability is observed when the peptide bonds add residuals along the chain and causes modification on the molecular conformation, but the increment depends on the size of the covalent chain. The $-\text{HNCH}_2\text{CO}-$ tensors in glycine and diglycine are similar in size, showing an isotropic polarizability of 33 a.u., but more different in shape. The former is less anisotropic than the latter by more than 20%. However, the isotropic polarizability and its anisotropy for the $-\text{HNCH}_2\text{CO}-$ central residual in triglycine, tetraglycine, and pentaglycine are virtually the same. They all indicate an increase of 5–7% on α_{iso} and 32% on $\Delta\alpha$ when having glycine as a reference. This stresses the fact that very accurate and exportable estimation of group tensors can

be obtained from polypeptides considering just the closest covalent neighborhood immediately attached to the functional group of interest. The electron density of groups further away from the central one does exert influence on the overall molecular polarizability as they determine the size and conformation of the molecule, but any non-covalent intramolecular contact formed are of little influence on the individual group behavior. We note that this is not the case for the estimation of electro-optical properties in the smaller naturally occurring amino acids. Our previous work [15, 22] has shown that the functional groups in molecules such as arginine, tryptophan, or cysteine are typically more dependent on non-covalent interactions. Therefore, polypeptides composed of three to five amino acid residuals seem to be a good compromise between accuracy and computational cost to predict the most representative exportable groups in this kind of biomolecule.

$-\text{HNCH}_2\text{CO}-$ in the polypeptides

Table 2 summarizes the dipole moment, polarizability components, and volume for the central residue $-\text{HNCH}_2\text{CO}-$ of each polypeptide. Dipole moments are more variable, but it is seen that group volumes for di to pentaglycine do not differ by more than 3% one from another, thus proving that any size restriction effect imposed by vicinal atoms on the central ones would not hamper a proper comparison between the properties estimated for the larger molecules.

Zwitterionic polypeptides

Distributed polarizabilities and functional-group dipole moments extracted from the zwitterionic forms of the polypeptides follow the general trends just discussed for the non-zwitterionic structures. They, however, usually present larger polarizability anisotropies as a consequence of the more pronounced charge separation among the atoms which compose a given functional group. Figure 4 shows that both α_{iso} and $\Delta\alpha$ for the zwitterionic polypeptides correlate very well with molecular volume, thus indicating that groups can be accurately exported from one molecule to another. Because molecular volumes could be easily estimated from

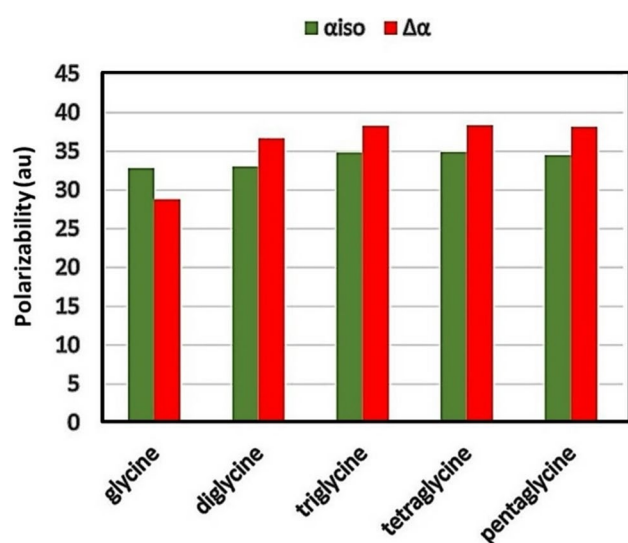
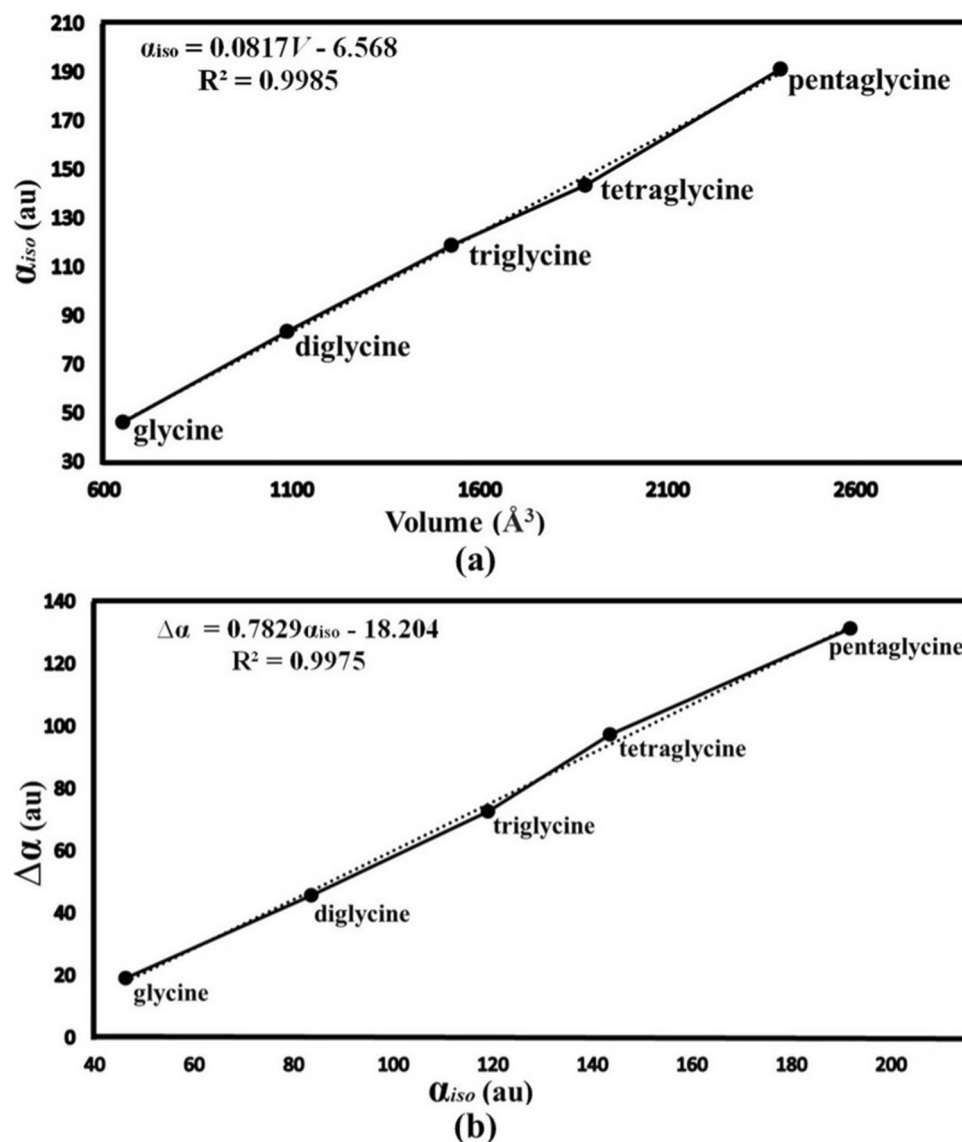


Fig. 3 Group polarizability features α_{iso} and $\Delta\alpha$ for the central glycine residue

Table 2 Dipole moment magnitude, polarizability components (in a.u.), and group volume (in $\text{\AA}^3$) for the central $-\text{HNCH}_2\text{CO}-$ residue in the polypeptides

Residue	μ	Volume	α_{iso}	$\Delta\alpha$
Gly	1.28	469.5	32.8	28.8
Digly	0.93	460.4	34.3	36.7
Trigly	1.58	445.8	34.8	38.3
Tetragly	0.75	445.6	34.9	38.4
Pentagly	1.61	445.6	34.6	38.1

Fig. 4 Linear correlation between molecular volume and **a** isotropic polarizability and **b** its anisotropy for the polypeptides in zwitterionic form



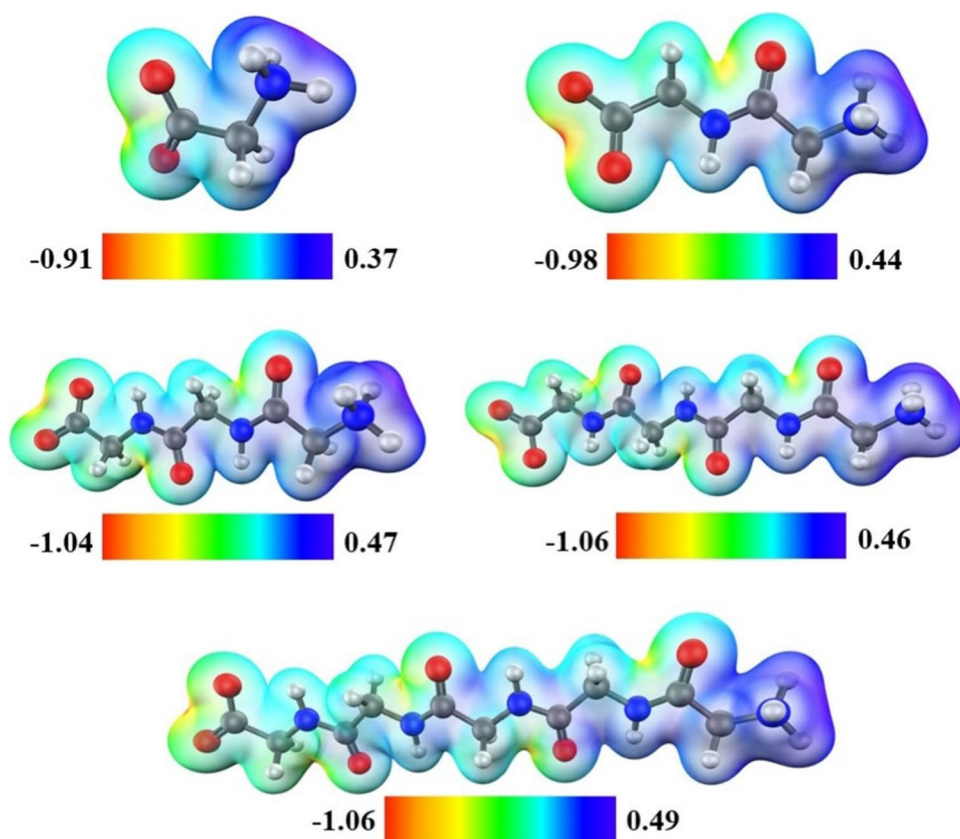
the number and type of functional groups, such relationships could be used as a first approximation to predict the optical properties of larger peptides.

To complement our analysis and measure the quality of the exportable functional groups present in the polypeptides, we have used the averaged dipole moment vectors of the functional groups present in the series to compute the dipolar electric potential, which is a good estimator of the total electric potential of a peptide. Therefore, the dipolar potential of a functional group that defines a QTAIM basin Ω at a vector position r in space was calculated from the ground-state dipole moment of the exportable group using classical electrostatics:

$$V(r, \Omega) = \frac{\mu(\Omega) \cdot r}{|r|^3} \quad (10)$$

A sum over all functional groups gives the molecular electrostatic potential map [42]. Usually, the set of distributed atomic dipole moments would be used to have an accurate electrostatic mapping, but replacing them by the larger building blocks provides an excellent overview of the charge distribution in the polypeptides. The electrostatic potentials are relevant benchmarks because they are fundamental to help understanding and interpreting the sources of local electric properties as well as reactivity. Figure 5 depicts the reconstructed maps. For comparison with the more traditional quantum-mechanical reference, see Figure S8. Overall, deviations in electrostatic potential at a point from DFT calculations are low. The regions close to the hydrogen atoms typically become more positive as the molecule increases in size, but this is more pronounced for the H atoms in the amino group. Due to their higher electronegativities, oxygen and nitrogen atoms are predominantly

Fig. 5 Electrostatic potential maps in a.u. plotted on the iso-density surface of 0.01 a.u. for the polypeptides estimated using the dipole moment vectors of the exportable functional groups



negative, except for the N atom of the amino group, which concentrates the positive charge of the zwitterions. The concentration of negative charge also increases slightly with the length of the peptide chain. The comparison with the complete quantum-mechanical calculation also shows that our estimative of the electrostatic potential mapping is worst in the regions in which the functional groups are linked by covalent bonds. This is a consequence of the lack of mutual polarization when the functional groups are simply assembled together by classical electrostatics instead of being able to polarize their covalent environment. This defect is more intense for larger chains.

Effects of hydrogen bonding on glycine aggregates

Another aspect of our work is to understand the effects of the stronger intermolecular interactions on the polarizabilities of the functional group of a molecule in a cluster properly constructed to simulate the closest environment in condensed phase. For this reason, we constructed a set of hydrogen-bonded glycine clusters (see Fig. 6). We have previously demonstrated that the polarizability of most functional groups responds mainly to the immediate and stronger intermolecular environment, rather than to the more distant perturbations [15, 27], and, therefore, long-range interactions could safely be treated by simpler electrostatic dipolar

models. Here, instead, we compare the performance of the functional-group dipole interaction model against another one in which each atom is explicitly treated as a point dipole, that is an atom-dipole interaction treatment. Results for the functional-group distribution of dipoles are shown in Table 3. Having the glycine isolated molecule as reference, we observe that both dipole moment and polarizability of the central molecule typically increase when considering the aggregates, but the anisotropy of the polarizability tensor is the most sensitive quantity, increasing up to 40% depending on the cluster. Increments in α_{iso} and $\Delta\alpha$ are monotonic and progressively smaller up to the cluster named FG-M4, which contains three vicinal molecules around the central glycine. In this case, the most polar functional groups are already all involved in hydrogen bonds. Adding more molecules in the surroundings increases the polarizability only marginally or, in some cases, leads to decrements in α_{iso} or $\Delta\alpha$. Therefore, the four-glycine aggregate is an efficient prototype to estimate the electro-optical properties of the molecular crystal.

The small size of the aggregates necessary to include most of the polarization effects due to hydrogen bonding is in accordance with our previous findings in diverse

Fig. 6 Atomic polarizability ellipsoids calculated at the CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory for zwitterionic glycine aggregates interacting by hydrogen bonds

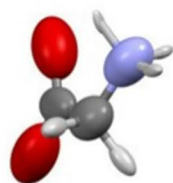
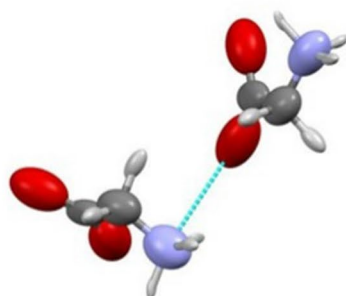
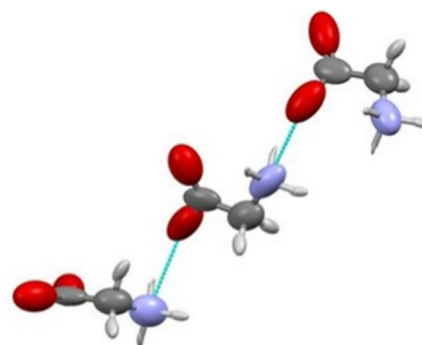
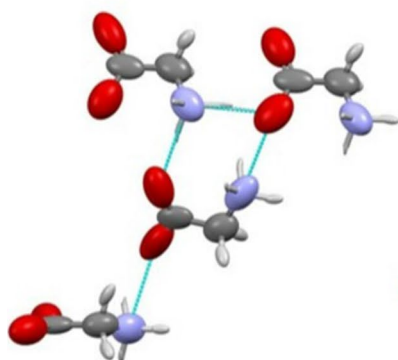
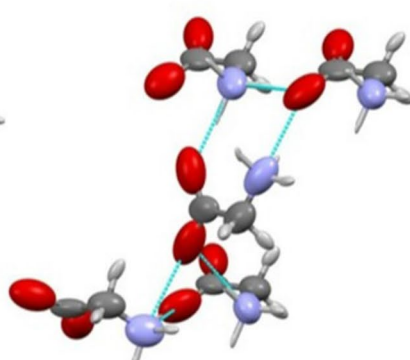
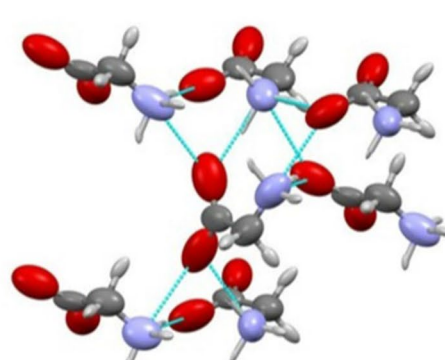
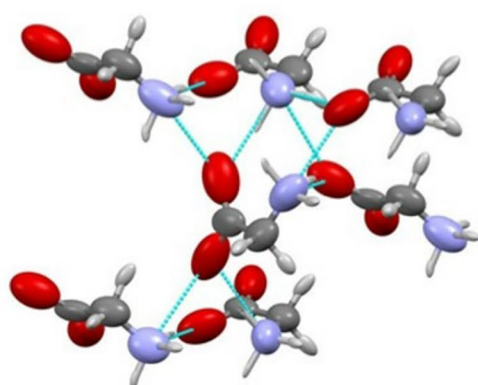
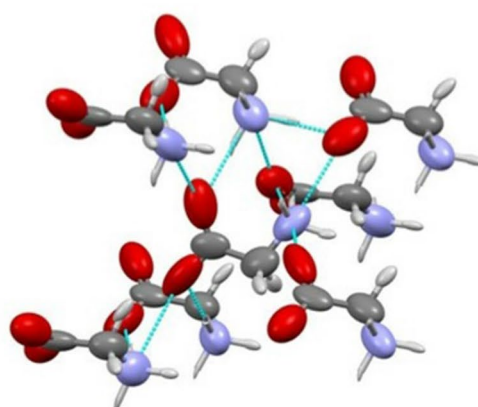
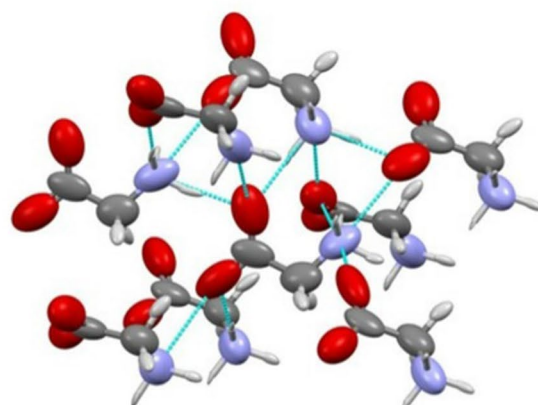
**M1****FG-M2****FG-M3****FG-M4****FG-M5****FG-M6****FG-M7****FG-M8****FG-M9**

Table 3 Dipole moment and polarizability components (in a.u.) for the central glycine in hydrogen-bonded molecular aggregates ranging from one to nine amino acid molecules, calculated using a dipole interaction model in which functional-group point dipoles of the surrounding molecules interact with the atoms of the central glycine

Aggregate	μ_x	μ_y	μ_z	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta \alpha$
M1	-1.39	0.15	4.47	35.3	48.8	57.9	47.3	19.7
FG-M2	-1.78	0.24	4.59	34.2	45.9	62.6	47.6	24.7
FG-M3	-1.97	0.37	4.52	33.4	44.4	65.5	47.8	28.2
FG-M4	-1.59	0.31	4.37	32.2	46.6	64.5	47.8	28.0
FG-M5	-1.91	0.27	4.24	32.5	43.6	65.2	47.1	28.8
FG-M6	-1.43	0.40	4.45	32.0	47.0	64.1	47.7	27.8
FG-M7	-1.46	0.60	4.37	34.6	45.9	61.2	47.3	23.1
FG-M8	-1.48	0.33	4.46	38.9	43.9	59.4	47.4	18.5
FG-M9	-1.31	0.30	4.77	37.1	48.0	57.4	47.5	17.6

Table 4 Dipole moment and polarizability components (in a.u.) for the central glycine in hydrogen-bonded molecular aggregates calculated using an atom-dipole interaction model

Aggregate	μ_x	μ_y	μ_z	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta \alpha$
M1	-1.39	0.15	4.47	35.3	48.8	57.9	47.3	19.7
FG-M2	-1.79	0.24	4.60	34.4	46.2	61.9	47.5	23.9
FG-M3	-2.22	0.34	4.73	33.3	44.3	66.2	47.9	29.0
FG-M4	-1.83	0.23	4.53	32.0	46.6	65.4	48.0	29.0
FG-M5	-2.29	0.10	4.45	32.0	43.7	66.7	47.5	30.6
FG-M6	-1.85	0.21	4.61	31.5	46.7	65.4	47.9	29.4
FG-M7	-2.09	0.60	4.52	34.5	44.7	62.8	47.3	24.8
FG-M8	-2.26	0.26	4.70	38.7	42.5	61.3	47.5	20.9
FG-M9	-2.00	0.22	5.11	36.9	47.5	59.9	48.1	19.9

molecular systems [27], in which the electron densities of the aggregates were calculated fully quantum-mechanically. Table 4 shows the properties for the same clusters calculated using the atom-dipole interacting implementation. It is easy to see that it performs similarly to the functional-group distribution method, but both α_{iso} and $\Delta \alpha$ are less variable particularly for the largest clusters. Details of the anisotropy of the polarizability tensor seem to be better captured by the atom-dipole method, as one would expect from a finer distribution of dipoles in space. In case one aims at properties dependent on the overall size of the tensor, like the refractive index or dielectric constant, both methods would be equally sufficient. In case the interest is focused more on properties dependent on the anisotropy of the tensor, such as birefringence, atom-dipole would be preferable for better accuracy.

Conclusion

In this work, we analyzed in detail some aspects of functional groups in isolated molecules and molecular clusters relevant to the understanding of electro-optical properties of biomolecules. We used distributed polarizability analysis to differentiate groups that act as the source of optical properties from those that contribute less. In particular,

the $-\text{HNCH}_2\text{CO}-$ groups which link amino acid residues in polypeptides tend to maximize the polarizability of a finite chain by increasing the isotropic value and its anisotropy. Our approach allows a quantitative evaluation of the efficiency of a particular group, thus allowing the prediction of the optical behavior with high precision whether in a gas phase or within an aggregate. Despite the fact that some empirical evidence for choosing functional groups in order to optimize the performance of molecular optical materials has been accumulated over the years, our method provides quantitative information on their efficiency. A fully quantum-mechanical calculation on molecular clusters or under periodic boundary conditions would be ideal because they take into account contributions from all important interaction spheres. However, they often suffer from being computationally costly, difficult to converge for highly diffuse basis sets, and problematic on numerically finding zero-flux surfaces from QTAIM partitioning. On the contrary, functional-group or atom-dipole interaction models are very fast yet sufficiently accurate. The strategy outlined here may become useful towards rational prediction of the optical behavior of biomacromolecules of ever-increasing size from a building block perspective, but further investigation is required to test its suitability for other systems containing a more diverse set of functional groups. We are presently performing work in this direction.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05451-5>.

Author contribution Rodrigues J. L and Ligorio R. F. carried out theoretical calculations and data analyses. Rodrigues J. L made all pictures and tables. All authors discussed the results, commented, and wrote the manuscript.

Funding This work was partially supported by the Brazilian agency FAPEMIG (project APQ-01465–21) and by the Polish PLGrid Infrastructure.

Data availability The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethical approval Not applicable.

Conflict of interests The authors declare no competing interests.

References

- Ma H, Jen AKY, Dalton LR (2002) Polymer-based optical waveguides: materials, processing, and devices. *Adv Mater* 14:1339–1365. [https://doi.org/10.1002/1521-4095\(20021002\)14:19%3c1339::AID-ADMA1339%3e3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1521-4095(20021002)14:19%3c1339::AID-ADMA1339%3e3.0.CO;2-O)
- Medved M, Champagne B, Noga J, Perpète EA (2006) Dipole polarizability and second hyperpolarizability of difluoroacetylene: basis set dependence and electron correlation effects. In: Maroulis G (ed) *Computational aspects of electric polarizability calculations: atoms, molecules and clusters*. IOS Press, Amsterdam, pp 17–31
- Laidig KE, Bader RFW (1990) Properties of atoms in molecules: atomic polarizabilities. *J Chem Phys* 93:7213–7224. <https://doi.org/10.1063/1.459444>
- Bader RFW, Bayles D (2000) Properties of atoms in molecules: group additivity. *J Phys Chem A* 104:5579–5589. <https://doi.org/10.1021/JP9943631>
- Miller KJ (1990) Additivity methods in molecular polarizability. *J Am Chem Soc* 112:8533–8542. <https://doi.org/10.1021/ja00179a044>
- Liu JG, Ueda M (2009) High refractive index polymers: fundamental research and practical applications. *J Mater Chem* 19:8907–8919. <https://doi.org/10.1039/B909690F>
- Dos Santos LHR (2020) Applications of charge-density analysis to the rational design of molecular materials: a mini review on how to engineer optical or magnetic crystals. *J Mol Struct* 1203:127431. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127431>
- Zou SJ, Shen Y, Xie FM, Chen JD, Li YQ, Tang JX (2020) Recent advances in organic light-emitting diodes: toward smart lighting and displays. *Mater Chem Front* 4:788–820. <https://doi.org/10.1039/C9QM00716D>
- Bader RFW, Larouche A, Gatti C, Carroll MT, MacDougall PJ, Wiberg KB (1987) Properties of atoms in molecules: dipole moments and transferability of properties. *J Chem Phys* 87:1142–1152. <https://doi.org/10.1063/1.453294>
- Reis H, Raptis S, Papadopoulos MG, Janssen RHC, Theodorou DN, Munn RW (1998) Calculation of macroscopic first- and third-order optical susceptibilities for the benzene crystal. *Theor Chem Acc* 99:384–390. <https://doi.org/10.1007/s002140050352>
- Champagne B, Bishop DM (2003) Calculations of nonlinear optical properties for the solid state. *Adv Chem Phys* 126:41–92. <https://doi.org/10.1002/0471428019.ch2>
- Mkadmh AM, Hinchliffe A, Abu-Awwad FM (2009) Atom additive model based on dipole field tensor to compute static average molecular dipole polarizabilities. *J Mol Struct Theochem* 901:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.12.030>
- Orlando R, Lacivita V, Bast R, Ruud K (2010) Calculation of the first static hyperpolarizability tensor of three-dimensional periodic compounds with a local basis set: a comparison of LDA, PBE, PBE0, B3LYP, and HF results. *J Chem Phys* 132:244106. <https://doi.org/10.1063/1.3447387>
- Dos Santos LHR, Krawczuk A, Franco C, Diniz R (2020) Crystal structure, vibrational frequencies and polarizability distribution in hydrogen-bonded salts of pyromellitic acid. *Acta Cyst B* 76:144–156. <https://doi.org/10.1107/S2052520620001067>
- Ligorio RF, Krawczuk A, Dos Santos LHR (2020) Crystal field effects on atomic and functional-group distributed polarizabilities of molecular materials. *J Phys Chem A* 124:10008–10018. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c09293>
- Stout JM, Dykstra CEA (1998) Distributed model of the electrical response of organic molecules. *J Phys Chem A* 102:1576–1582. <https://doi.org/10.1021/jp972354r>
- Ewig CS, Waldman M, Maple JR (2002) Ab initio atomic polarizability tensors for organic molecules. *J Phys Chem A* 106:326–334. <https://doi.org/10.1021/jp011135+>
- Panhuis M, Munn RW, Popelier PL (2004) A. Distributed polarizability analysis for para-nitroaniline and meta-nitroaniline: functional group and charge-transfer contributions. *J Chem Phys* 120:11479–11486. <https://doi.org/10.1063/1.1752879>
- Geldof D, Krishtal A, Geerlings P, Van Alsenoy C (2011) Partitioning of higher multipole polarizabilities: numerical evaluation of transferability. *J Phys Chem A* 115:13096–13103. <https://doi.org/10.1021/jp2076897>
- Keith TA, Bader RFW (1990) *Atoms in molecules: a quantum theory*. Oxford University Press, Oxford
- Dos Santos LHR, Macchi P (2016) The role of hydrogen bond in designing molecular optical materials. *Crystals* 6:2956–2970. <https://doi.org/10.3390/cryst6040043>
- Dos Santos LHR, Krawczuk A, Macchi P (2015) Distributed atomic polarizabilities of amino acids and their hydrogen-bonded aggregates. *J Phys Chem A* 119:3285–3298. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b00069>
- Van der Lubbe SCC, Guerra CF (2019) The nature of hydrogen bonds: a delineation of the role of different energy components on hydrogen bond strengths and lengths. *Chem Asian J* 14:2760–2769. <https://doi.org/10.1002/asia.201900717>
- Dunmur DA (1972) The local electric field in anisotropic molecular crystals. *Mol Phys* 23:109–115. <https://doi.org/10.1080/00268977200100091>
- Spackman MA, Munshi P, Jayatilaka D (2007) The use of dipole lattice sums to estimate electric fields and dipole moment enhancement in molecular crystals. *Chem Phys Lett* 443:87–91. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.06.058>
- Mkadmh AM, Hinchliffe A, Abu-Awwad FM (2009) Atom additive model based on dipole field tensor to compute static average molecular dipole polarizabilities. *J Mol Struct THEOCHEM* 901:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.12.030>
- Ligorio RF, Krawczuk A (2021) Dos Santos LHR Accurate atom-dipole interaction model for prediction of electro-optical properties: from van der Waals aggregates to covalently bonded clusters. *J Phys Chem A* 125:4152–4159. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c02475>
- Kvick Å, Canning WM, Koetzle TF, Williams GJB (1980) An experimental study of the influence of temperature on a hydrogen-bonded system: the crystal structure of γ -glycine at 83 K and 298

- K by neutron diffraction. *Acta Cryst B* 36:115–120. <https://doi.org/10.1107/S0567740880002555>
29. Drebuschak TN, Boldyreva EV, Kolesnik EN (2006) A study of the crystal structure of α -glycylglycine in the temperature range 100–295 K. *J Struct Chem* 47:106–113. <https://doi.org/10.1007/s10947-006-0274-z>
 30. Srikrishnan T, Winiewicz N, Parthasarathy R (1982) New patterns of hydrogen bonded interactions between polypeptide chains: crystal and molecular structure of glycylglycylglycine. *Chem Bio Drug Design* 19:103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1982.tb02597.x>
 31. Smith AJ, Ali FI, Soldatov DV (2014) Glycine homopeptides: the effect of the chain length on the crystal structure and solid state reactivity. *Cryst Eng Comm* 16:7196–7208. <https://doi.org/10.1039/C4CE00630E>
 32. Allen FH, Bruno IJ (2010) Bond lengths in organic and metal-organic compounds revisited: X–H bond lengths from neutron diffraction data. *Acta Cryst B* 66:380–386. <https://doi.org/10.1107/S0108768110012048>
 33. Frisch MJ et al (2016) Gaussian 16, Revision C.01 Gaussian. In: Wallingford CT. <https://gaussian.com/gaussian16>. Accessed 15 Oct 2021
 34. Keith TA (2019) AIMAll, Version 19.10.12. Overland PKS. <http://aim.tkgristmill.com>. Accessed 10 May 2022
 35. Krawczuk A, Pérez D, Macchi P (2014) PolaBer: a program to calculate and visualize distributed atomic polarizabilities based on electron density partitioning. *J Appl Crystallogr* 47:1452–1458. <https://doi.org/10.1107/S1600576714010838>
 36. Keith TA (2007) In: Matta CF, Boyd RJ (ed) *The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*. Wiley–VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Nova Scotia, pp 61–94
 37. Jackson K, Yang M, Jellinek J (2007) Site-specific analysis of dielectric properties of finite systems. *J Phys Chem C* 111:17952–17960. <https://doi.org/10.1021/jp0719457>
 38. Ma L, Jackson KA, Jellinek J (2011) Site-specific polarizabilities as predictors of favorable adsorption sites on Na_n clusters. *Chem Phys Lett* 503:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2010.12.049>
 39. Ma L, Jackson KA, Wang J, Horoi M, Jellinek J (2014) Investigating the metallic behavior of Na clusters using site-specific polarizabilities. *Phys Rev B* 89:035429. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.89.035429>
 40. Nye JF (1985) *Physical properties of crystals: their representation by tensors and matrices*. Oxford University Press, Oxford
 41. Bonin KD, Kresin VV (1962) *Electric-dipole polarizabilities of atoms, molecules and clusters*. World Scientific Publishing Co Pte Ltd, London
 42. Jabluszewska A, Krawczuk A, Dos Santos LHR, Macchi P (2020) Accurate modelling of group electrostatic potential and distributed polarizability in dipeptides. *Chem Phys Chem* 21:2155–2165. <https://doi.org/10.1002/cphc.202000441>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

ANEXO B – Benchmark of a functional-group database for distributed polarizability and dipole moment in biomolecules



Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*,
2022, 24, 29495

Benchmark of a functional-group database for distributed polarizability and dipole moment in biomolecules†

Raphael F. Ligorio,^a Jose L. Rodrigues,^b Anatoly Zuev,^a
Leonardo H. R. Dos Santos^{id}^b and Anna Krawczuk^{id}^{*a}

The extraction of functional-group properties in condensed phases is very useful for predicting material behaviors, including those of biomaterials. For this reason, computational approaches based on partitioning schemes have been developed aiming at rapidly and accurately estimating properties from chemically meaningful building blocks. A comprehensive database of group polarizabilities and dipole moments is useful not only to predict the optical properties of biomacromolecules but also to improve molecular force fields focused on simulating biochemical processes. In this work we benchmark a database of distributed polarizabilities and dipole moments for functional groups extracted from a series of polypeptides. This allows reconstruction of a variety of relevant chemical environments. The accuracy of our database was tested to predict the electro-optical properties of larger peptides and also simpler amino acids for which density functional theory calculations at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory was chosen as the reference. This approach is reasonably accurate for the diagonal components of the polarizability tensor, with errors not larger than 15–20%. The anisotropy of the polarizability is predicted with smaller efficacy though. Solvent effects were included explicitly by surrounding the database entries by a box of water molecules whose distribution was optimized using the CHARMM force field.

Received 31st August 2022,
Accepted 21st November 2022

DOI: 10.1039/d2cp04052b

rsc.li/pccp

1 Introduction

Biomaterials are either artificial substances incorporated in living systems, or natural bioproducts with broader applications in materials science and nanotechnology.^{1,2} From an optical point of view, biomaterials are evaluated based on refractive indices and transparency, whereas mechanical, chemical and biological properties may strongly depend on the specific application. Despite their satisfactory performance, current biomaterials are mainly developed based on a trial-and-error optimization, rather than being properly engineered.³ For optimizing the materials efficiency, it is vital to develop accurate methodologies aiming at rapid screening of the best candidates for a given functionality.⁴ The long-term goal of our work is to develop algorithms for optimizing the optical efficiency of functional biomaterials, based on their breakdown into smaller

building blocks which could be amino acids, peptides, lipids, nucleic acids, *etc.* This implies additive schemes for the rapid prediction of bulk properties.

A variety of schemes has been proposed to calculate the dipole moments and distributed functional-group polarizabilities.^{5–12} Bader chose the topological partitioning of the charge density based on Quantum Theory of Atoms In Molecules (QTAIM).¹³ Keith generalized the Bader approach within the “atomic response theory”,¹⁴ which was later implemented in the *PolaBer* program.¹⁵ One of the advantages is the removal of origin-dependent terms that are particularly troublesome for the transferability of the functional groups. Indeed, QTAIM offers advantages because it leads to an exact partitioning of the charge density in real space. This contrasts with schemes such as the one proposed by Stone in the framework of the distributed multipole analysis¹⁶ and with the method proposed by Angyan, in which atomic polarizabilities are obtained by differentiating the energy, rather than dipole moments.^{17–20}

The modelling of biomolecules through charge-density based parameters has become an important research field. Databases of functional groups have been created aiming at having a more realistic reconstruction of the electro-optical and electrostatic properties of molecules.^{21,22} The hypothesis of transferability in biomolecules is strongly supported.²³ More recently, generalized

^a Institut für Anorganische Chemie, Universität Göttingen, Tammannstrasse 4,
D-37077 Göttingen, Germany. E-mail: anna.krawczuk@uni-goettingen.de

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres.
Antônio Carlos 6627, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil

† Electronic supplementary information (ESI) available: Atomic coordinates, dipole moments and distributed polarizabilities of amino acids, peptides and molecular aggregates. Dipole moments and polarizabilities for the database entries. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d2cp04052b>



databases which include polarizability tensors of various relevant functional groups have been proposed.²⁴ In that work, the polarizability of a transferable functional group is reconstructed from a set of previously selected molecular entries rotated to a common coordinate system and then clustered appropriately using a genetic algorithm. A combination of the building blocks thus allows prediction of the electro-optical properties with high accuracy. Methods based on artificial intelligence can also be used to precisely estimate atomic polarizabilities from a very large molecular training set.²⁵

We note that the inclusion of polarizabilities as parameters to describe part of the molecular energy in classical force-field simulations could significantly improve the accuracy, in particular if one is interested in taking into account effects due to long-range interactions such as intermolecular contacts. Traditionally, additive force fields have been developed including point atomic charges to compute the electrostatic contribution of intermolecular interactions, thus neglecting details of the charge density distribution. This results in an incomplete inclusion of polarization effects due to the vicinity. New developments in molecular mechanics have started to correct for such perturbations by considering distributed polarizabilities within a set of parameters.²⁶ Therefore, an accurate database of polarizability tensors would also be desirable from this perspective.

While building blocks can be extracted from very accurate gas-phase calculations, their properties are only representative of the actual biomaterial when the chemical environment is taken into account. For biomolecules, this necessarily implies careful consideration of intermolecular interactions. Because these contacts are typically weaker than covalent bonds, semi-empirical approaches based on classical electrostatics have long been used to estimate the opto-electronic properties of the biomaterial from gas-phase calculations.^{27–31} In such methods, the electric field experienced by a particular molecule in the condensed phase has additive contributions from an externally applied field and from the field produced by all vicinal dipoles. Most of these implementations reduce entire molecules to point dipoles, thus do not explicitly treat functional groups. One of these implementations is known as the dipole interaction model (DIM), and uses a dipole field tensor whose components depend on each interacting pair.³² We have built a modified version of DIM which employs a distributed functional-group algorithm.^{33,34} Here, we propose a systematic building-block database for estimating electro-optical properties of biomolecules, particularly proteins, in both gas and condensed phase. Given the importance of aqueous medium in biochemistry, the database entries are suitable for biomolecules solvated with water. We used the database to estimate the properties of a series of amino acids and polypeptides, and benchmarked the results against quantum-mechanical calculations.

2 Computational methods

We have used a protein of the melanoma-antigen gene family, MAGE-1,³⁵ as a reference to create entries for our database.

A fragment consisting of nine amino acid fragments, namely H-Glu-Ala-Asp-Pro-Thr-Gly-His-Ser-Tyr-OH, was selected. Then, the residues were randomly combined to create seven peptides, each one consisting of five amino acid residues: H-Asp-Ala-Glu-Gly-Ser-OH, H-Thr-Gly-Pro-Tyr-Ser-OH, H-His-Ala-Glu-Pro-Tyr-OH, H-Thr-Asp-His-Pro-Ala-OH, H-Tyr-Ser-Glu-Asp-His-OH, H-Ala-Thr-Ser-Gly-His-OH and H-Glu-Pro-Asp-Tyr-Thr-OH. Zwitterions were always chosen. The molecular geometries for these peptides were optimized in the gas phase using the CHARMM additive force field.³⁶ Building blocks were extracted after calculating the dipole moment and polarizability for each atom. Database entries were generated by averaging those quantities for each functional group.

To assess the quality of the database, a testing set containing twenty four different molecules was chosen. It includes eight amino acids, namely Ala, Gly, Glu, Asp, His, Ser, Tyr, and Thr, and some of their corresponding di- and tri-peptides. Geometries were again optimized in the gas phase and zwitterionic form, using the CHARMM force field.

2.1 Quantum-mechanical calculations

Although the gold standard for wave-function calculations in small organic molecules is coupled-cluster, inclusion of an electronic-correlation level higher than CCSD typically improves the polarizabilities only slightly.³⁷ Hybrid and meta-hybrid DFT functionals proved to be very efficient at reproducing CCSD polarizabilities³⁸ for organic molecules, including amino acids and peptides.^{31,33} In particular, functionals of the M06 class³⁹ give very consistent quantities when compared to the CCSD results. Thus, in this work, M06-HF is used.

We have also benchmarked some correlation-consistent basis functions for small organic molecules, ranging from cc-pVDZ to cc-pVQZ and include many of their augmented versions.³³ The combination of basis-set polarization and diffusion was shown to be extremely important for obtaining good-quality polarizabilities. The inclusion of diffuse functions is usually more important than the valence splitting. For this reason, aug-cc-pVDZ returns similar values to cc-pVQZ, a much larger basis, and to aug-cc-pVQZ, the largest basis tested. Inclusion of more functions, as in the case of d-aug-cc-pVDZ, did not show any significant improvement. Quantum calculations in this work were performed at the aug-cc-pVDZ level of theory. Gaussian 16⁴⁰ was used for DFT calculations. AIMAll⁴¹ software was employed to partition the charge density according to QTAIM.

2.2 Dipole-moment and polarizability calculations

PolaBer¹⁵ was used to compute origin-independent dipole moments and distributed atomic polarizabilities. The dipole moment of an atomic basin Ω is the sum of a polarization component $\mu_p(\Omega)$ and a charge-translation contribution $\mu_c(\Omega)$:

$$\mu(\Omega) = \mu_p(\Omega) + \mu_c(\Omega) = - \int_{\Omega} [r - R_{\Omega}] \rho(r) dr + [R_{\Omega} - R_0] q(\Omega) \quad (1)$$

$q(\Omega)$ is the atomic-basin charge, R_{Ω} is the vector position of Ω , and R_0 is the origin of an arbitrary coordinate system.



The charge-translation term can be rewritten as an origin-independent contribution that allows for the transferability of properties from one molecular system to another:¹⁴

$$\mu_c(\Omega) = \sum_A q(\Omega|A)[R_{\text{BCP}} - R_\Omega] \quad (2)$$

where $q(\Omega|A)$ is the charge induced on Ω due to its bonding to A , and R_{BCP} is the position vector of the bond critical point which links nuclei Ω and A , measured with respect to the arbitrary origin R_0 . The summation runs over all A basins bonded to Ω .

Calculations were performed using a static field with a magnitude of 0.001 a.u. applied along each one of the positive and negative Cartesian directions. The polarizability tensor components of a given basin are calculated by numerically differentiating the dipole moment with respect to the applied field. This procedure is exact provided that the perturbation is small enough to guarantee a linear response. The $\alpha_{ij}(\Omega)$ component of the tensor is given by:

$$\alpha_{ij}(\Omega) = \lim_{F_j^{\text{ext}} \rightarrow 0} \frac{\mu_i^{\text{ext}}(\Omega) - \mu_i^0(\Omega)}{F_j^{\text{ext}}} \quad (3)$$

in which $\mu_i^{\text{ext}}(\Omega)$ is the dipole component in the i direction calculated with the uniform field F^{ext} applied along the j direction.

Atomic polarizability tensors can be visualised in the same space as the molecule assuming $1 \text{ \AA}^3 \equiv 1 \text{ \AA}$. A scaling factor, usually of $0.2 \text{ \AA}^{-2}$, may be necessary to reduce the size of ellipsoids for visualization purposes. The isotropic polarizability is computed as the arithmetical average of the main diagonal components and the anisotropy of the tensor is estimated as:

$$\Delta\alpha = \left\{ \frac{1}{2} [3\text{Tr}(\alpha^2) - (\text{Tr}\alpha)^2] \right\}^{1/2} \quad (4)$$

2.3 Database

After calculation and functional-group extraction, dipole-moment vectors and polarizability tensors are oriented according to a specific framework defined by the geometry of each functional group. Because they are orientation dependent, the first step in order to generate an exportable building block is to rotate equivalent groups to a common framework. This can be achieved by employing a rotation matrix obtained from diagonalization of the charge tensor $\mathbf{Q}$, analogous to the inertia tensor where masses are replaced by atomic numbers Z :²⁴

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} \sum_i Z_i (y_i^2 + z_i^2) & -\sum_i Z_i y_i x_i & -\sum_i Z_i z_i x_i \\ -\sum_i Z_i y_i x_i & \sum_i Z_i (x_i^2 + z_i^2) & -\sum_i Z_i z_i y_i \\ -\sum_i Z_i z_i x_i & -\sum_i Z_i z_i y_i & \sum_i Z_i (x_i^2 + y_i^2) \end{bmatrix} \quad (5)$$

x_i , y_i , z_i are the atomic coordinates of a given building block referring to an arbitrary coordinate system where the origin is the center of charges of the molecule from which it came from.

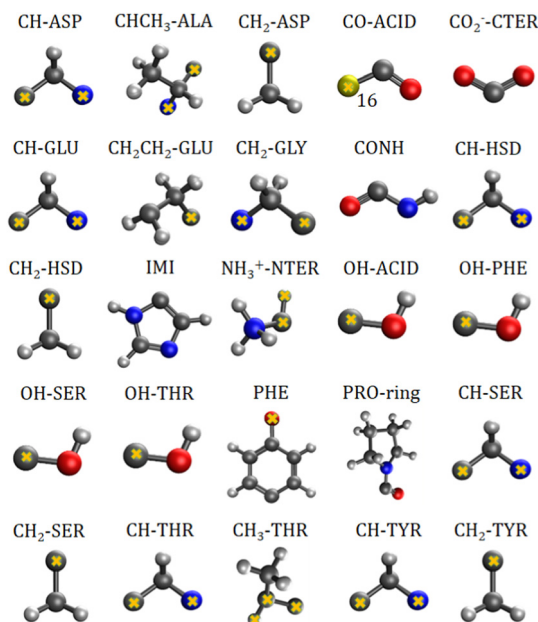


Fig. 1 Twenty five transferable building blocks extracted from the prototypical peptides and their correspondent dummy atoms (marked with yellow crosses).

The charge-density distribution of a building block, hence its associated dipole moment and polarizability, depends on the charge distribution of the surroundings. For example, the properties of a $-\text{CH}_2-$ group extracted from a highly symmetrical molecule such as methane would be different from those extracted from a less symmetrical molecule such as glycine. In the former, the charge density of the group possesses the same symmetry as the idealized $-\text{CH}_2-$ group which is C_{2v} . In the latter, although the idealized functional group should still have C_{2v} symmetry, the presence of different atoms directly attached to it (C and N atom) lowers its effective symmetry to C_s . For a C_{2v} charge density distribution, the polarizability tensor must have all off-diagonal terms equal to zero but for the C_s symmetry, the values for off-diagonal tensor components can be either positive or negative. In order to ensure consistent off-diagonal components after group rotation, we have explicitly included neighboring atoms to compute the transferable functional group. This implies that our $-\text{CH}_2-$ building block is actually a $\text{R}_1-\text{CH}_2-\text{R}_2$ group, where R_1 and R_2 are dummies (Fig. 1).

2.4 Classical molecular dynamics

Fifty eight water molecules were added surrounding a central glycine molecule, using the CHARMM-GUI⁴² feature. The geometry of the aggregate was optimized using the Adopted Basis Newton Raphson Method, implemented on the CHARMM³⁶ additive force field, free version 46b1. Further equilibration was performed and 100 000 steps were computed using the NVT ensemble, with an interval of 1 fs. A Nose-Hoover thermostat^{43,44} was used for temperature control, at 303.15 K. Afterwards, molecular dynamics were performed using the NPT ensemble. Berendsen's⁴⁵ thermostat was used to control the temperature and pressure at 303.15 K



and 1 atm. 200 000 molecular frames were calculated with a 2 fs interval, giving an overall time of 400 ps. The geometries were extracted every 20 ps and further used for estimation of group polarizabilities with the database approach.

3 Results and discussion

The importance of taking into account both inter- and intra-molecular chemical environments of a building block when estimating the opto-electronic properties of molecular biomaterials from transferable functional groups was discussed in our previous works.^{33,34} Covalent bonds are certainly the most relevant interactions to be considered in case highly accurate polarizability tensors are desired. Intermolecular contacts, on the other hand, such as hydrogen bonds or other non-covalent contacts, play a smaller role and therefore can be efficiently taken into account by means of semi-empirical approaches such as a DIM. When transferable building blocks were extracted from simple amino acids or amino acid residues, we needed to properly correct for intramolecular environment effects. In this work we propose an alternative that is to extract building blocks from larger systems, namely, polypeptides containing five amino acid residues. In this case, the most relevant intramolecular polarization effects are already properly considered at the electronic-structure calculation stage without the need for further corrections. As we show in the next paragraphs, the functional groups are capable of reconstructing dipole moments and polarizabilities of other biomolecules with acceptable quality. As for the effect of intermolecular interactions, our database is expanded to explicitly consider water molecules solvating the functional groups.

Fig. 2 shows how the Cartesian components of dipole moments for thirty two molecules reconstructed using our database compare with the quantum-mechanical results. Deviations from the quantum reference are more pronounced in the cases where no peptide bonds are present, as for the amino acids. The correlation coefficient (R^2) is just 0.87. Because the dipole moments directly depend on charges of the atomic basins, they are very sensitive to the chemical environment, either intra- or intermolecular. The proximity between the carboxylate and the ammonium groups in the zwitterionic forms of the amino acids induces some charge-density redistribution when compared to the same terminal groups in larger peptides, where they are more distant apart. Upon adding one or two peptide bonds, thus generating di- and tripeptides, the accuracy of the database reconstruction improves, with correlation coefficients of $R^2 = 0.96$ and $R^2 = 0.92$, respectively. This is justified by the fact that the terminal charges are more distant to each other, as occurs for the pentapeptides used to calculate the transferable building blocks. Just as a consistency check, we have verified how the database reconstruction replicates the dipole moments of these polypeptides as well. The correlation coefficient is of course almost perfect, $R^2 = 0.99$. Since the database entries were generated by averaging data, each functional group possesses a certain level of molecular flexibility that depends on the similarity of the chemical environments

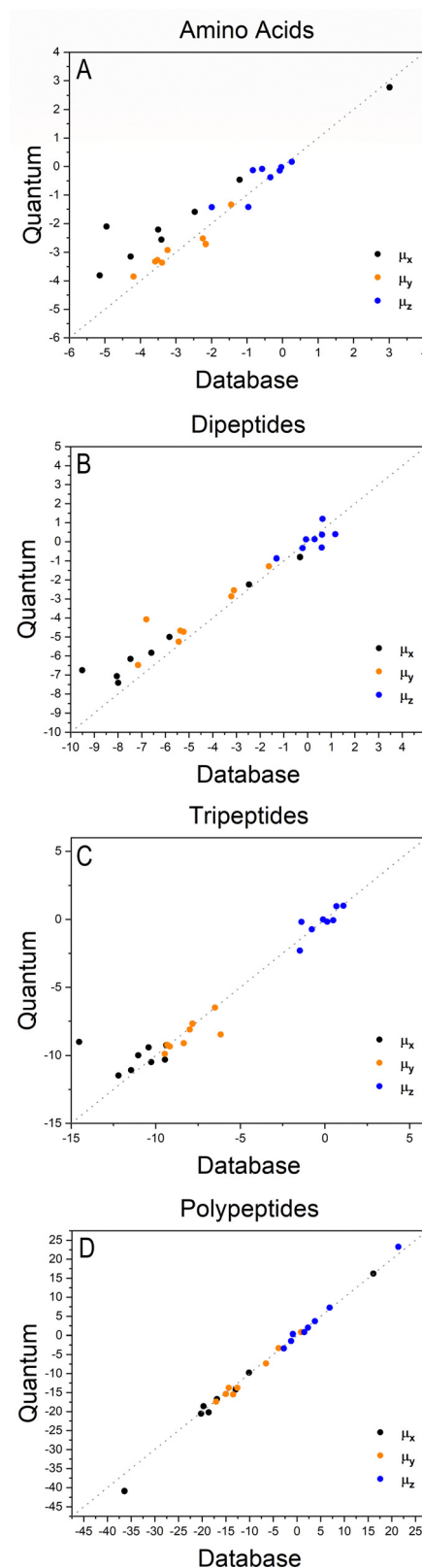


Fig. 2 Cartesian components of dipole moments of amino acids (A), dipeptides (B), tripeptides (C) and polypeptides (D), reconstructed using the database benchmarked against quantum-mechanical calculations at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory. The chart D refers to the peptides used to create entries for the database. All values are in atomic units.



Table 1 Building blocks dipole moments and polarizabilities used as entries for the database (atomic units). The values represent the mean quantity of a given building block, with their respective standard deviation (SD) after the rotation procedure. SD was calculated using the following expression:

$$\left(\frac{\sum (x_n - \langle x \rangle)^2}{n-1} \right)^{\frac{1}{2}}. \text{ The functional groups terminology follows Fig. 1; CTER and NTER refer to the terminal groups of the peptide chain}$$

	μ_x	μ_y	μ_z	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{xy}	α_{xz}	α_{yz}
CH-ASP	-1.5655	0.1040	-0.0917	10.620	5.995	7.889	1.615	1.345	1.479
SD	0.2944	0.2009	0.1943	1.5984	0.723	0.556	0.675	0.691	0.560
CHCH ₃ -ALA	-0.2090	-1.4430	0.1223	25.238	22.684	18.067	-0.339	1.531	0.811
SD	0.1998	0.2016	0.0436	1.3220	1.153	0.993	1.715	0.547	0.728
CH ₂ -ASP	-0.2088	0.0164	-0.2216	12.198	9.135	11.303	-0.276	0.445	1.446
SD	0.2584	0.0260	0.1996	1.0385	0.420	0.606	0.700	0.516	0.713
CO-ACID	-1.2924	0.9607	-0.0470	14.503	16.399	8.159	-4.667	-0.702	0.479
SD	0.4615	0.3995	0.1601	2.6708	1.356	0.385	0.923	1.552	1.314
COO ⁻ -CTER	-0.3515	2.5330	0.1233	27.600	29.122	16.258	-2.463	0.223	0.233
SD	0.5143	0.4160	0.2218	2.1888	2.686	1.589	2.029	2.627	1.114
CH-GLU	-1.5930	0.2158	0.1305	10.323	6.928	9.562	0.783	0.746	1.803
SD	0.3344	0.1405	0.1565	1.5714	1.083	0.951	1.314	0.669	0.693
CH ₂ CH ₂ -GLU	0.0421	0.2309	0.1488	27.357	23.330	18.707	-0.483	0.164	3.406
SD	0.4350	0.2592	0.1294	1.4756	1.143	0.599	1.104	1.247	1.152
CH ₂ -GLY	-1.8027	0.1847	-0.0246	12.766	9.243	8.219	1.312	0.720	0.393
SD	0.1652	0.0759	0.0396	1.5685	1.170	0.728	1.342	0.579	0.615
CONH	-0.1341	3.7732	-0.0563	30.210	34.645	12.955	-9.197	0.859	0.442
SD	0.4193	0.5946	0.1156	2.1619	2.626	1.156	2.962	2.177	1.988
CH-HSD	-1.4580	0.2301	0.1644	10.228	6.897	9.030	0.923	0.301	1.877
SD	0.3587	0.0959	0.1612	1.6542	0.773	0.612	1.001	0.842	0.259
CH ₂ -HSD	0.0369	-0.0406	0.0420	12.121	8.658	13.974	0.104	0.815	-0.420
SD	0.2009	0.0244	0.1004	0.4177	0.605	1.165	0.843	0.449	0.751
IMI	-1.2614	1.1101	-0.0789	48.111	58.992	31.601	-0.254	2.149	-0.319
SD	0.2862	0.5789	0.2798	6.1780	1.119	1.245	2.549	3.349	1.519
NH ₃ ⁺ -NTER	1.3408	0.2149	-0.0512	13.455	8.353	8.412	2.494	0.598	0.132
SD	0.2141	0.1208	0.2050	0.8095	0.530	0.864	0.335	0.482	0.356
OH-ACID	-0.4716	0.8199	0.0162	11.910	6.428	6.472	1.172	-0.146	-0.110
SD	0.1968	0.1430	0.0709	1.5458	0.356	1.444	0.823	0.670	0.717
OH-PHE	-0.8353	0.4923	0.0347	16.206	7.757	5.301	-0.220	-0.264	-0.434
SD	0.2606	0.2314	0.0501	1.4456	2.393	0.605	1.420	0.471	0.744
OH-SER	-0.8759	0.5959	-0.0045	13.490	8.420	6.000	0.401	-0.070	-0.183
SD	0.3459	0.2484	0.0492	1.0083	0.947	0.619	1.743	0.894	1.209
OH-THR	-0.4889	0.8809	-0.0242	12.488	8.162	5.411	0.690	0.111	0.019
SD	0.1739	0.2544	0.0325	0.3543	1.719	0.676	1.147	0.675	0.767
PHE	-0.8746	0.0284	-0.3525	82.087	67.753	39.262	1.487	5.254	0.906
SD	0.5222	0.0903	0.2786	7.0060	1.932	3.821	2.518	3.156	1.627
PRO-ring	1.0803	-4.8003	1.1733	81.985	70.247	49.983	-7.335	-2.320	-5.746
SD	0.5198	0.4051	0.3166	4.0049	3.267	2.515	4.250	2.373	1.666
CH-SER	-1.0798	-0.0184	-0.1136	9.496	6.870	8.256	1.603	1.217	1.060
SD	0.2107	0.1878	0.1927	0.6564	0.313	0.527	0.670	0.546	0.711
CH ₂ -SER	-0.2809	0.0089	0.0546	12.324	9.314	7.800	-0.253	-0.604	0.492
SD	0.1998	0.0487	0.1454	0.6112	0.331	0.353	0.355	0.253	0.721
CH-THR	-1.2957	0.2127	0.1282	8.716	7.077	7.794	0.673	0.618	1.258
SD	0.2277	0.1119	0.1374	0.6678	0.491	0.307	1.042	0.318	0.686
CH ₃ -THR	0.0817	0.1038	0.4302	26.699	19.869	20.134	0.530	0.024	-0.365
SD	0.1841	0.2011	0.2361	3.0589	0.782	1.801	1.086	0.844	1.510
CH-TYR	-1.4295	0.0024	-0.1510	10.949	7.953	9.053	2.089	1.324	2.357
SD	0.2783	0.1611	0.1704	1.4963	1.027	0.886	0.611	1.383	1.073
CH ₂ -TYR	-0.2982	-0.0052	-0.1210	13.720	8.411	15.348	-0.521	1.923	0.807
SD	0.1636	0.0831	0.1877	0.8230	0.706	0.897	0.606	1.608	0.269

among the set of prototypical molecules used in the definition of the building block, as shown in Table 1. Molecular polarizabilities estimated with the database are very accurate, as shown in Fig. 3. Each component of the diagonalized tensor is accurately reproduced as well (numerical data can be found in the ESI†).

Fig. 4 compares the magnitude and the direction of the molecular dipole moment vectors obtained using the database with those calculated from quantum mechanics. Our database is efficient to estimate not only the magnitude of the dipoles, with a mean percentual deviation of 14%, but also their directions, with

an average difference of around 6°. Fig. 5 stresses the quality of the building blocks to reproduce the overall isotropic polarizability α_{iso} and its anisotropy $\Delta\alpha$. The latter quantity is, as one would expect, more variable, emphasizing the importance of intramolecular environment effects on determining the shape and orientation of the polarizability ellipsoids.

3.1 Electrostatic potential maps

Aiming to test the efficiency of our database to estimate other properties in biomolecules, we have used the transferable



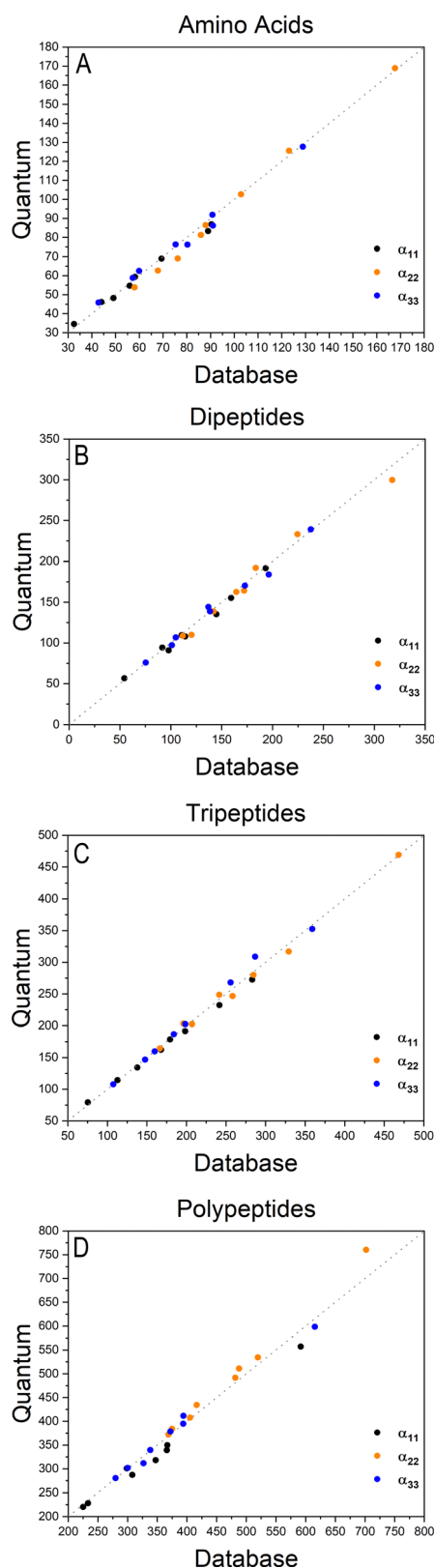


Fig. 3 Diagonalized polarizability tensor components for amino acids (A), dipeptides (B), tripeptides (C) and polypeptides (D), obtained using the database benchmarked against quantum-mechanical calculations at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory. The chart D at the bottom refers to the peptides used to create entries for the database. All values are in atomic units.

functional groups to reconstruct the dipolar electric potential for the MAGE-1 fragment (Fig. 6), which is a good approximation to the total electric potential.⁴⁶ The dipolar potential of an atomic group defining a basin Ω at a position $\mathbf{r}$ was therefore calculated from the ground-state dipole moment of the functional group:

$$V(\mathbf{r}; \Omega) = \frac{\boldsymbol{\mu}(\Omega) \cdot \mathbf{r}}{|\mathbf{r}|^3} \quad (6)$$

The sum over all functional groups provides the molecular electrostatic potential map. The set of distributed atomic dipoles could in principle be used to provide accurate electrostatic mapping. However, replacing them with larger building blocks and locating their dipole moments at each center of charge gives a very good overview of the charge distribution in the polypeptides. Electrostatic potential maps are relevant benchmarks because they are fundamental to understanding and interpreting the sources of electric properties and reactivity.

Electrostatic potential maps estimated using the dipole moments coming from the building-block database do not superimpose perfectly with the ones calculated using an atomic distribution of dipoles. Nevertheless, our database provides a satisfactory panorama, being particularly useful when a quick assessment is desired. The difference map shown in Fig. 6 indicates that the largest deviations occur in regions associated to the peptide bonds and the carboxyl terminal group. It does not necessarily imply that the dipole moments of such groups are ill defined. The inaccuracy may be a deficiency of the dipolar simplification itself, which reduces entire functional groups to point dipoles. The map constructed using the database presents a largely negative region around the $-\text{COO}^-$ group that is concentrated between the oxygen atoms. This almost coincides with the direction of the dipole moment vector for the group. An alternative to improve the description of the electrostatic potentials could be to split the group dipole vector into bond contributions.

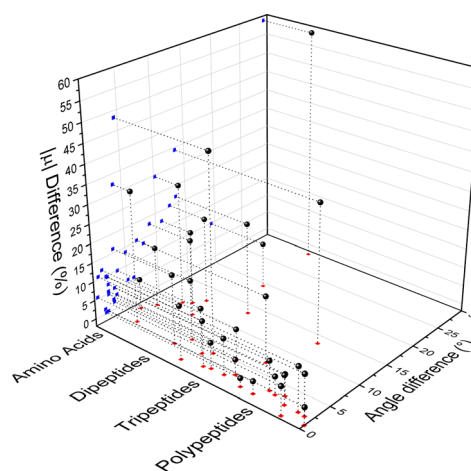


Fig. 4 Dipole moment deviation (percent), and angle differences (degrees) between quantum quantities and those obtained using the database.



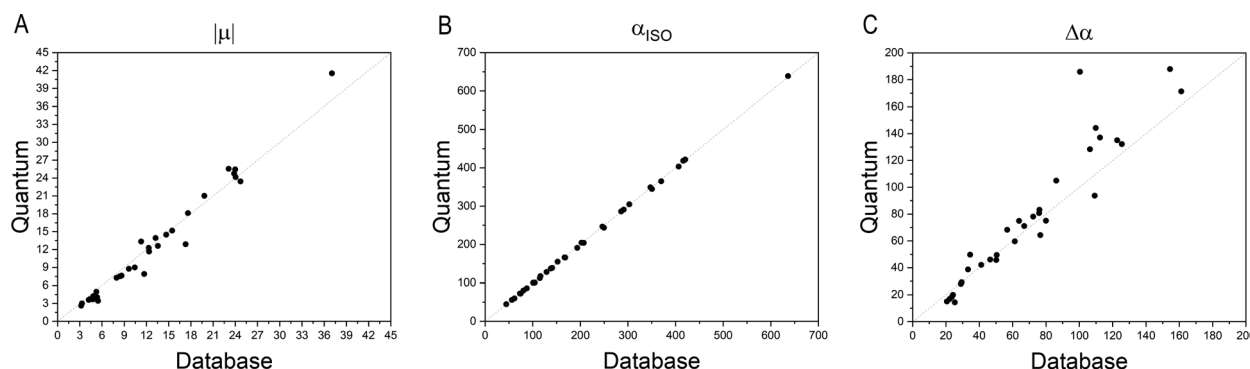


Fig. 5 Comparison between quantum and database properties for the module of dipole moments (left), the polarizabilities isotropy, (middle) and anisotropy (right). All values are in atomic units.

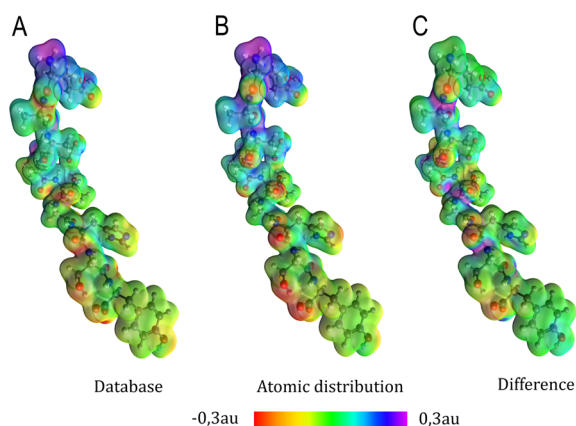


Fig. 6 Electrostatic potential map in atomic units of the MAGE-1 fragment plotted over a 0.01 a.u. isodensity surface calculated from eqn (6) using a functional group (database) and an atomic distribution approach.

3.2 Condensed-phase properties

Among several approaches to compute the influence of the intermolecular chemical environment in the electro-optical properties, calculations under periodic boundary conditions are certainly considered the most powerful ones. However, besides being restricted to crystalline systems, the amount of electronic correlation one can introduce is still quite limited. As an alternative, finite molecular aggregates can be used to estimate the properties of condensed phases, either crystalline or non-crystalline. In some cases, this can be done by means of an electrostatic dipole interaction model (DIM),⁴⁷ in others, by quantum-mechanically calculating the charge density of the entire cluster.⁴⁸

Consideration of a condensed medium has a profound impact on the properties derived from the charge density distribution. The presence of strong hydrogen bonds may induce severe changes in both the orientation and size of polarizability tensors and dipole moments.^{33,48} Here, we explicitly considered interactions between the peptides used to build the database and a solvent, represented by water molecules.

The semi-empirical DIM method is very fast, yet capable of returning accurate results compared to quantum-mechanical calculations. The idea is to correct gas-phase properties for effects of the medium a posteriori. It is based on electrostatic

interactions between pairs of dipole moments that simulate the effective electric field felt by a molecule, an atom or a building block. In our previous work, we demonstrated that replacing atoms or functional groups, instead of entire molecules, by point dipoles is more accurate.³³ According to our implementation, the i component of the local (applied plus induced) field on the basin Ω due to all neighboring basins Λ can be written as:

$$F_i^\Omega = F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Lambda \neq \Omega} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Lambda \quad (7)$$

where $T_{ij}^{\Omega\Lambda}$ is the ij component of the dipole field tensor between the atoms or functional groups Ω and Λ , defined as:

$$T^{\Omega\Lambda} = \frac{-3}{r_{\Omega\Lambda}^5} \begin{pmatrix} x_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & z_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} \end{pmatrix} \quad (8)$$

where $x_{\Omega\Lambda} = (x_\Omega - x_\Lambda)$ is the difference in the Cartesian x coordinate between the basins Ω and Λ , and $r_{\Omega\Lambda}$ is the corresponding interatomic distance. Functional-group positions are again taken at the center of charge of the group. From the total electric field and the unperturbed polarizability tensors, dipole moments can be recalculated:

$$\mu_j^{F_i}(\Omega) = \mu_j^0 + \alpha_{ij}(\Omega) \left(F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Lambda \neq \Omega} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Lambda \right) \quad (9)$$

Polarizabilities are obtained by finite differentiation. Cycles are very efficient on reaching the convergence criterion of 10^{-4} a.u. for the magnitude of the dipole moment.

We used glycine as a model. To ensure that the intermolecular-interaction sphere around a given central molecule is complete and that all relevant interactions are included, we explicitly added fifty eight water molecules around a glycine. This aggregate was subjected to geometry optimization using the CHARMM force field. A representation of the aggregate together with polarizability ellipsoids is given in Fig. 7. To complement our analysis, we also performed a quantum-mechanical calculation using an implicit



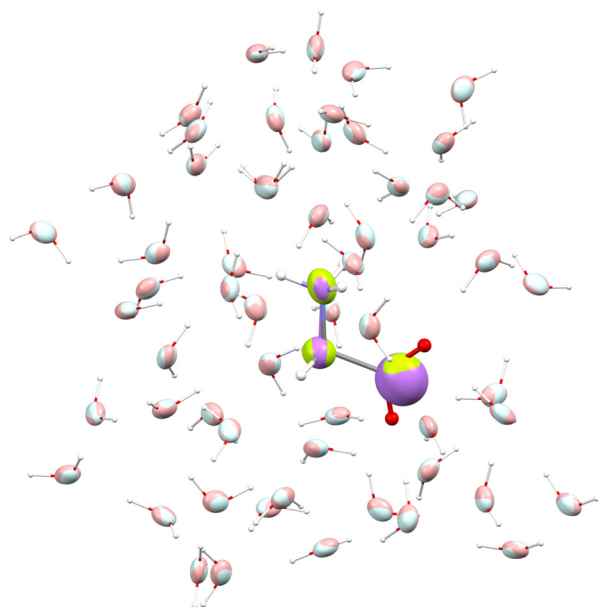


Fig. 7 Glycine molecule surrounded by water. Ellipsoids compare functional-group polarizabilities in the gas-phase (green/light blue) and in the condensed phase after using the DIM (purple/pink).

polarizable continuum medium (PCM). The results can be found in Table 2.

It is known that including an isotropic polarization due to the environment by means of implicit solvents may provide unreliable properties, in particular for those that depend most on the anisotropic polarization of the charge density.^{49,50} Nevertheless, both DIM and PCM showed an increment in the dipole moment with respect to the glycine molecule in isolation, about 10–30% when focusing on individual vector components. The magnitude of the dipole changes from 4.96 a.u. in the isolated situation to 6.5 a.u. when using DIM, and to 6.0 a.u. when employing PCM. The former method gives a dipole moment which deviates 0.9° from the vector direction obtained in the gas phase, whereas the latter provides a smaller deviation of 0.3°. This small reorientation is expected from PCM because it lacks directional intermolecular interactions.

Simulating the chemical environment of a molecule increases the electric field felt by it, which increases the charge-density polarization. However, it is not uncommon to observe a decrement in the molecular polarizability when moving from gas to

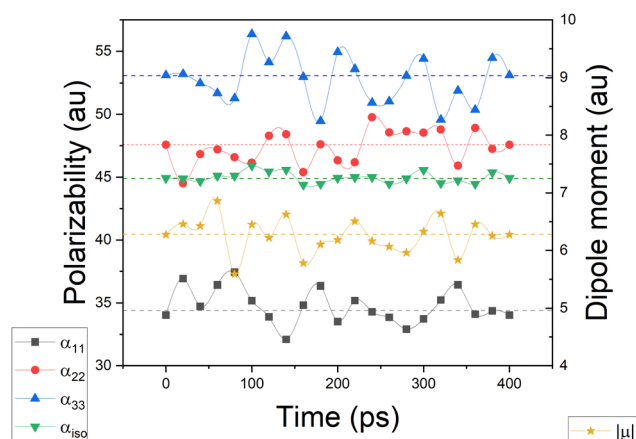


Fig. 8 Glycine molecular polarizabilities and dipole moments, evaluated after molecular dynamics simulation, with an overall time of 400 ps. The dashed lines represent the average values of a given quantity.

condensed phases. This is justified by a volume restriction imposed on the central molecule when it is explicitly surrounded by solvent molecules.³¹ Since PCM does not include any kind of volume restriction, we observed an increment of about 20–25% in each component of the diagonalized polarizability tensor whereas, for DIM, the components changed only slightly with respect to glycine in the gas phase. For the sake of clarity and to make sure that the obtained values of polarizabilities are representative for possible conformers of glycine, we performed additional molecular dynamic simulations to consider more than one geometry (for Cartesian coordinates and molecular geometries, the reader is referred to the ESI† pdb file). Once those geometries were obtained, we calculated molecular dipole moments and polarizabilities and compared them to other models used in this work. Graphical representation of the time evolution of dipole moments and polarizabilities is given in Fig. 8. To evaluate how reasonable the database-derived electric properties are, we used polarizabilities estimated *via* the Clausius–Mossotti equation as benchmark values, which shows the relationship between the experimentally derived dielectric constant and atomic polarizabilities. One must be however aware that the above-mentioned relationship works best for gases and is only approximately true for liquids or solids, particularly if the dielectric constant is large. In fact, to the best of our knowledge, there is no experimental polarizability data available, in particular for amino-acid systems

Table 2 Dipole moments and polarizability components for glycine calculated in isolation, using both explicit (DIM) and implicit (PCM) solvent models, and experimentally determined quantities. MD refers to the average value after molecular dynamics, and the respective standard deviation. All values are in atomic units

	μ_x	μ_y	μ_z	$ \mu $	α_{11}	α_{22}	α_{33}	α_{iso}
Isolated	2.78	−1.42	−3.85	4.96	34.5	45.8	53.9	44.7
DIM	3.55	−1.91	−5.05	6.47	35.7	44.9	53.1	44.6
PCM	3.36	−1.74	−4.70	6.02	43.3	56.7	64.1	54.7
MD				6.28 ± 0.31	34.4 ± 1.4	47.6 ± 1.4	53.1 ± 2.0	44.9 ± 0.4
EXP				6.2 ± 0.1^a				44.3 ± 0.6^b

^a 25 °C, 1 M, pH 6.7 using Kirkwoods dielectric mixture theory.⁵² ^b From molar refraction measured in aqueous solution at $\lambda = 589$ nm and 25 °C using the Clausius–Mossotti equation.⁵³



which would allow us to accurately compare the full anisotropy of the polarizability tensor. Thus our goal here is rather to make sure that the database delivers values of the same order of magnitude, rather than benchmark against exact numbers. The results are summarized in Table 2. The values referring to MD simulation agree well with both experimental values and the frozen local-minima geometry obtained by DIM, proving that for small systems such as glycine, the conformational changes are not significantly affecting the discussed electric properties.

4 Conclusions

In this work, we proposed a database to quickly and accurately estimate dipole moments and distributed polarizabilities of polypeptides. The database entries consist of twenty five unique building blocks. We discussed two applications. The first one is related to the reconstruction of electrostatic potential maps for biomolecules. The second is associated with the determination of properties for the condensed phase which includes water molecules within a region around an amino acid. A dipole interaction model was employed to take into account the polarization effects due to solvent molecules. Although we have used medium-size peptides as precursors for generating the database, it was proved to be useful to quickly obtain dipole moments and polarizabilities for smaller molecules, having a slightly different chemical nature, and larger peptides (up to nine amino acid residues). The next step of our work is to increase the variety of database entries allowing estimation of the properties of larger peptides and proteins. Certainly that will require inclusion of dynamic solvation medium, to better describe the influence of the solvent on the electric properties of the studied system. Furthermore, since our approach delivers currently only static polarizability tensors, neglecting the effects from oscillating electric fields, our intention is to eventually introduce frequency dependent polarizabilities, following for example the procedure already present in the literature.⁵¹ This approach will for sure be more beneficial for benchmarking database-derived polarizabilities against experimentally available parameters.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

This work was partially supported by the Brazilian agency FAPEMIG (project APQ-01465-21) and by the Polish PLGrid Infrastructure. AK dedicates this manuscript to Ryszard Jachimek.

Notes and references

- 1 S. Shabahang, S. Kim and S.-H. Yun, *Adv. Funct. Mater.*, 2018, **28**, 1706635.
- 2 D. Shan, E. Gerhard, C. Zhang, J. W. Tierney, D. Xie, Z. Liu and J. Yang, *Bioact. Mater.*, 2018, **3**, 434–445.
- 3 B. D. Ratner, *J. Biomed. Mater. Res.*, 1993, **27**, 837–850.
- 4 A. D. Costache, J. Ghosh, D. D. Knight and J. Kohn, *Adv. Eng. Mater.*, 2010, **12**, B17.
- 5 J. Applequist, *Acc. Chem. Res.*, 1977, **10**, 79–85.
- 6 K. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8533–8542.
- 7 T. Zhou and C. E. Dykstra, *J. Phys. Chem. A*, 2000, **104**, 2204–2210.
- 8 C. S. Ewig, M. Waldman and J. R. Maple, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 326–334.
- 9 M. in het Panhuis, R. W. Munn and P. L. A. Popelier, *J. Chem. Phys.*, 2004, **120**, 11479–11486.
- 10 D. Geldof, A. Krishtal, P. Geerlings and C. V. Alsenoy, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 13096–13103.
- 11 N. Otero, C. V. Alsenoy, C. Pouchan and P. Karamanis, *J. Comput. Chem.*, 2015, **36**, 1831–1843.
- 12 Y. Mei, A. C. Simmonett, F. C. Pickard, R. A. DiStasio, B. R. Brooks and Y. Shao, *J. Phys. Chem. A*, 2015, **119**, 5865–5882.
- 13 K. E. Laidig and R. F. W. Bader, *J. Chem. Phys.*, 1990, **93**, 7213–7224.
- 14 T. A. Keith, in *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*, ed. C. F. Matta and R. J. Boyd, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, ch. 3, pp. 61–94.
- 15 A. Krawczuk, D. Perez and P. Macchi, *J. Appl. Crystallogr.*, 2014, **47**, 1452–1458.
- 16 A. J. Stone and M. Alderton, *Mol. Phys.*, 2002, **100**, 221–233.
- 17 J. G. Angyan, G. Jansen, M. Loos, C. Hättig and B. A. Heß, *Chem. Phys. Lett.*, 1994, **219**, 267–273.
- 18 J. G. Angyan, C. Chipot, F. Dehey, C. Hättig and C. Millot, *J. Comput. Chem.*, 2003, **24**, 997–1008.
- 19 G. Jansen, C. Hättig, B. A. Heß and J. G. Angyan, *Mol. Phys.*, 1996, **88**, 69–92.
- 20 C. Hättig, G. Jansen, B. A. Heß and J. G. Angyan, *Mol. Phys.*, 1997, **91**, 145–160.
- 21 P. M. Dominiak, A. Volkov, A. P. Dominiak, K. N. Jarzembska and P. Coppens, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.*, 2009, **65**, 485–499.
- 22 B. Dittrich, T. Koritsanszky and P. Luger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2718–2721.
- 23 C. F. Matta and R. W. F. Bader, *Proteins: Struct., Funct., Genet.*, 2000, **40**, 310–329.
- 24 M. Ernst, L. H. R. Dos Santos, A. Krawczuk and P. Macchi, in *Understanding Intermolecular Interactions in the Solid State: Approaches and Techniques*, ed. D. Chopra, The Royal Society of Chemistry, London, 2019, ch. 7, pp. 211–242.
- 25 A. Kumar, P. Pandey, P. Chatterjee and A. D. MacKerell Jr., *J. Chem. Theory Comput.*, 2022, **18**, 1711–1725.
- 26 C. M. Baker, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, 2015, **5**, 241–254.
- 27 D. A. Dunmur, *Mol. Phys.*, 1972, **23**, 109–115.
- 28 H. Reis, S. Raptis, M. G. Papadopoulos, R. H. C. Jansen, D. N. Theodorou and R. W. Munn, *Theor. Chem. Acc.*, 1998, **99**, 384–390.
- 29 M. A. Spackman, P. Munshi and D. Jayatilaka, *Chem. Phys. Lett.*, 2007, **443**, 87–91.
- 30 A. M. Mkadmh, A. Hinchliffe and F. M. Abu-Awwad, *THEOCHEM*, 2009, **901**, 9–17.



- 31 L. H. R. Dos Santos, A. Krawczuk and P. Macchi, *J. Phys. Chem. A*, 2015, **119**, 3285–3298.
- 32 M. Guillaume and B. Champagne, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 3284–3289.
- 33 R. F. Ligorio, A. Krawczuk and L. H. R. Santos, *J. Phys. Chem. A*, 2020, **124**, 10008–10018.
- 34 R. F. Ligorio, A. Krawczuk and L. H. R. Santos, *J. Phys. Chem. A*, 2021, **125**, 4152–4159.
- 35 J. C. Cheville and P. C. Roche, *Mod. Pathol.*, 1999, **12**, 974–978.
- 36 B. R. Brooks, C. L. B. III, A. D. Mackerell, L. Nilsson, R. J. Petrella, B. Roux, Y. Won, G. Archontis, C. Bartels, S. Boresch, A. Caflisch, L. Caves, Q. Cui, A. R. Dinner, M. Feig, S. Fischer, J. Gao, M. Hodoscek, W. Im, K. Kucsera, T. Lazaridis, J. Ma, V. Ovchinnikov, E. Paci, R. W. Pastor, C. B. Post, J. Z. Pu, M. Schaefer, B. Tidor, R. M. Venable, H. L. Woodcock, X. Wu, W. Yang, D. M. York and M. Karplus, *J. Comput. Chem.*, 2009, **30**(10), 1545–1614.
- 37 J. R. Hammond, N. Govind, K. Kowalski, J. Autschbach and S. S. Xantheas, *J. Chem. Phys.*, 2009, **131**, 214103.
- 38 D. Hait and M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, **20**, 19800.
- 39 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **120**, 215–241.
- 40 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman and D. J. Fox, *Gaussian 16, Revision C.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- 41 T. A. Keith, *AIMAll (Version 19.10.12)*, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2019, aim.tkgristmill.com.
- 42 S. Jo, T. Kim, V. Iyer and W. Im, *J. Comput. Chem.*, 2008, **29**, 1859–1865.
- 43 S. Nose, *Mol. Phys.*, 1986, **57**, 187–191.
- 44 W. G. Hoover, *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.*, 1985, **31**, 1965–1967.
- 45 H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola and J. R. Haak, *J. Chem. Phys.*, 1984, **81**, 3684.
- 46 A. Jabluszewska, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos and P. Macchi, *ChemPhysChem*, 2020, **21**, 2155–2165.
- 47 L. Silberstein, *Philos. Mag.*, 1917, **33**, 92–128.
- 48 L. H. R. Dos Santos and P. Macchi, *Crystals*, 2016, **6**, 43.
- 49 J. Zhang, H. Zhang, T. Wu, Q. Wang and D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.*, 2017, **13**, 1034–1043.
- 50 J. R. Spaeth, I. G. Kevrekidis and A. Z. Panagiotopoulos, *J. Chem. Phys.*, 2011, **134**, 164902.
- 51 T. Seidler, A. Krawczuk, B. Champagne and K. Stadnicka, *J. Phys. Chem. C*, 2016, **120**, 4481–4494.
- 52 M. W. Aaron and E. H. Grant, *Trans. Faraday Soc.*, 1963, **59**, 85–89.
- 53 T. L. McMeekin, M. L. Groves and N. J. Hipp, Refractive indices of amino acids, proteins, and related substances, in *Amino Acids and Serum Proteins*, ed. J. Stekol, American Chemical Society, Washington DC, 1964, pp. 54–66.



ANEXO C – A building-block database of distributed polarizabilities and dipole moments to estimate optical properties of biomacromolecules in isolation or in an explicitly solvated medium

RESEARCH ARTICLE

A building-block database of distributed polarizabilities and dipole moments to estimate optical properties of biomacromolecules in isolation or in an explicitly solvated medium

Raphael F. Ligório¹ | José L. Rodrigues^{2,3} | Anna Krawczuk¹ |
Leonardo H. R. Dos Santos² 

¹Institut für Anorganische Chemie, Universität Göttingen, Göttingen, Germany

²Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

³Departamento de Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – Campus Grajaú, Grajaú, MA, Brazil

Correspondence

Leonardo H. R. Dos Santos, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos 6627, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brazil.
Email: leonardohrs@ufmg.br

Funding information

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Grant/Award Number: APQ-01465-21; Polish PLGrid Infrastructure

Abstract

Since atomic or functional-group properties in the bulk are generally not available from experimental methods, computational approaches based on partitioning schemes have emerged as a rapid yet accurate pathway to estimate the materials behavior from chemically meaningful building blocks. Among several applications, a comprehensive and systematically built database of atomic or group polarizabilities and related opto-electronic quantities would be very useful not only to envisage linear or non-linear optical properties of biomacromolecules but also to improve the accuracy of classical force fields devoted to simulate biochemical processes. In this work, we propose the first entries of such database that contains distributed polarizabilities and dipole moments extracted from fragments of peptides. Twenty three prototypical conformers of the dipeptides alanine–alanine and glycine–glycine were used to extract functional groups such as $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}-$, thus allowing construction of a diversity of chemically relevant environments. To evaluate the accuracy of our database, reconstructed properties of larger peptides containing up to six residues of alanine and glycine were tested against density functional theory calculations at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory. The procedure is particularly accurate for the diagonal components of the polarizability tensor with errors up to 15%. In order to include solvent effects explicitly, the peptides were also surrounded by a box of water molecules whose distribution was optimized using the CHARMM force field. Solvent effects introduced by a classical dipole–dipole interaction model were compared to those obtained from polarizable-continuum model calculations.

KEYWORDS

biomacromolecule, density functional theory, distributed polarizability, linear optical property, quantum theory of atoms in molecules

1 | INTRODUCTION

The set of electric polarizabilities and related properties of a molecule can be used to describe the changes in the electron density when an external electric field is applied.¹ For this reason, they provide pathways to predict the electrical susceptibility, the dielectric constants and the refractive indices of molecular materials in either gas or condensed phase from first-principle quantum-mechanical calculations.² In case that a suitable partitioning scheme is chosen to extract atomic or functional-group properties from a molecule or molecular properties from a condensed phase, polarizabilities also inform on how the electron density changes when moving the molecule or a subset of its atoms from one chemical environment to another, thus shedding some light on transferability of functional groups.³

On the other hand, including polarizabilities as parameters to describe part of the total molecular energy in force-field simulations could be remarkably useful in terms of accuracy.⁴ Traditionally, additive force fields have been developed including point atomic charges to compute electrostatic intermolecular interactions,⁵ thus neglecting details of the electron density distribution and anisotropy. This implies at least an incomplete inclusion of polarization effects due to vicinity.⁶ Recently, new developments on molecular mechanics appended these effects by means of considering atomic polarizabilities within the set of parameters.⁷ Among several methodologies,⁸ the Drude model, also known as Particle on Spring, attaches two charged (Drude) dummy particles to each atom, one to the core and another to the shell, and connects them by an harmonic oscillator. The magnitude of both charges is fixed but when the system experiences an electric field, for example, caused by the approximation of another molecule, the Drude-atom pair moves in response to it, thus mimicking the effects of induced electron polarization. The force constant of the harmonic spring connecting core and shell within an oscillator depends on the atomic polarizability. By fitting polarizability data and interaction energies, charge magnitudes and force constants may be obtained. In particular, among the variety of polarizable force fields, CHARMM^{9,10} allows the inclusion of polarizability tensors rather than only the isotropic equivalent.¹¹

Accurate values of atomic polarizabilities remain difficult to find though. While experimental quantities are hard to obtain and generally do not inform on molecular sub-units, highly correlated quantum methods associated with partitioning schemes become rapidly unfeasible for the larger and more relevant systems. Therefore, new procedures have emerged to estimate not only the isotropic polarizabilities but also the anisotropy of the building-block polarizability tensors. In 2019, some of us have created a generalized database that included polarizability tensors of various relevant functional groups.¹² In that work, the polarizability of a particular transferable group was reconstructed from a set of previously selected molecular entries rotated to a common coordinate system and then clustered appropriately using a genetic algorithm. Combination of the building blocks allowed prediction of optical properties of new molecules with high accuracy. However, databases are not the only way. A recently published work¹³

shows another method based on artificial intelligence to precisely estimate atomic polarizabilities from a very large molecular training set.

The importance of taking into account the chemical environment of a functional group when trying to estimate electro-optical properties of molecular materials from transferable sub-units was discussed in our previous works.^{14,15} Covalent bonds and the strongest hydrogen bonding interactions proved to be the most relevant perturbations to be accounted in case highly accurate molecular polarizability tensors are desired. When transferable functional groups were extracted from amino acids or amino acid residuals, we needed to use an atom-dipole interaction model to semi-empirically correct for environment effects in a set of polymers and molecular aggregates. Aiming at finding efficient algorithms to reconstruct the materials behavior from their building blocks, approaches such as the local field theory,^{16,17} would be equivalent.³ In this work, we propose an alternative that is to estimate transferable polarizability tensors for some building blocks commonly found in peptides and proteins. A collection of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ and $-\text{CONH}-$ groups was extracted from 17 alanine-alanine and 6 glycine-glycine dipeptide conformers instead of simple amino acids. In this case, the most relevant polarization effects are already accurately considered at the electronic-structure calculation stage without the need for further corrections. Estimated transferable polarizability tensors and dipole moments are capable of reconstructing properties of larger biomolecules with quality. Our database is also expanded to consider explicit water molecules as solvent with performance compared with that of continuum model simulations.

2 | COMPUTATIONAL METHODS

Seventeen Alanine-alanine (ala-ala) and six glycine-glycine (gly-gly) prototypical conformers were chosen after a conformational search as previously described.¹⁸ Overall, five building blocks were selected and a number of entries were gathered, namely, 12 $-\text{CH}_2-$, 34 $-\text{CHCH}_3-$, 23 $-\text{NH}_2$, 23 $-\text{COOH}$ and 23 $-\text{CONH}-$ groups. Transferable polarizability tensors and dipole moments were calculated by averaging all data for a given group. To evaluate the accuracy of the database, four peptides containing up to six amino-acid residues were used: gly-ala-gly-ala-gly-ala, penta-gly, penta-ala and gly-ala-gly-ala. Atomic polarizabilities and dipole moments were also obtained by quantum-mechanical calculations followed by application of a partitioning scheme and used as reference to inform on the quality of the database. Peptide geometries were not optimized and can be found in Data S1. Although we have chosen a small subset of peptides to perform our tests, the method is extendable to other molecules.

2.1 | Quantum-mechanical calculations

In previous works,^{14,15} we have benchmarked 30 DFT functionals for their performance on estimating molecular distributed polarizabilities

and atomic tensors against CCSD reference calculations using the aug-cc-pVDZ basis set. Functionals of the M06 class, in particular M06-HF, proved to be very useful to reproduce CCSD results and were chosen here for further calculations.

Wavefunction calculations were performed at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory using the Gaussian 16 program.¹⁹ In order to retrieve building-block properties, different partitioning methods could in principle be used. We note by passing that of special importance for polarizabilities is the electron-density partitioning method based on the Hirshfeld scheme.^{20–24} However, here we adopted the one provided by Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM). It provides uniquely determined atomic boundaries, an origin-independent definition of atomic dipole moments, and generally good exportability of building blocks. The AIMAll software²⁵ was used to partition the electron densities according to QTAIM. Atomic polarizabilities were computed using the PolarBer program.²⁶ Within our formalism, atomic dipole moments $\mu(\Omega)$ can be described as a sum of a polarization component and a charge-translation contribution. The first, $\mu_p(\Omega)$, consists of an integration over the atomic basin volume Ω while the second, $\mu_c(\Omega)$, takes into account translation of electronic charge between atomic basins:

$$\mu(\Omega) = \mu_p(\Omega) + \mu_c(\Omega) = - \int_{\Omega} [r - R_{\Omega}] \rho(r) dr + [R_{\Omega} - R_0] q(\Omega). \quad (1)$$

R_{Ω} denotes the position of the atomic basin Ω , R_0 is the origin of an arbitrary coordinate system and $q(\Omega)$ is the atomic charge. $\mu_c(\Omega)$ can be modified in order to remove the origin dependence allowing us to export atoms and building blocks between molecules:

$$\mu_c(\Omega) = \sum_{\Lambda} q(\Omega|\Lambda) [R_{BCP} - R_{\Omega}]. \quad (2)$$

$q(\Omega|\Lambda)$ is the charge induced into Ω by its bond to Λ , R_{BCP} is the position of the bond critical point (BCP) connecting nuclei Ω and Λ , measured from the arbitrary origin R_0 , and the sum runs over all Λ basins bonded to Ω . Once atomic dipole moments are computed, the polarizability tensor components $\alpha_{ij}(\Omega)$ of each basin can be obtained by numerical differentiation with respect to an externally applied electric field. To ensure linear response of the electron density to the field, calculations were performed using a static field with magnitude of 0.001 a.u. applied along each one of the positive and negative Cartesian directions, then averaging values for opposite directions. Thus, the $\alpha_{ij}(\Omega)$ component of the atomic tensor is:

$$\alpha_{ij}(\Omega) = \lim_{F_j^{\text{ext}} \rightarrow 0} \frac{\mu_i^{\text{ext}}(\Omega) - \mu_i^0(\Omega)}{F_j^{\text{ext}}}, \quad (3)$$

in which $\mu_i^{\text{ext}}(\Omega)$ is the dipole component in the i direction calculated with the uniform external field F^{ext} applied along the j direction. Tensors obtained in this way are not necessarily symmetrical. However, we perform the decomposition of non-symmetric tensors into their

symmetric and anti-symmetric parts using the method recommended by Nye.^{27,28}

Atomic polarizability tensors can be visualized in the same space as the molecule assuming $1 \text{ \AA}^3 \equiv 1 \text{ \AA}$. Diagonalization of the symmetric tensors defines the eigenvalues with respect to which ellipsoid semi-axes are proportional. A scaling of $0.2 \text{ \AA}^{-2}$ is used to reduce the size of ellipsoids for visualization purposes. In this work, the isotropic polarizability is calculated as:

$$\alpha_{\text{iso}} = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}), \quad (4)$$

where α_{ii} denotes a component of the diagonalized polarizability tensor.

2.2 | Building-block database entries

Functional groups coming from different molecules must first be reoriented before merged to provide the transferable quantities. Therefore, it is necessary to choose a common coordinate framework. This can be done by using the so-called charge tensor Q , analogous to the inertia tensor, in which atomic masses are replaced by the atomic numbers Z_i ¹²:

$$Q = \begin{bmatrix} \sum_i Z_i (y_i^2 + z_i^2) & -\sum_i Z_i y_i x_i & -\sum_i Z_i z_i x_i \\ -\sum_i Z_i y_i x_i & \sum_i Z_i (x_i^2 + z_i^2) & -\sum_i Z_i z_i y_i \\ -\sum_i Z_i z_i x_i & -\sum_i Z_i z_i y_i & \sum_i Z_i (x_i^2 + y_i^2) \end{bmatrix}, \quad (5)$$

where x_i , y_i , z_i are the Cartesian coordinates of each atom within a given functional group expressed in terms of the original arbitrary Cartesian system. Once the origin is translated to the center of charge of the group, diagonalization of the charge tensor provides a rotation matrix from which atomic positions can be reoriented. Transferable properties are estimated by averaging quantities for the set of functional groups of the same type.

In general, there are eight possibilities of rotation matrix, depending upon sign inversion of any of their three eigenvectors. Polarizability tensors would be equivalent but symmetry related. The strategy to properly orient groups is to obligate one atom to belong to the first octant of the common framework system. To obtain the properties of new molecules, the transferable functional groups are oriented accordingly to the desired geometry, see Figure 1. Our routine is able to identify each building block from a coordinate file. For additional details on the database entries, see Table S9.

3 | RESULTS

Of course, the electron density of a given building block and its associated polarizability tensor depends on the electronic distribution of

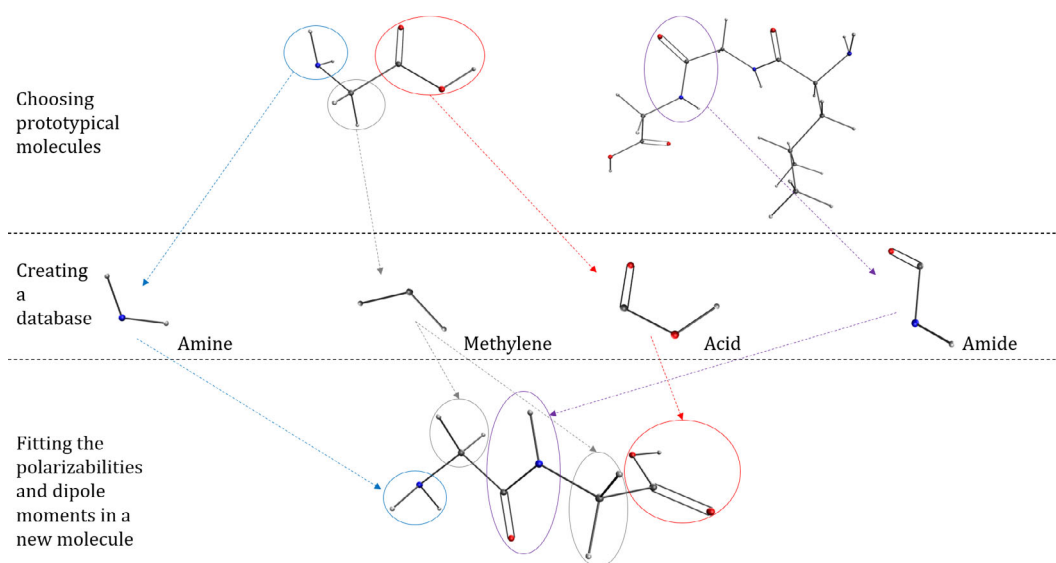


FIGURE 1 General steps for creating a building-block database of polarizabilities and dipole moments. Virtually any molecule containing the set of building blocks can be used as entry. The quality of the transferable properties depends on the chemical environment taken into account

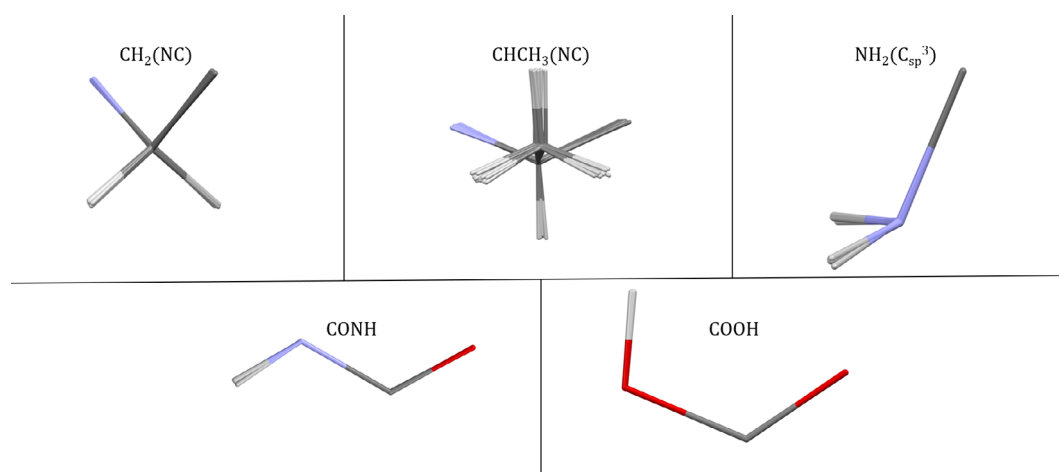


FIGURE 2 Building blocks chosen to build the database: 12 $\text{—CH}_2\text{—}$, 34 $\text{—CHCH}_3\text{—}$, 23 —NH_2 , 23 —CONH— , and 23 —COOH overlapped. In parenthesis, the atoms used to ensure the proper symmetry of the polarizability tensors

the environment where it is embedded. For example, the properties of a $\text{—CH}_2\text{—}$ group eventually extracted from the highly symmetrical methane molecule would be different than those of the same group extracted from the less symmetrical glycine. In the former case, the partitioned electron density of the group possesses the same symmetry of the idealized $\text{—CH}_2\text{—}$ group which is C_{2v} . However, in the latter situation, although the idealized functional group should still have C_{2v} point symmetry, the presence of different atoms directly attached to it (C and N atom) lowers its effective symmetry to C_s . For a C_{2v} electron density, the polarizability tensor must have all off-diagonal terms equal to zero whereas for C_s symmetry, the values for off-diagonal tensor components can be either positive or negative. For this reason, in order to ensure consistent values for off-diagonal components after

group rotation, we have explicitly included neighboring atoms to compute the idealized, transferable group. This procedure decreases the symmetry of the groups but has the advantage of taking into account beforehand the polarization impact of these dummy atoms on the database. Thus, polarizabilities and dipole moments are extracted from prototypes containing the proper perturbed chemical environment. Immediate environment was also considered for computing transferable $\text{—CHCH}_3\text{—}$ and —NH_2 groups, as shown in Figure 2. Because —CONH— and —COOH are both planar arrangements with linked atoms lying in the group plane, there is no need to include dummy atoms for these building blocks.

As shown in the Figure 2, how well the building blocks extracted from many conformers superimpose to each other depends on the

TABLE 1 Dipole moment and polarizability tensor components (in a.u.) for peptides reconstructed using our database and comparison with quantum-mechanical calculations at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory

	μ_x	μ_y	μ_z	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{xy}	α_{xz}	α_{yz}	α_{iso}
cycle-ala-gly-ala-gly-ala										
M06-HF	−0.01	−0.45	1.66	219.8	209.5	174.7	−2.3	0.8	−1.0	201.3
DATABASE	−0.17	−0.77	2.17	210.3	211.7	204.1	−1.9	5.6	−1.2	208.7
SD	0.59	0.34	0.86	10.8	4.0	11.9	6.2	6.4	6.5	8.9
penta-gly										
M06-HF	0.27	−2.02	−0.62	192.8	195.9	156.6	−5.8	−3.2	0.4	181.8
DATABASE	0.04	−2.36	−0.60	180.4	193.2	164.8	−3.6	−3.2	1.2	179.5
SD	0.39	0.37	0.88	5.6	7.3	15.1	3.0	5.7	5.4	9.3
penta-ala										
M06-HF	−0.29	2.62	1.40	299.3	225.0	209.2	−0.2	−12.4	2.8	244.5
DATABASE	0.05	3.23	1.87	262.6	234.1	225.7	0.5	−11.9	3.5	240.8
SD	0.27	0.86	0.82	6.7	10.6	10.2	9.5	8.1	8.4	9.2
gly-ala-gly-ala										
M06-HF	0.47	0.34	0.32	198.8	172.4	142.8	3.2	2.0	0.2	171.3
DATABASE	0.55	0.25	0.73	183.2	175.0	150.7	1.0	1.5	−1.0	169.6
SD	0.26	0.50	0.61	4.5	9.1	8.7	5.5	5.5	4.8	7.4

Note: SD stands for the standard deviations estimated from the database entries.

degrees of freedom of the particular functional group. The $-\text{CHCH}_3-$ grouping shows the largest deviations due to the presence of the C—C sigma bond which allows for free rotation of the methyl group with respect to the bond axis. Different conformers of the other four functional groups superimpose much better. In fact, differences among many conformers can barely be noticed. Although functional groups taken from different prototypical molecules generically do not superimpose perfectly when placed in a common framework, this introduces advantage in our database in terms of capturing some molecular flexibility among similar systems. Geometrical similarities among the conformers used to construct the database can be quantified by standard deviations measured for each entry with respect to the transferable database group.

Aiming at testing the efficiency of our approach to estimate electro-optical properties in biomolecules, we have used the transferable building blocks to reconstruct molecular dipole moments and polarizability tensors for a series of polypeptides that do not belong to the set originally used to build the database (atomic coordinates, dipole moments and polarizability tensor components are provided in Tables S1–S8). These results were benchmarked against quantum-mechanical calculations, see Table 1. Standard deviations for molecular polarizability tensor components, calculated as the sum of the uncertainties from each building block, vary between 3 to 15 a.u. whereas that for dipole moments do not exceed 0.9 a.u. When the main diagonal components of the molecular polarizability are compared to the DFT reference, we observed percent deviations between 2% and 15%, thus attesting the quality of our estimation. Off-diagonal components tend to deviate more, with differences as large as 3 to

4 a.u. but such quantities are typically much smaller than those located at the tensor diagonal. Noteworthy, even in the cyclic peptide, where covalent interactions significantly distort the electron density of the building blocks closing the ring, we see quite good agreement. Distributed polarizabilities are shown in Figure 3. The importance of considering the expanded functional groups by means of including dummy atoms, thus ensuring the proper group rotation, is visually revealed by looking at the $-\text{CHCH}_3-$ ellipsoids. They tend to be slightly rotated toward the carbon dummy and help to describe the anisotropy of the molecular property with accuracy.¹⁴

Figure 4 compares the molecular dipole moment vectors estimated from our database with those calculated quantum-mechanically. The building block reconstruction slightly overestimates the magnitude of the dipoles while its orientation is very well reproduced. Details for each building block of the peptide ala-gly-ala-gly are shown in Figure 5. Dipole moments for the more polar building blocks, namely $-\text{CONH}-$, $-\text{NH}_2$ and $-\text{COOH}$, are very accurately estimated. However, the dipole vector of the $-\text{CHCH}_3$ group is more faulty. This is probably a consequence of its smaller magnitude and the larger influence of the non-covalent chemical environment experienced by the highly polarizable functional group.

To complement our analysis, we have used the transferable dipole moment vectors of the functional groups estimated using our database to compute the dipolar electric potential which is a good estimator of the total electric potential of a peptide.¹⁸ The dipolar potential of an atomic grouping defining a basin Ω at a position $\mathbf{r}$ was therefore calculated from the ground-state dipole moment of the group using simple electrostatics as:

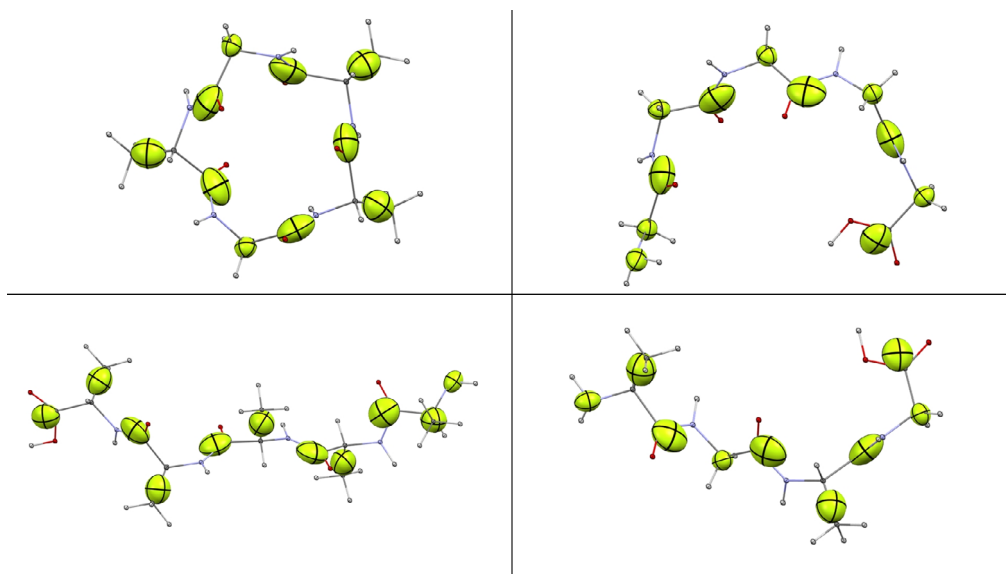


FIGURE 3 Distributed polarizability tensors for polypeptides estimated from the building block database. Top left: cycle-ala-gly-ala-gly-ala, top right: penta-gly, bottom left: penta-ala and bottom right: gly-ala-gly-ala. Ellipsoids are centered at the center of charge of each group

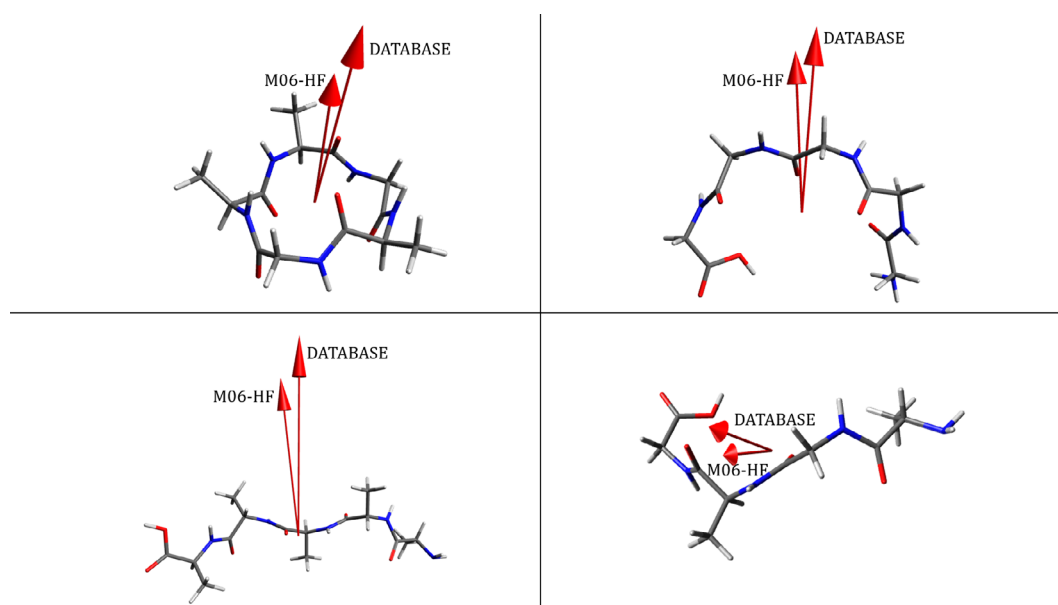


FIGURE 4 Molecular dipole moments reconstructed from the database and calculated quantum mechanically at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory. Top left: cycle-ala-gly-ala-gly-ala, top right: penta-gly, bottom left: penta-ala and bottom right: gly-ala-gly-ala. Vectors originate from the center of charge of each molecule

$$V(\mathbf{r}; \Omega) = \frac{\boldsymbol{\mu}(\Omega) \cdot \mathbf{r}}{|\mathbf{r}|^3} \quad (6)$$

Summation over all functional groups provide the molecular electrostatic potential map. Normally, the set of distributed atomic dipole moments would be used in order to have an accurate electrostatic mapping, but replacing them by the larger building blocks and locating their dipole moments at each center of charge provides an excellent panorama of the charge distribution in the molecules. Electrostatic

potentials are important benchmarks given that they are key to understand and interpret the sources of local electric properties as well as reactivity. Figure 6 shows the reconstructed electrostatic potential of the gly-ala-gly-gla peptide and compares it with the quantum-mechanical reference, using the same building block approach, but with dipoles moments gathered from DFT calculations for that specific peptide conformer. Significant deviations are observed only around the $-\text{CHCH}_3-$ group, as would be expected from the results discussed above that proves the limited transferability of this building

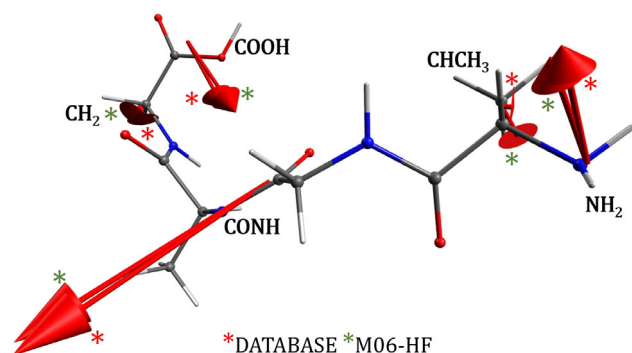


FIGURE 5 Dipole moment vectors for individual functional groups reconstructed from the database and calculated quantum mechanically at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory for the ala-gly-ala-gly peptide

block as a consequence of the larger structural deviations coming from the database input conformers. Overall, deviations in electrostatic potential at a point with respect to the DFT calculations are not larger than 0.6 a.u. For other polypeptides, see Data S1.

A long-term goal of our work is to accurately predict optical properties of condensed phases such as electric susceptibility tensors, refractive indices and birefringence. For this reason, we are also interested in understanding the effect of intermolecular interactions on the distributed polarizabilities and dipole moments. Some electrostatic models have been proposed to study these perturbations in molecular crystals.^{29–32} These methods can be used to correct the dipoles obtained in gas phase in order to take into account crystal-field effects at least partially. Being based on point electrostatics, these methodologies typically do not account for the electron-density polarization experienced by a functional group due to its environment. The procedure known as atom-dipole interaction model (ADIM) is based on the replacement of entire neighboring molecules by a set of molecular point dipoles.^{33–38} In our previous work, we have shown that replacing atoms or functional groups, instead of whole molecules, by point dipoles is more accurate when one aims at reproducing crystal field effects.¹⁴ Within our adaptation, the i component of the local (applied plus induced) field on the basin Ω due to all neighboring basins Λ can be expressed as:

$$F_i^\Omega = F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Lambda \neq \Omega} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Lambda, \quad (7)$$

where $T_{ij}^{\Omega\Lambda}$ is the ij component of the dipole field tensor between the atoms or functional groups Ω and Λ :

$$T^{\Omega\Lambda} = \frac{-3}{r_{\Omega\Lambda}^5} \begin{pmatrix} x_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & z_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} \end{pmatrix}, \quad (8)$$

$x_{\Omega\Lambda} = (x_\Omega - x_\Lambda)$ is the difference in the Cartesian x coordinate between the basins Ω and Λ , and $r_{\Omega\Lambda}$ is the associated interatomic distance. When Ω and Λ are functional groups, their positions are taken at the center of charge of the group. From the total electric field and the original polarizability tensors, we can recalculate dipole moments,

$$\mu_j^{F_i}(\Omega) = \mu_j^0 + \alpha_{ij}(\Omega) \left(F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Lambda \neq \Omega} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Lambda \right), \quad (9)$$

and then, polarizabilities by finite differentiation. Iterative cycles are very efficient on reaching the convergence criterion of 10^{-4} a.u. for the magnitude of the dipole moment of the tested peptides.

In the case of peptides, it is of biological relevance to consider water molecules as surroundings. In this work, a set of water molecules surrounding the peptides ala-gly-ala-gly and cycle-ala-gly-ala-gly-ala were tested along with a larger chain created using nine alternated glycine and alanine residuals. The CHARMM force field⁹ was employed to optimize the peptide geometries when embedded into a box of water. The solvent box, built with CHARMM-GUI,³⁹ is a cube with dimension of 10 Å from the edges of the peptide, see Figure 7. We have compared the electro-optical properties of the peptides in water estimated from a variety of different procedures: the optimized peptide geometry was used as input for a quantum-mechanical calculation at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level in (1) gas phase and in (2) a polarizable continuum solvent characterized by the dielectric constant of water; (3) our database was used to reconstruct the properties of the peptides from the optimized geometries in water; (4) in our modified ADIM implementation, water molecules were explicitly taken into account as represented by their polarizability and dipole moment placed at the center of charge of each molecule, atoms of the peptides were treated separately as having their polarizabilities and dipole moments taken from QTAIM partitioning of the M06-HF/aug-cc-pVDZ electron densities; (5) another ADIM modification uses polarizabilities and dipole moments of the transferable functional groups coming from the database. Results are gathered in Table 2.

As one would expect, polarizabilities and dipole moments calculated in gas phase, which means using approaches (1) and (2), are significantly smaller than those estimated using some kind of solvation. Treating the solvent as a continuum homogeneous medium could be problematic when dealing with properties directly dependent on the anisotropic polarization of the electron density due to neighborhood.^{40,41} Nevertheless, we observed a consistent increase in dipole moment when going from gas-phase calculations to a polarizable continuum solvent. Overall, when comparing the dipole magnitude of isolated and solvated systems, we see an increment up to 0.6 a.u. in individual vector components from the former to the latter phases, which is a consequence of the augmentation of the local electric field both in magnitude and direction. Polarizabilities estimated using the continuum water tend to be larger than those calculated from an explicit solvent treatment as performed according to (4) and (5). The overestimation is around 20%–30%. Despite the increment in

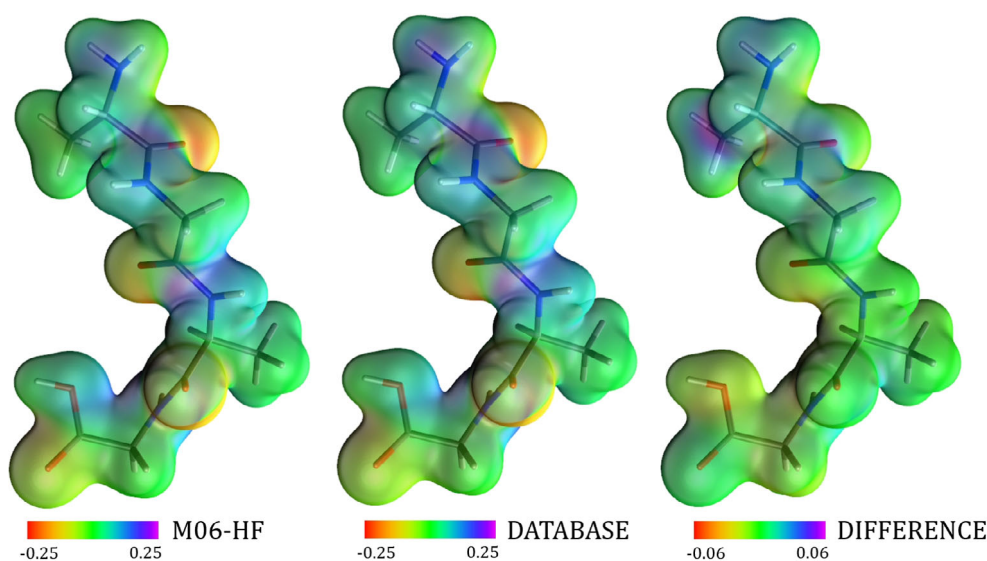


FIGURE 6 Electrostatic potential reconstructed from functional-group dipole moments for the gly-ala-gly-ala peptide (in a.u.) plotted on a 0.02 a.u. iso-density surface

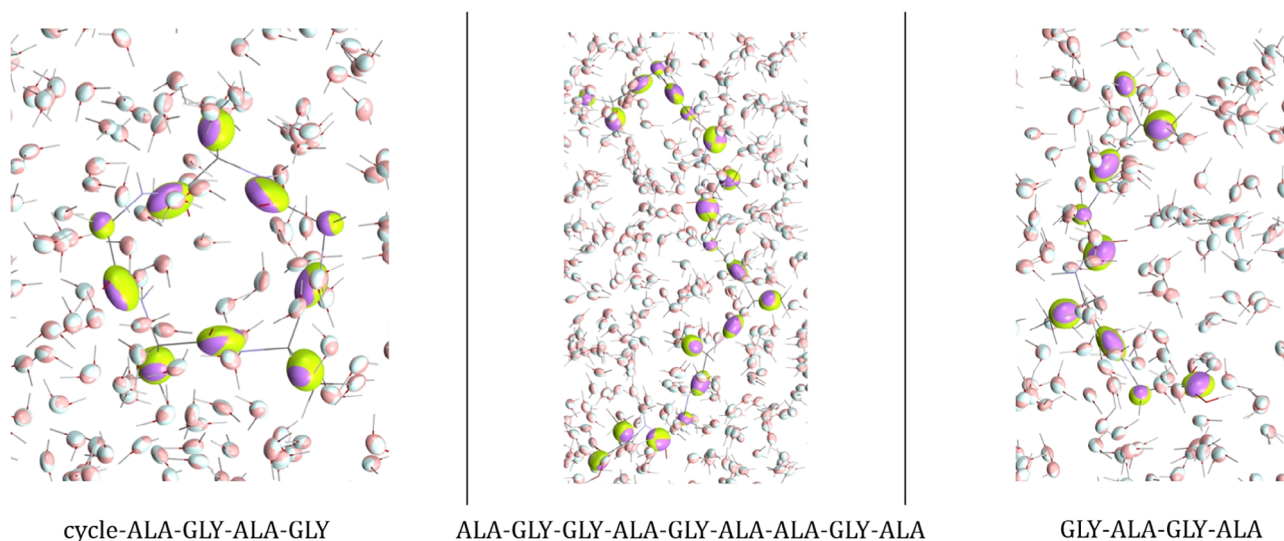


FIGURE 7 Polarizability ellipsoids for the building blocks of some peptides embedded in water after geometry optimization using the CHARMM force field. Green and light blue indicate ellipsoids directly taken from the database whilst purple and pink indicate those after application of our version of the ADIM model

polarizability due to solvent polarization effects, one could also expect some decrement in a few tensor components as a result of the volume restriction a given central molecule undergoes when going from gas phase to a cluster where it is explicitly surrounded by solvent.⁴² Therefore, one could see methods (1) and (2) as a lower limit from which polarizabilities should increase upon solvation, and approach (3) as an upper limit which does not consider the correct anisotropy of the molecular vicinity. We notice by passing that these results are very consistent with our previous work,¹⁴ where we observed a reduction of some atomic or functional-group polarizabilities when completing the first interaction sphere of a central molecule in a few molecular crystals. Procedures (4) and (5), which introduce modification of functional-group properties by ADIM, are the ones that better capture the particularities of the electron density around a molecule

of interest and should be the preferred choice in case high accuracy is needed. In this sense, our database can also be used to predict solvent effects on electro-optical properties of biomolecules or environment effects on molecular crystals, not limited to water, but extensible to other solvents.

4 | CONCLUSIONS

In this work, we discussed a general approach to create and apply a database containing polarizabilities and dipole moments. Instead of using cluster methods to properly estimate the environment, we have averaged quantities extracted from a variety of molecular conformers. This choice provides good accuracy at the same time that better

TABLE 2 Dipole moment and polarizability tensor components (in a.u.) for three peptides embedded into water

	μ_x	μ_y	μ_z	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{xy}	α_{xz}	α_{yz}
cycle-ala-gly-ala-gly-ala									
(1) M06-HF	−0.54	−0.71	1.50	215.1	211.7	184.8	−6.3	8.1	−5.1
(2) DATABASE	−0.65	−1.10	1.94	207.6	213.9	204.6	−2.5	7.4	−5.3
(3) PCM	−0.67	−0.97	2.17	268.8	273.6	277.7	−7.0	8.7	−14.2
(4) ADIM	−1.02	−0.94	2.17	209.4	208.3	186.0	−2.7	4.8	−10.4
(5) DATABASE + ADIM	−1.01	−1.18	2.64	202.3	210.7	206.5	0.6	3.7	−11.3
ala-gly-gly-ala-gly-ala-ala-gly-ala									
(1) M06-HF	2.09	1.87	−1.47	428.2	376.9	341.6	14.1	15.1	−3.9
(2) DATABASE	1.69	1.38	−2.40	394.4	371.6	369.0	8.0	15.6	−6.1
(3) PCM	2.34	2.38	−2.26	521.6	486.5	486.9	8.8	18.8	−11.4
(4) ADIM	2.51	2.42	−1.78	408.9	374.5	349.9	10.5	12.7	−3.7
(5) DATABASE + ADIM	2.11	1.90	−2.86	378.3	370.6	377.7	4.8	12.5	−6.2
ala-gly-ala-gly									
(1) M06-HF	1.38	0.45	−0.40	196.9	167.6	152.0	0.8	−6.8	−0.2
(2) DATABASE	1.26	0.44	−0.44	174.2	170.3	164.5	4.0	−7.8	0.5
(3) PCM	1.82	0.65	−0.48	234.7	219.0	213.4	2.1	−8.5	2.4
(4) ADIM	1.36	0.46	−0.25	186.1	160.9	162.6	1.3	−8.5	1.8
(5) DATABASE + ADIM	1.33	0.40	−0.29	164.4	163.7	175.3	4.4	−8.6	2.3

Note: (1) Gas-phase calculation at the M06-HF/aug-cc-pVDZ level of theory, (2) database reconstruction (gas phase), (3) polarizable continuum solvent (PCM) calculation at the same theory level, (4) ADIM implementation, and (5) ADIM modification using the database entries.

captures the molecular flexibility inherently present in large biomolecules. Our database entries are suitable to quickly estimate electrostatic potential maps and can also be employed to predict solvent or crystal field effects by means of a dipole interaction model.

The database provides transferable functional groups from which electro-optical properties of peptides can be reconstructed. Molecular polarizability tensors reconstructed from the database differ by less than 10%–15% from quantum-mechanical reference calculations. Molecular dipole moments deviate not more than 0.9 a.u. Electrostatic potential maps helped us to assess the quality of the building blocks showing good predictability power.

Implicit (PCM) and explicit (ADIM) models were used to estimate the changes in polarizability and dipole moments when going from gas to condensed phases. ADIM is a more efficient choice when compared to PCM because it better captures details of the anisotropy of the electron densities by explicitly including molecules in the surroundings. On the one hand, the replacement of functional groups by classical dipoles, instead of the more traditional replacement of entire molecular units, seems good enough to generate polarizability tensors and dipole vectors with accuracy. On the other hand, the replacement of atoms by dipoles, instead of functional groups, does not show significant improvement. The next step of our work is to increase the number and variety of database entries, thus allowing the estimation of properties of larger peptides and proteins.

Since all polarizabilities obtained in this work are static, we also plan to develop a more general scheme to include dynamic quantities thus taking into account the effect of an oscillating electric field with a given frequency.⁴³

ACKNOWLEDGMENT

This work was partially supported by the Brazilian agency FAPEMIG (project APQ-01465-21) and by the Polish PLGrid Infrastructure.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All information that supports the findings of this study is available in the local database at Universität Göttingen, and will be provided upon request.

ORCID

Leonardo H. R. Dos Santos  <https://orcid.org/0000-0002-1418-5048>

REFERENCES

- [1] D. M. Elking, L. Perera, R. Duke, T. Darden, L. G. Pedersen, *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 3283.
- [2] L. H. R. Dos Santos, P. Macchi, *Crystals* **2016**, 6, 43.
- [3] L. H. R. Dos Santos, A. Krawczuk, P. Macchi, *J. Phys. Chem. A* **2015**, 119, 3285.
- [4] F. Lin, A. D. MacKerell Jr., *Methods Mol. Biol.* **2022**, 2019, 21.
- [5] T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **1995**, 17, 520.
- [6] P. Cieplak, F. Dupradeau, Y. Duan, J. Wang, *J. Phys. Condens. Matter* **2009**, 21, 333102.
- [7] C. M. Baker, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2015**, 5, 241.
- [8] D. Bedrov, J. Piquemal, O. Borodin, A. D. MacKerell Jr., B. Roux, C. Schroder, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 7940.
- [9] B. R. Brooks, C. L. Brooks III, A. D. MacKerell Jr., L. Nilsson, R. J. Petrella, B. Roux, Y. Won, G. Archontis, C. Bartels, S. Boresch, A. Caflisch, L. Caves, Q. Cui, A. R. Dinner, M. Feig, S. Fischer, J. Gao, M. Hodoscek, W. Im, K. Kuczera, T. Lazaridis, J. Ma, V. Ovchinnikov, E. Paci, R. W. Pastor, C. B. Post, J. Z. Pu, M. Schaefer, B. Tidor, R. M.

- Venable, H. L. Woodcock, X. Wu, W. Yang, D. M. York, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 1545.
- [10] K. Vanommeslaeghe, A. D. MacKerell Jr., *Biochim. Biophys. Acta* **1850**, 2015, 861.
- [11] E. Harder, V. M. Anisimov, I. V. Vorobyov, P. E. M. Lopes, S. Y. Noskov, A. D. MacKerell Jr., B. Roux, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 1587.
- [12] M. Ernst, L. H. R. Dos Santos, A. Krawczuk, P. Macchi, in *Understanding Intermolecular Interactions in the Solid State: Approaches and Techniques* (Ed: D. Chopra), The Royal Society of Chemistry, London **2019**, Ch.7, p. 211.
- [13] A. Kumar, P. Pandey, P. Chatterjee, A. D. MacKerell Jr., *J. Chem. Theory Comput.* **2022**, 18, 1711.
- [14] R. F. Ligorio, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, *J. Phys. Chem. A* **2020**, 124, 10008.
- [15] R. F. Ligorio, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, *J. Phys. Chem. A* **2020**, 125, 4152.
- [16] R. W. Munn, *Mol. Phys.* **1988**, 64, 1.
- [17] P. G. Cummins, D. A. Dunmur, R. W. Munn, R. J. Newham, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, 32, 847.
- [18] A. Jabluszewska, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, P. Macchi, *ChemPhysChem* **2020**, 21, 2155.
- [19] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, *Gaussian 16, Revision C.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT **2016**.
- [20] K. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8533.
- [21] J. M. Stout, C. E. Dykstra, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 1576.
- [22] C. S. Ewig, M. Waldman, J. R. Maple, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 326.
- [23] M. In Het Panhuis, R. W. Munn, P. L. A. Popelier, *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 11479.
- [24] D. Geldof, A. Krishtal, P. Geerlings, C. van Alsenoy, *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 13096.
- [25] T. A. Keith, in *The Quantum Theory of Atoms in Molecules* (Eds: C. F. Matta, R. J. Boyd), Wiley-VCH, Weinheim **2007**, Ch.3, p. 61.
- [26] A. Krawczuk, D. Pérez, P. Macchi, *J. Appl. Crystallogr.* **2014**, 57, 1452.
- [27] J. F. Nye, *Physical Properties of Crystals: Their Representation by Tensors and Matrices*, Oxford University Press, Oxford **1985**, p. 33.
- [28] A. Krawczuk, D. Pérez, K. Stadnicka, P. Macchi, *Trans. Am. Crystallogr. Assoc.* **2011**, 41, 1.
- [29] D. A. Dunmur, *Mol. Phys.* **1972**, 23, 109.
- [30] H. Reis, S. Raptis, M. G. Papadopoulos, R. H. C. Jansen, D. N. Theodorou, R. W. Munn, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, 99, 384.
- [31] M. A. Spackman, P. Munshi, D. Jayatilaka, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, 443, 87.
- [32] T. Seidler, K. Stadnicka, B. Champagne, *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, 10, 2114.
- [33] M. Guillaume, B. Champagne, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3284.
- [34] A. M. Mkadmh, A. Hinchliffe, F. M. Abu-Awwad, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, 901, 9.
- [35] M. Guillaume, B. Champagne, D. Bégué, C. Pouchan, *J. Chem. Phys.* **2009**, 130, 134715.
- [36] L. Silberstein, *Philos. Mag.* **1917**, 33, 92.
- [37] J. Applequist, J. R. Carl, K. Fung, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2952.
- [38] B. T. Thole, *Chem. Phys.* **1981**, 59, 341.
- [39] S. Jo, T. Kim, V. G. Iyer, W. Im, *J. Comput. Chem.* **2008**, 29, 1859.
- [40] J. Zhang, H. Zhang, T. Wu, Q. Wang, D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, 13, 1034.
- [41] J. R. Spaeth, I. G. Kevrekidis, A. Z. Panagiotopoulos, *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 164902.
- [42] C. M. Baker, A. D. MacKerell Jr., *J. Mol. Model.* **2010**, 16, 567.
- [43] T. Seidler, A. Krawczuk, B. Champagne, K. Stadnicka, *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120, 4481.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: R. F. Ligorio, J. L. Rodrigues, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, *J. Comput. Chem.* **2023**, 44(6), 745. <https://doi.org/10.1002/jcc.27037>

ANEXO D – Distributed atomic and
functional group polarizabilities for
prediction of electro-optical properties of
amino acid coordination compounds in
the solid state



FULL PAPER

Distributed atomic and functional group polarizabilities for prediction of electro-optical properties of amino acid coordination compounds in the solid stateJosé L. Rodrigues^{1,2}, Raphael F. Ligorio³, Renata Diniz¹, Leonardo H. R. Dos Santos^{1*}

Correspondence

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil, *leonardohrs@ufmg.br

²Departamento de Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão – Campus Grajau, Br 226, S/N, Grajau, MA 65940-000, Brazil

³Institut für Anorganische Chemie, Universität Göttingen, Tammannstrasse 4, 37077 Göttingen, Germany

With the aim of accurately predicting the electro-optical properties of coordination complexes in the solid state, this work presents a systematic ab initio quantum mechanical methodology using distributed atomic and functional group polarizability tensors in a set of amino acid complexes containing the transition metals cobalt, nickel, and copper. The best combination among eighty DFT functionals and eight basis sets was identified contrasting their performance against MP2 calculations taken as reference. The most efficient results were obtained with the M08-HF/aug-cc-pvdz level of theory. The electron density of the complexes was partitioned using the quantum theory of atoms in molecules, from which dipole moment vectors and polarizability tensors of the atoms and functional groups were extracted. Finite aggregates were built from monomers interacting through hydrogen bonds to investigate the effect of electron density polarization caused by electrostatic interactions on the atomic, functional group, and molecular properties. The electro-optical properties of the solid state were determined using a classical atom-dipole electrostatic interaction model. The approach proposed here is a fast and efficient tool for estimating electro-optical properties of large molecules, potentially biomacromolecules and their finite aggregates. It could also find applications in the crystal engineering of hybrid metal-organic materials for opto-electronic purposes.

1 | INTRODUCTION

Amino acid compounds have been extensively investigated, among other reasons, because they exhibit a variety of functional groups that act as submicroscopic sources for various macroscopic properties of materials.^[1] Understanding the optical properties of transition metal amino acid complexes may expands the range of applications of these molecules or polymers as technological materials.^[2] For example, an important property is permittivity, which measures the molecule's ability to store electrical energy in response to an applied electric field.^[3] In hybrid compounds containing transition metals and organic counterparts, permittivity illustrates a macroscopic property that can be influenced by the coordination interactions between the metal center and the organic ligands as well as by intermolecular interactions. This is because both kinds of bonds affect the size and orientation of the molecular polarizability tensor.^[4] In fact, this behavior, along with several others such as refractive index and birefringence, depends on the polarizability tensor of each functional group within the material's molecular components. At the most fundamental level, polarizability is the atomic, functional group or molecular version of the first-order electric susceptibility of a crystalline material. First-order polarizabilities reflect the susceptibility through lattice summation.^[5]

For this reason, a computationally effective way to predict the properties of molecular materials from their molecular fragments or functional groups is relevant. Functional groups such as carboxylate ($-\text{COO}^-$), amino ($-\text{NH}_2$), and derivatives of the carbon chain may impact severely the electro-optical properties.^[6] Following this logic, it would be possible to rationally synthesize new molecules and predict their properties as materials based on the most efficient groups that maximize a certain optical behavior.^[7] This theoretical procedure assumes the transferability and additivity of atomic groups along with their polarizability tensors and dipole moments.^[8,9] The influence of each functional group on the linear optical response should be quantified by partitioning either the wave function or the electron density of the coordination compounds into atomic quantities. Among the variety of partitioning methods available, we suggest the topological description of the electron density as provided by the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM)^[10] which leads to a definition of atomic boundaries that allows for origin independence of atomic and functional group dipole moments.^[11] It also provides quite transferable polarizabilities for functional groups.^[12]

On the one hand, the polarizabilities and dipole moments of small to medium size molecules can be calculated with high accuracy in the gas phase at relatively low computational cost provided that correlated Hamiltonians and sufficiently diffuse basis functions are employed. On the other hand, any optical material is more likely to find application in the solid state, particularly in a crystalline phase.^[5] Therefore, the central objective of our research is to investigate the optical properties of periodically homogeneous systems featuring amino acid complexes as structural units of repetition. Calculations under periodic boundary conditions face convergence challenges, especially when Bloch wave functions contain diffuse orbitals.^[13] Even though there is always the possibility of neglecting localized orbitals and their influences on the electro-optical properties when the wave function is expanded into plane waves, the Hilbert space based partitioning into atomic basis set is very appealing from the chemical and materials science points of view. Furthermore, there is a limitation on the amount of electronic correlation that can be incorporated in solid state quantum mechanical calculations. For these reasons, an intermediate approach that combines the high level of correlation commonly found in gas phase calculations with the effects of the crystal field present in solid state computations is highly desirable. This allows for an accurate assessment of the polarizabilities and dipole moments of atoms, functional groups, or molecules in a crystal. This objective can be achieved through a set of finite cluster structures whose molecules are connected by intermolecular interactions and whose size and shape are adjusted to generate the most accurate polarizabilities.^[14,15]

In this work, we calculated the electronic structure of transition metal amino acid complexes in the gas phase using eighty DFT functionals and compared them with Hartree-Fock (HF) and Second Order Møller-Plesset Perturbation (MP2) methods. For these systems, we estimated the best polarizabilities for a variety of functional groups traditionally present in organic optical materials and also quantified the effect of the coordination to the metal on the optical behavior of the groups. The coordination compounds were also used

to evaluate a series of atomic basis sets for polarizabilities. Refractive indices and permittivity of the complexes were calculated taken into account the effect of the electron density polarization caused by the presence of intermolecular interactions. Aggregates were systematically constructed ranging from one to ten molecular units. A few aggregates containing nearly a hundred molecular units was also built using an Atom-Dipole Interaction Model (ADIM) based on classical electrostatics to better grasp the effect of intermolecular interactions on the materials behavior. This method was applied to estimate polarizabilities for the central molecule and its functional groups, aiming to better quantify the effects caused by mutual polarization on the optical properties of crystals. From such aggregates, our methodology allows for a very efficient prediction of the optical properties of the solid state.^[16,17]

2 | THEORETICAL METHODS

2.1 | Amino Acid Coordination Complexes

The atomic coordinates of amino acid complexes with transition metals including copper(II) bis(glycinate), copper(II) bis(glycinate) monohydrate, copper(II) bis(β -alaninate) dihydrate, cobalt(III) tris(glycinate), nickel(II) bis(glycinate), nickel(II) bis(L-alaninate), nickel(II) bis(histidinate), cobalt(III) tris(β -alaninate), and cobalt(III) tris(L-prolinate) were obtained from the Cambridge Structural Database (CSD refcodes: AYISAD^[18], CUGLYM02^[19], CUBALA^[20], SEZMEQ^[21], NIGLYC03^[22], BUNVOV02^[23], RAGZAD^[24], HAZCOB^[25], WIZPIF^[26] respectively) and kept fixed in all calculations. Hydrogen atom coordinates were adjusted to reproduce the average X–H distances calculated from neutron diffraction experiments.^[18,27] These complexes were selected to provide a variety of functional groups relevant to understand the effects of covalent bonds and intermolecular interactions, particularly hydrogen bonds, on the distributed polarizabilities of such atomic groups. Hydrogen bonded aggregates were constructed by successively adding molecules around a reference one, thus forming clusters with a size of up to 10 units. Additionally, we constructed larger aggregates containing one hundred molecular complexes.

2.2 | Wave Function and Electron Density Calculations

Calculations of the electronic structure of the systems in the gas phase were performed at Hartree–Fock and MP2 correlation levels using the Gaussian 16 program.^[28] Quadruple- ζ quality Dunning-type basis sets, including polarization and diffuse functions, were employed, along with the alternative DGDZVP and DGDZVP2 sets. The perturbative calculations were used to evaluate the quality of a total of eighty DFT functionals. Wave functions for the finite aggregates were obtained using the hybrid M08-HF functional, which shows excellent agreement with our MP2 reference. Charge densities of the amino acid individual complexes and aggregates were partitioned using QTAIM using the AIMAll software.^[12]

2.3 | Calculations of Dipole Moment and Polarizability

For dipole moment vector and polarizability tensor calculations, we used the software PolaBer.^[29] Our approach is based on determining the dipole moment vectors of the atomic basins Ω of the complexes under study decomposed in two terms, an electron density polarization contribution $\mu_p(\Omega)$ and a charge translation contribution $\mu_c(\Omega)$:

$$\mu(\Omega) = \mu_p(\Omega) + \mu_c(\Omega) = - \int_{\Omega} [r - R_{\Omega}] \rho(r) dr + [R_{\Omega} - R_0] q(\Omega) \quad 01$$

where $q(\Omega)$ is the charge of the atomic basin Ω , R_{Ω} is the position vector of Ω , and R_0 is the arbitrary origin of the coordinate system. The last term in Equation 01 is converted into an origin-independent contribution, which makes the properties transferable from one system to another:^[11]

$$\mu_c(\Omega) = \sum_{\Lambda} q(\Omega|\Lambda) [R_{BCP} - R_{\Omega}] \quad 02$$

$q(\Omega|\Lambda)$ is the charge induced in Ω by its bonding to Λ , R_{BCP} is the position of the bond critical point connecting the nuclei Ω and Λ , both measured from the arbitrary origin R_0 , and the sum is taken over all basins Λ bonded to Ω .

The components of the polarizability tensor can be obtained through numerical differentiation of the dipole moment with respect to an externally applied electric field, provided that the perturbation caused by the field on the electron density is small enough to ensure a linear response. The component $\alpha_{ij}(\Omega)$ of the polarizability tensor can be expressed as:

$$\alpha_{ij}(\Omega) = \lim_{F_j^{ext} \rightarrow 0} \frac{\mu_i^{F_j^{ext}}(\Omega) - \mu_i^0(\Omega)}{F_j^{ext}} \quad 03$$

where $\mu_i^{F_j^{ext}}$ is the component of the dipole vector in direction i calculated with the uniform external field F^{ext} applied along the direction j .

The atomic and functional group polarizability tensors can be visualized in the same space as the complexes assuming that $1 \text{ \AA}^3 \equiv 1 \text{ \AA}$. The diagonalization of the symmetric tensors defines the eigenvalues with respect to which the semi-axes of the ellipsoids are proportional. In this work, a scale factor of $0.2 \text{ \AA}^{-2}$ is used to reduce the size of the ellipsoids for visualization purposes. The isotropic polarizability is calculated as:

$$\alpha_{iso} = \frac{1}{3} (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad 04$$

and its anisotropy is estimated as:

$$\Delta\alpha = \left\{ \frac{1}{2} [3Tr(\alpha)^2 - (Tr\alpha)^2] \right\}^{\frac{1}{2}} \quad 05$$

Our partitioning for polarizabilities considers the following functional groups $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$, $-\text{CHCH}_2-$, $-\text{HC=}$, $-\text{NC}_4\text{H}_8-$, $-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2-$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COO}^-$, and $-\text{CONH}-$. Optical properties such as refractive index and permittivity were calculated from the molecular polarizabilities using a gas-oriented model.

2.4 | Finite Aggregates

The calculation of polarizability tensor components of our aggregates follows a modified atom-dipole interaction model,^[15] where each functional group or atomic basin has an additive contribution from the externally applied field and the field generated by the dipole array of each basin in the rest of the aggregate. To calculate the field experienced by a particular basin, we use the equation:

$$F_i^\Omega = F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Theta \neq \Pi} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Lambda \quad 06$$

Knowing that $T^{\Omega\Lambda}_{ij}$ is the ij component of the dipole field tensor between basins Ω and Λ , which takes the form:

$$T_{ij}^{\Omega\Lambda} = -\frac{3}{r_{\Omega\Lambda}^5} \begin{pmatrix} x_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}y_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} \\ x_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & y_{\Omega\Lambda}z_{\Omega\Lambda} & z_{\Omega\Lambda}^2 - \frac{r_{\Omega\Lambda}^2}{3} \end{pmatrix} \quad 07$$

Where $x_{\Omega\Lambda} = (x_\Omega - x_\Lambda)$ is the difference in the coordinate x between the basins, and r is the corresponding intergroup or interatomic distance. From the total electric field and the original polarizability tensors obtained from a molecule in isolation, we can recalculate the dipole moments as:

$$\mu_j^{\text{Fi}} = \mu_j^0 + \alpha_{ij}(\Omega) \left(F_i^{\text{ext}} - \sum_{\Omega \neq \Lambda} \sum_j T_{ij}^{\Omega\Lambda} \mu_j^\Omega \right) \quad 08$$

The calculations of condensed phase properties for the aggregates were performed at the M08-HF/aug-cc-pVDZ level of theory using our recently developed GruPol program.^[XX]

3 | RESULTS AND DISCUSSION

3.1 | General Aspects

The importance of basis set completeness and electronic correlation in accurately estimating molecular polarizabilities is widely recognized, yet the information is quite scarce for amino acid compounds,^[6,14] in particular for those containing transition metals. In this study, various density functionals were combined

with different basis sets and applied to amino acid complexes containing a few transition metals. Choosing the right combination of exchange-correlation functional and basis set is crucial for capturing the most important electronic correlation effects and thus estimating distributed dipole moments and polarizabilities with high accuracy. The M08HF/aug-cc-pvdz combination presents a good balance between computational efficiency and accuracy, making it ideal for these 4th-period metal complexes. This combination accurately describes both isotropic and anisotropic polarizabilities and also dipole moments, enabling the estimation of macroscopic properties of the amino acid complexes. Figure 01 displays the tested compounds.

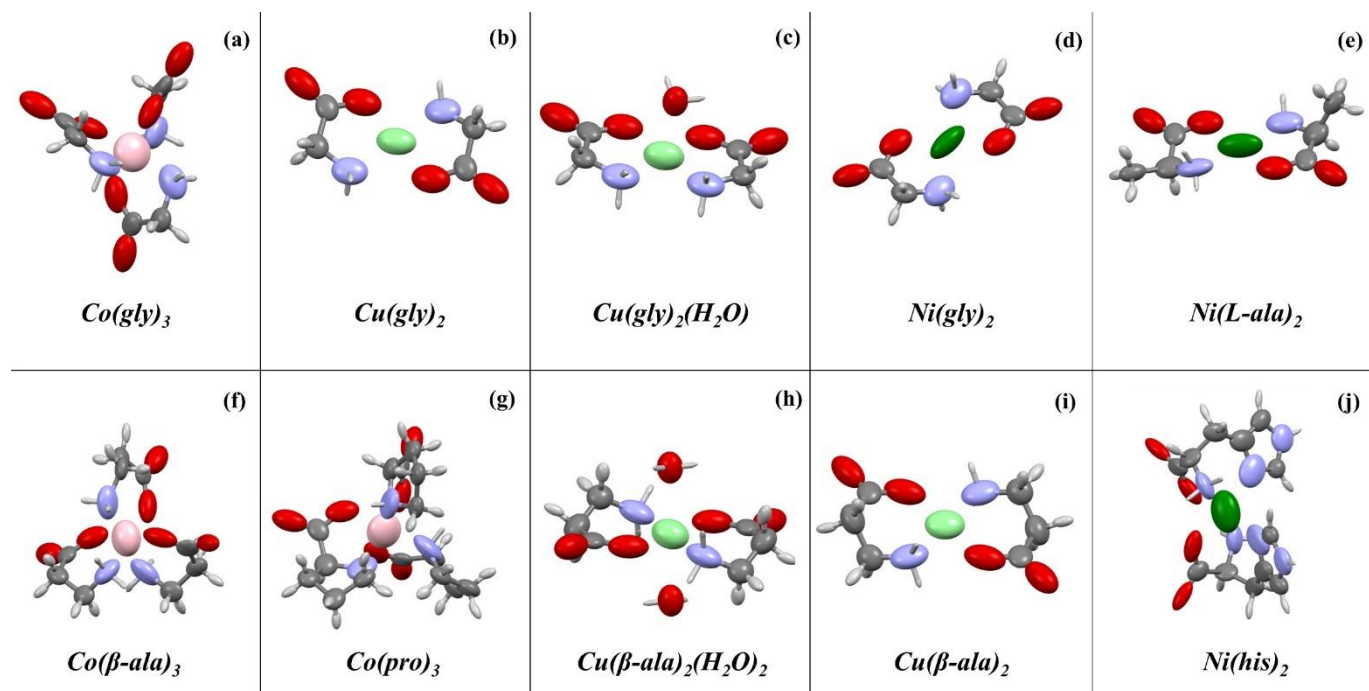


Figure 01. Polarizability tensors of amino acid complexes: (a) cobalt(III) tris(glycinate), (b) copper(II) bis(glycinate), (c) copper(II) bis(glycinate) monohydrate, (d) nickel(II) bis(glycinate), (e) nickel(II) bis(L-alaninate), (f) cobalt(III) tris(β -alaninate), (g) cobalt(III) tris(L-prolinate), (h) copper(II) bis(β -alaninate) dihydrate, (i) copper(II) bis(β -alaninate), and (j) nickel(II) bis(histidinate). All estimated at the M08-HF/aug-cc-pvdz level of theory.

The polarizability of an amino acid complex can be influenced by charge distribution, molecular size, and the presence of various functional groups. Additionally, the environment in which the complexes are studied (gas-phase as opposed to condensed phase, explicit as opposed to implicit solvent, etc.) as well as the nature of the transition metal, can modify the complexes polarizability. In our study, we observed that the isotropic atomic polarizabilities of the transition metals vary within the range of 1 to 4 a.u. with $\alpha_{iso}(Ni) > \alpha_{iso}(Cu) > \alpha_{iso}(Co)$. This property is intrinsically linked to the electron distribution being of course dependent on the ionic charge of the metal center and on the particular valence electron distribution.

3.2 | Functional/Basis Set Combination

Figure 02. Comparison of various DFT functionals with the MP2 reference measured as the difference in the property calculated at the MP2 benchmark and the various DFT correlated levels. (a) Isotropic polarizability and (b) anisotropic polarizability for $Cu(gly)_2$

Figure 04 shows results for some correlation consistent basis sets up to quadruple- ζ quality and also for double- ζ split valence polarized bases. Overall, our results show that the differences between DFT Hamiltonians are smaller for larger basis sets, and that, for a given functional, the number of diffuse functions is more relevant for achieving convergence than the valence splitting for both individual tensor components and the overall isotropic and anisotropic polarizabilities.

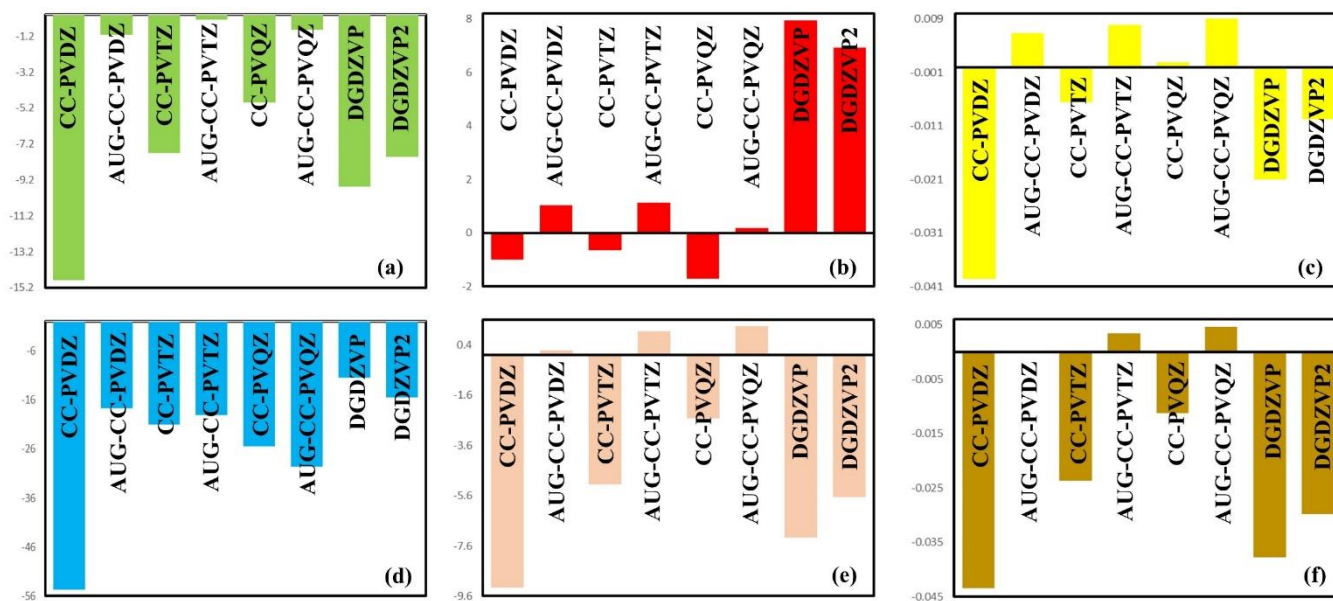


Figure 04. List of basis sets at the M08HF theory level for the properties of Cu(gly)_2 : (a) isotropic polarizability; (b) anisotropic polarizability; (c) dipole moment magnitude; (d) volume; (e) permittivity; and (f) average refractive index.

For the non-augmented basis sets cc-pVnZ, changes in α_{iso} and $\Delta\alpha$ are still noticeable when transitioning from the double to the quadruple- ζ quality sets, whereas the augmented series aug-cc-pVnZ is already quite converged with the double- ζ function. This behavior is evident across almost all DFT levels. It is also reproduced by all studied complexes. For details, please refer to the Supporting Information. Therefore, we conclude that aug-cc-pVDZ is the most efficient basis set for estimating distributed polarizabilities of functional groups in amino acid complexes with the transition metals Co, Ni, and Cu. Adopting the criterion of the highest accuracy-to-cost ratio, the M08HF/aug-cc-pvdz combination yields excellent results.

Even though the most correct approach to compute electronic correlation would be through post-HF methods such as CI or CC, for our purposes, based on crystals or large aggregates of the amino acid complexes, only MP2 is feasible. Therefore, we seek a functional that allows reproducing as closely as possible the polarizability ellipsoids of MP2/aug-cc-pVDZ, both in volume and shape.

3.3 | Polarizabilities of Functional Groups

One of the main objectives is to correlate the contribution of atomic and functional groups with the linear optical properties of transition metal complexes of amino acids. For this reason, knowing not only the size of the ellipsoids is relevant but also their deformation to predict crystal properties. Table 1 shows the property values for the ten complex systems calculated at the M08HF/aug-cc-pVDZ theory level. The ellipsoids are elongated between covalent chemical bonds. As can be seen in carboxylate ($-\text{COO}^-$), amino ($-\text{NH}_2$), and C-H groups, as shown in figure 01. In the complexes, N atoms are more polarizable than O

atoms. This occurs due to their low electronegativity, not only because of their electronegativity but also because they have a longer bond length (greater than 1 angstrom). The polarizability of amino acid atoms is sensitive to the type of interacting metal. In fact, oxygen atoms tend to have higher polarizability due to bonding with the transition metal. Their tensors are extremely anisotropic, being widely distributed towards the metal direction. Except for the C atoms bonded in amino and carboxylate groups, those in the $-CH_2$ group undergo little variation in their polarizability.

Table 1. Values of dipole moments, polarizabilities, and volume for functional groups of the metallic complexes at M08-HF/aug-cc-pvdz theory level.

<i>Co(gly)₃</i>										
Group	μ_x	μ_y	μ_z	$ \mu $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$	<i>V</i>
$-COO^-$	0.33	0.64	0.03	0.72	12.1	19.8	49.5	27.1	34.9	291.4
$-CH_2-$	0.03	0.17	0.01	0.18	4.7	8.7	17.7	10.4	12.1	138.7
$-NH_2$	0.00	0.11	0.01	0.11	3.77	9.1	21.5	11.4	15.9	129.7
<i>Co(β-ala)₃</i>										
$-COO^-$	-0.80	-0.60	0.12	0.99	10.9	20.7	60.9	30.6	45.9	281.6
$-C_2H_4-$	-0.22	-0.25	0.07	0.34	12.8	289.	74.3	38.7	55.2	284.0
$-NH_2$	0.05	-0.05	0.05	0.09	3.3	14.6	38.9	18.9	31.5	128.5
<i>Co(pro)₃</i>										
$-COO^-$	-0.48	1.34	-0.35	1.47	11.2	19.9	49.9	27.0	35.2	286.6
$-NC_4H_8-$	-0.20	0.52	-0.15	0.58	23.1	46.2	88.0	52.4	56.9	616.8
<i>Ni(gly)₂</i>										
$-COO^-$	$\sim -10^{-17}$	$\sim 3.10^{-4}$	$\sim 2.10^{-4}$	$\sim 4.10^{-4}$	13.9	22.4	67.6	34.6	50.0	307.3
$-CH_2-$	$\sim 4.10^{-4}$	$\sim 2.10^{-4}$	$\sim 4.10^{-4}$	$\sim 7.10^{-4}$	5.6	10.0	30.3	15.3	22.8	147.3
$-NH_2$	$\sim -6.10^{-4}$	$\sim 4.10^{-4}$	$\sim 5.10^{-5}$	$\sim 7.10^{-4}$	5.6	9.6	24.0	13.0	16.7	151.6
<i>Ni(L-ala)₂</i>										
$-COO^-$	-0.08	-0.08	-0.12	0.17	13.5	22.9	65.8	34.1	48.3	304.3
$-HC=$	0.07	0.07	0.11	0.15	4.9	11.2	17.7	11.3	11.1	90.9
$-CH_3$	-0.05	-0.04	-0.06	0.09	6.4	7.8	24.5	12.9	17.4	202.0
$-NH_2$	-8.10^{-4}	-0.06	0.09	0.10	4.3	7.9	29.8	14.0	23.9	139.1
<i>Ni(his)₂</i>										
$-COO^-$	1.1	1.1	0.0	1.6	11.8	21.1	56.8	29.9	41.1	300.0
$=CHCH_2-$	0.6	0.6	0.0	0.8	8.8	21.3	45.2	25.1	32.0	231.6
$-C_3H_3N_2-$	0.4	0.4	0.0	0.6	23.8	44.1	89.1	52.4	57.9	510.0
$-NH_2$	-0.1	-0.1	0	0.1	4.2	12.4	27.2	14.6	20.2	143.5
<i>Cu(gly)₂</i>										
$-COO^-$	0.02	0.00	0.04	0.04	14.2	21.8	61.0	32.3	43.5	304.3
$-CH_2-$	-0.03	0.02	0.04	0.06	5.2	8.6	20.5	11.4	13.9	140.5
$-NH_2$	-0.03	0.01	0.02	0.04	4.7	8.5	24.9	12.7	18.6	137.3
<i>Cu(β-ala)₂</i>										
$-COO^-$	9.10^{-4}	10^{-4}	8.10^{-4}	10^{-4}	13.7	20.9	66.1	33.6	49.2	303.0
$-C_2H_4-$	-2.10^{-4}	10^{-4}	3.10^{-4}	4.10^{-4}	13.3	20.7	49.9	28.0	33.5	314.0
$-NH_2$	10^{-4}	-10^{-4}	2.10^{-4}	3.10^{-4}	4.4	7.9	27.0	13.1	21.0	149.3
<i>Cu(gly)₂(H₂O)</i>										
$-COO^-$	1.69	-0.95	0.13	1.95	14.1	20.6	64.3	33.0	47.3	302.5
$-CH_2-$	0.36	-0.17	0.03	0.40	5.1	8.7	21.1	11.7	14.5	141.1
$-NH_2$	0.20	-0.11	0.01	0.23	5.0	10.1	28.3	14.5	21.2	139.3
H_2O	-0.71	0.01	0.37	0.80	5.1	6.2	15.6	9.0	10.0	170.8
<i>Cu(β-ala)₂(H₂O)₂</i>										
$-COO^-$	0.43	0.57	0.06	0.72	13.5	20.8	59.6	31.3	42.9	321.0
$-C_2H_4-$	-6.10^{-4}	-3.10^{-4}	-2.10^{-4}	8.10^{-4}	14.1	21.6	47.3	27.7	30.1	314.1

$-\text{NH}_2$	-5.10^{-5}	6.10^{-4}	3.10^{-4}	7.10^{-4}	4.5	8.1	24.3	12.3	18.3	138.4
H_2O	-5.10^{-5}	2.10^{-4}	-5.10^{-5}	2.10^{-4}	5.9	7.6	16.6	10.0	9.9	179.0

Carbon atoms bonded to oxygen and nitrogen atoms exhibit an isotropic polarizability that highlights the polarization effect caused by the metal-induced environment. Their anisotropy is also the highest, with larger tensor components along the $\text{C}-\text{N}$ and $\text{C}=\text{O}$ bonds compared to the $\text{C}-\text{O}$ and $\text{C}-\text{C}$ bonds. The central carbon atom has the lowest isotropic value because it is strained by electron-withdrawing groups. On the other hand, hydrogen atoms are minimally affected by the complex's polarization. However, the tensors of the complexes are extremely sensitive to the environment created by the metal, rather than just the group directly bonded to it. This is evident in carboxylic and amino groups, where the ellipsoids undergo greater distortion.

In the $\text{Co}(\beta\text{-ala})_3$ and $\text{Cu}(\beta\text{-ala})_2$ complexes, as the complex chain increases, it is observed that the carbons of the $-\text{CH}_2-$ groups furthest from the functional groups increase isotropy and decrease anisotropy. This trend is also observed in the $\text{Co}(\text{pro})_3$ and $\text{Ni}(\text{his})_2$ structures. Conversely, in the $-\text{CH}_3$ group of $\text{Ni}(\text{L-ala})_2$, isotropy decreases and anisotropy increases. These variations indicate that the type of complexing metal significantly influences the polarizabilities of the functional groups. This evidence is highlighted when comparing the anisotropic polarizability of the $-\text{COO}^-$ of glycine when bound to the metals cobalt, nickel, and copper, which can vary by 15 u.a. There is a greater deformation of the nitrogen in the $-\text{NC}_4\text{H}_8-$ ring compared to the nitrogen of the amino group when both are ligands of cobalt. When comparing the functional groups present in $\text{Ni}(\text{his})_2$, we observe an increase of 38% in α_{iso} , 57% in $\Delta\alpha$, and 9% in the volume of the nitrogen ligand of the $-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2-$ ring compared to the $-\text{NH}_2$ group.

Another decisive factor for varying polarizabilities is the addition of water molecules to the complex. The inclusion of H_2O modifies the anisotropy of the functional groups $-\text{NH}_2$ and $-\text{COO}^-$ more intensely. For instance, when we add two axial molecules to $\text{Cu}(\beta\text{-ala})_2$, we observe a 13% decrease in $\Delta\alpha$ of the $-\text{COO}^-$ group, while α_{iso} undergoes a contraction of 7%; on the other hand, the volume of the functional group increases by 6%. The $-\text{NH}_2$ functional group also undergoes a contraction equivalent to that of the carboxylate for polarizabilities, with a decrease in volume of 7%, while the $-\text{C}_2\text{H}_4-$ group experiences minimal influence from water. When comparing the effect of ligands on the metal, we notice that copper in the $\text{Cu}(\beta\text{-ala})_2$ and $\text{Cu}(\beta\text{-ala})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ complexes undergoes a 25% contraction in $\Delta\alpha$, with α_{iso} practically constant, but the volume decreases by 30%.

3.4 | Finite Aggregate Calculations

To determine the effects of the crystal field on the polarizabilities of atoms and functional groups, we systematically constructed 10 $[\text{Cu}(\text{gly})_2]_n$ aggregates, as illustrated in Figure 05. Initially, we considered one molecule around a central one, forming linear clusters. The coordination sphere, composed of hydrogen

bonds and interactions with the transition metal, is saturated in aggregates containing 8 to 10 molecules. Typically, these aggregates are planar.

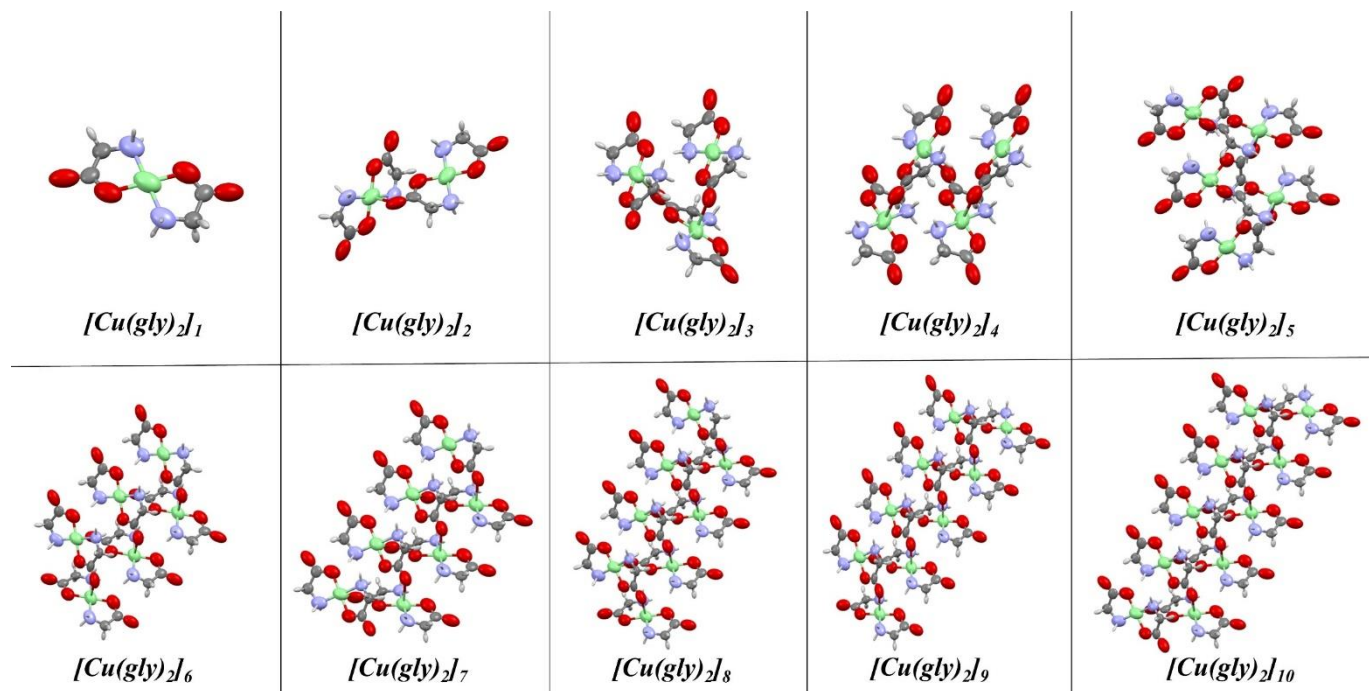


Figure 05. Polarizability tensors of finite aggregates, composed of 1 to 10 complexes, calculated at the M08-HF/aug-cc-pvdz theory level.

Aggregates with 10 components provide additional information on interactions, such as long-range electrostatic interactions, where the effect of the last added molecule is felt by the first. Aggregates with 5 or more components are computationally demanding, making calculations under periodic boundary conditions competitive. As each complex is added, the anisotropy of the electronic density of the functional groups $-COO^-$ and $-NH_2$ can become extremely pronounced, especially for molecules near the edges of the aggregates. Therefore, using QTAIM within atomic basins may lead to regions of the system responding non-intuitively to the applied electric field, resulting in negative values for the diagonal components of the atomic tensor.

In molecular complexes or small clusters, we typically find that the boundaries of functional groups are predominantly composed of regions of positive polarizability, resulting in the intuitive response of electronic density to the field. However, in aggregates with four or more components, especially hydrogen atoms with a small atomic nucleus and carbon atoms bonded to highly polarizable groups, negative tensor components may be observed due to the formation of smaller and irregular basins influenced by the transition metal. This trend is noticeable in aggregates with five or more molecules. Additionally, significant numerical errors may arise when determining the zero-flux surfaces of QTAIM, leading to poorly defined atomic polarizability tensors, occasionally with negative isotropic values for hydrogen atoms. These cases, not depicted in Figure 05, were excluded from the discussion. For further details, please refer to the information provided in the Supporting Information. However, these minor deficiencies in aggregate

partitioning did not affect our results, as the central molecule in the aggregates used to quantify the effects of the crystal field was not affected by these issues.

Table 2 presents the characteristics of the dipole moment tensors and polarizabilities for the central molecule in the aggregates, which serve as the basis for their construction. Variations in polarizability can be explained by two main factors: firstly, electronic polarization caused by neighboring groups in the central molecule, which alters its dipole moments and polarizability components, especially anisotropy; secondly, the volume contraction a molecule undergoes when transitioning from the gas phase to a condensed phase, often resulting in a reduction in polarizability as it confines electronic density to a finite region.

Table 2. Dipole moments and polarizabilities for the central molecule of the finite aggregate at M08-HF/aug-cc-pvdz theory level.

Aggregate	μ_x	μ_y	μ_z	$ \mu $	α_{xx}	α_{yy}	α_{zz}	α_{iso}	$\Delta\alpha$
[Cu(gly) ₂] ₁	-0.1	0.1	0.3	0.3	61.0	85.0	124.7	90.2	55.7
[Cu(gly) ₂] ₂	-0.1	0.1	0.7	0.8	65.3	80.3	121.4	89.0	50.3
[Cu(gly) ₂] ₃	0.3	0.3	0.7	0.9	62.1	80.1	121.1	87.8	52.4
[Cu(gly) ₂] ₄	0.5	0.3	0.8	1.0	61.4	84.1	114.0	86.5	45.7
[Cu(gly) ₂] ₅	0.3	0.2	0.7	0.8	58.7	88.9	108.1	85.2	43.1
[Cu(gly) ₂] ₆	0.3	0.3	0.7	0.9	58.2	90.9	106.0	85.0	42.3
[Cu(gly) ₂] ₇	0.3	0.3	0.7	0.9	57.2	90.5	106.7	84.8	43.8
[Cu(gly) ₂] ₈	0.4	0.3	0.7	0.9	56.6	90.8	106.3	84.6	44.0
[Cu(gly) ₂] ₉	0.3	0.3	0.7	0.9	56.0	90.8	106.2	84.3	44.5
[Cu(gly) ₂] ₁₀	0.3	0.3	0.7	0.9	56.0	90.5	106.5	84.2	44.7

From Table 2, it's clear that adding the first molecule to the central one significantly alters the dipole moment along the z-axis while preserving the x and y axes. The isotropic polarizability remains largely unaffected, but the anisotropy decreases by 10%. Progressing from the [Cu(gly)₂]₃ aggregate, dipole moments exhibit no significant changes, likely due to the symmetric addition of molecules to the aggregates. Isotropic polarizability is marginally affected by approximately 2% with each subsequent molecule added. However, comparing interactions in the [Cu(gly)₂]₈ aggregate, a 40% contraction is observed. This contradicts findings from [19, 20], where increased sphere size enhances isotropic polarizability in organic compounds. The direct influence of the transition metal on polarizability can explain this phenomenon. Transitioning from isolated molecules to [Cu(gly)₂]₅ results in a 13% contraction in α_{33} and a 23% contraction in $\Delta\alpha$, as anticipated in one-dimensional molecular chains. With molecular planes filling up to form larger aggregates from the hexamer, the contraction in α_{33} intensifies, while $\Delta\alpha$ fluctuates around 1 atomic unit. Contractions in polarizability are evenly spread across tensor components α_{11} and α_{22} . Hence, variations in anisotropy are directed by α_{33} . The addition of molecules outside the plane typically leads to a decrease in both isotropic polarizabilities and anisotropies, indicating volume restriction.

With the calculations of the aggregate properties, we can establish a relationship through regression, as shown in Figure 06. It is observed that isotropic and anisotropic polarizabilities correlate linearly with the

modulus of the dipole moment and the aggregate volume, exhibiting an excellent correlation. This allows us to predict information for larger systems.

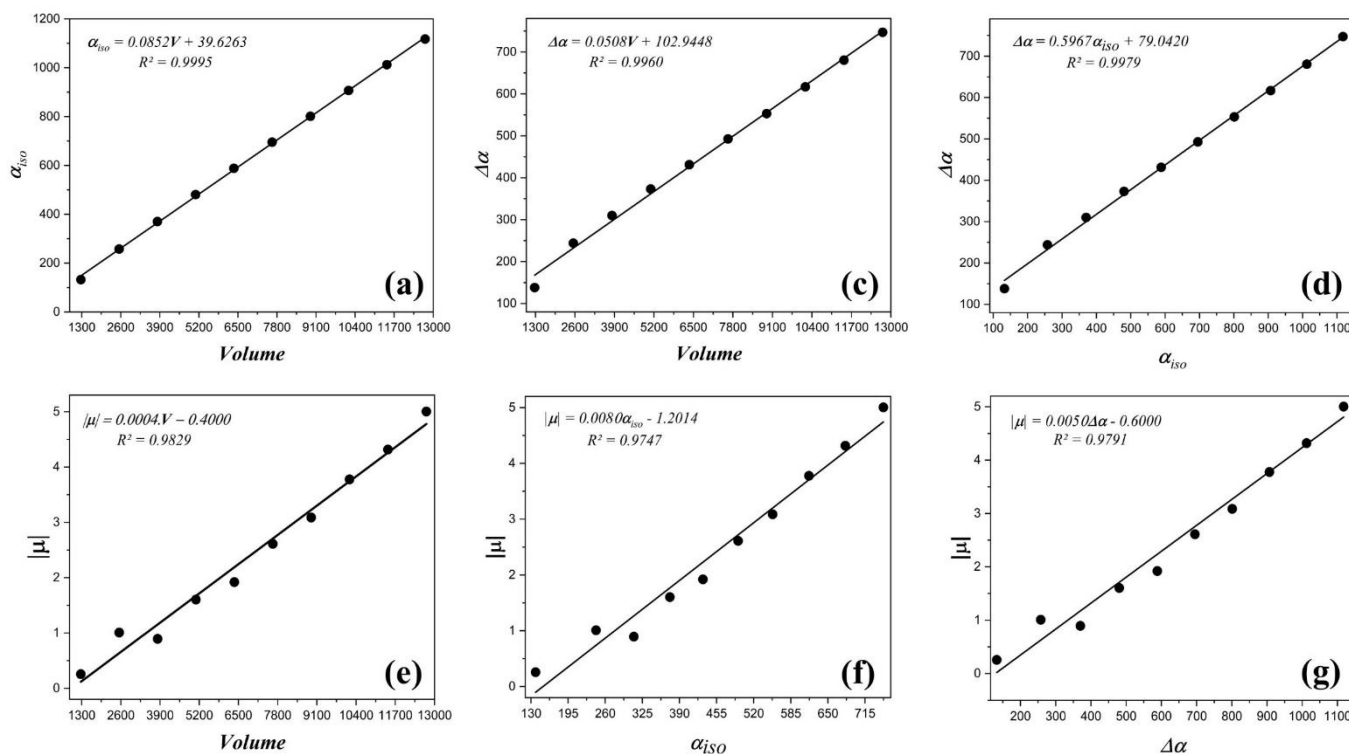


Figure 06. Linear regression among properties as the order of the aggregates increases (1 to 10 complexes) at the M08-HF/aug-cc pvdz theory level.

The $[Cu(gly)_2]_4$ and $[Cu(gly)_2]_5$ aggregates stand out as the best finite aggregates for simulating the effects of the crystal field on functional groups. Therefore, their polarizability components can be considered the most accurate values for estimating the optical properties of the solid state from their building blocks.

3.5 | Superaggregates

Using information from finite aggregates, we can compute condensed matter properties based on superaggregate characteristics, such as components of the electric susceptibility tensor χ_{ij} , given the volume (V) of the unit cell. Using the expression $\chi_{ij} = \frac{4\pi}{V} \sum \alpha_{ij}$, we calculate the dielectric tensor as $\epsilon_{ij} = \chi_{ij} + \delta_{ij}$, where δ_{ij} is the Kronecker delta. Finally, refractive indices can be assessed from ϵ_{ij} as $n_i = \sqrt{\epsilon_{ij}}$. The superaggregates of $[Cu(gly)_2]_{1000}$ and $[Co(gly)_3]_{1000}$, as depicted in figure 7, were computed from an oriented gas using the polarizability tensor of the central molecule. This implies that after QTAIM partitioning, crystal symmetry operations were applied to this central molecule to generate the superaggregates. We observed in all cases for finite aggregates from 1 to 10 that refractive indices approach results of periodic boundary conditions as the cluster size increases, indicating not only the importance of explicitly considering intermolecular interactions for an accurate estimate of optical properties but also demonstrating that the optical behavior of crystalline complexes can be precisely replicated by appropriately selecting the size and format of finite aggregates.

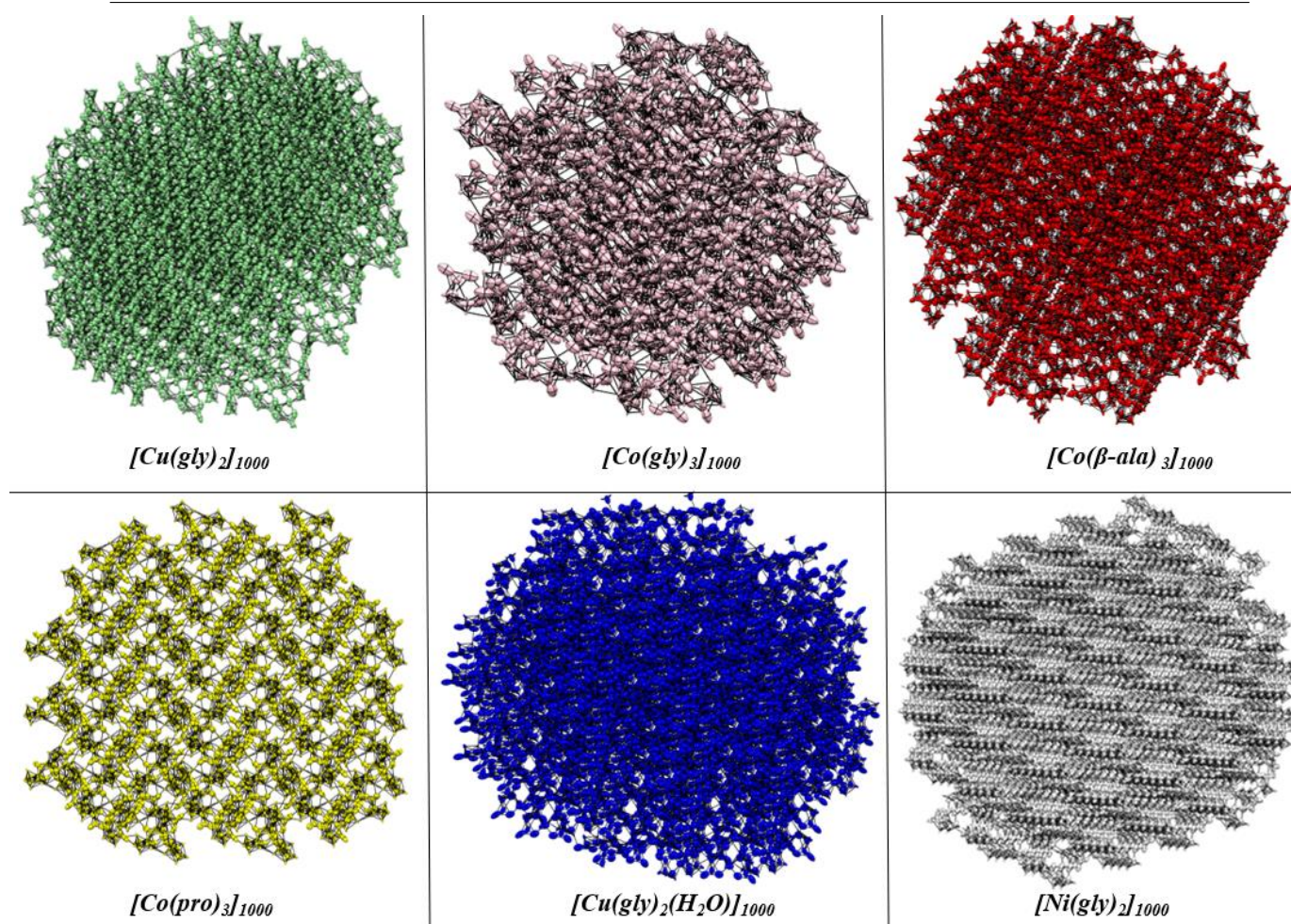


Figure 7. Polarizability tensors of superaggregates of amino acid complexes calculated at the M08-HF/aug-cc-pvdz theory level.

The n_{iso} tends to exhibit little variation for aggregates with five or six complexes, suggesting these aggregate sizes as optimal for more efficiently estimating crystalline optics from aggregate calculations. However, in some cases, the components of the refractive index decrease until the aggregate with 5 complexes, and seemingly become constant for the larger ones. This can be attributed to severe volume constraints imposed on functional groups and transition metals by neighboring complexes.

Superaggregates with 1000 complexes generally yield marginal increases in the polarizability of functional groups compared to smaller aggregates, as shown in table 3 displaying the calculated macro properties. However, the presence of medium to strong hydrogen bonds and the push-pull effect of the transition metal make $-COO^-$ and $-NH_2$ functional groups particularly special for predicting properties. The effects of the crystal field on these groups are highly pronounced. Interestingly, functional groups not directly linked to the metal appear to be least affected by the crystal field. Despite the formation of short $N\cdots O$ hydrogen bonds, imposing a volume restriction on each $-COO^-$ and $-NH_2$ group may partially hinder polarization by the crystal environment.

Table 3. Solid State Properties Calculated from Superaggregates at M08-HF/aug-cc-pvdz Theory Level.

<i>Superaggregate</i>	α_{iso}	$\Delta\alpha$	χ_{xx}	χ_{yy}	χ_{zz}	χ_{iso}	$\Delta\chi$	n_{xx}	n_{yy}	n_{zz}	n_{iso}	Δn	ϵ
<i>[Co(gly)₃]₁₀₀</i>	551.8	196.7	0.8	1.2	1.2	1.1	0.4	1.4	1.7	1.7	1.6	0.3	2.1
<i>[Co(β-ala)₃]₁₀₀</i>	641.0	116.8	0.7	0.7	0.8	0.7	0.1	1.4	1.4	1.5	1.4	0.1	1.7
<i>[Co(pro)₃]₁₀₀</i>	859.8	48.4	0.8	0.8	0.9	0.8	0.1	1.4	1.5	1.5	1.5	0.1	1.8
<i>[Cu(gly)₂]₁₀₀</i>	355.1	92.1	1.1	0.9	1.1	1.0	0.2	1.5	1.5	1.8	1.6	0.3	2.0
<i>[Cu(gly)₂(H₂O)]₁₀₀</i>	398.2	195.5	0.8	1.0	1.4	1.1	0.5	1.5	1.6	1.9	1.7	0.4	2.1

The anisotropic susceptibility ($\Delta\chi$) is a crucial property that describes the variation in the electrical response of functional groups in relation to the transition metal, showing the deformation of the central molecule in the superaggregate. The complexes *[Co(β -ala)₃]₁₀₀₀* and *[Co(pro)₃]₁₀₀₀* are less affected by the anisotropic influence, possibly due to the presence of longer chains that hinder the interaction. Birefringence (Δn) can be evaluated by measuring the refractive index in different directions of the superaggregate. This is a property that indicates great potential for technological applications. Therefore, the superaggregates *[Cu(gly)₂(H₂O)]₁₀₀₀*, *[Cu(gly)₂]₁₀₀₀*, and *[Co(gly)₃]₁₀₀₀* can be strong candidates for optical applications, as they exhibit higher birefringence compared to other superaggregates. This suggests a more pronounced ability to split a light beam into two distinct beams with different propagation speeds and directions. Furthermore, the refractive indices show good agreement among the complexes. The superaggregates *[Cu(gly)₂(H₂O)]₁₀₀₀* and *[Co(gly)₃]₁₀₀₀* exhibit higher permittivity (ϵ) compared to the others, indicating a more pronounced ability to interact with electric fields. This characteristic may be associated with the significant susceptibilities of the glycine functional groups present in the complexes. Due to their small size, they are more influenced by the electric field.

Finally, one of the main objectives of our work is to accurately quantify the contribution of functional groups and the transition metal effect on specific crystalline optical properties, such as electric susceptibility. In this regard, the components of the tensor of polarizability diagonalized from the central molecule can be considered as transferable values from one complex to another, and can be used to estimate optical properties of a crystal without the need for costly and time-consuming quantum calculations. On the other hand, this analysis also allows for determining the function of a functional group and the transition metal in predicting the optical behavior of a material. Since polarizability is directly proportional to the susceptibility of the unit cell, the most efficient functional groups are those that help maximize the polarizability of the cell.

4 | CONCLUSION

In this study, the best combination among 80 DFT functionals and 8 basis sets was calculated, comparing them with the MP2 method. The most promising results emerged with the M08-HF/aug-cc-pvdz theory. We analyzed dipole moments, polarizabilities, and other properties of amino acid complexes with transition metals. We examined in detail the influence of functional groups in isolated complexes and clusters to understand the electro-optical properties of superaggregates. We used distributed polarizability analysis to

differentiate groups that serve as the source of optical properties from those that contribute less. Specifically, we highlighted the -COO^- , -NH_2 , and oxygen and nitrogen-containing rings that bind to amino acid residues in the complex. These groups tend to maximize the polarizability of a system or finite aggregate chain, increasing both its isotropic value and anisotropy while having little influence on the dipole moment. Our methodology allows for a quantitative study of the efficiency of a specific functional group, thus enabling the accurate prediction of optical properties, whether in isolated, clustered, or superaggregated systems. Despite some empirical evidence regarding the selection of functional groups to enhance the performance of molecular optical materials, our method provides a quantitative assessment of its effectiveness for the solid state. A full quantum analysis or under periodic boundary conditions in superaggregates would be preferable as it considers all important interaction contributions. However, these methods often face computational challenges, difficulties in converging with highly diffuse bases, and issues in numerically locating zero-flux surfaces using QTAIM partitioning. On the other hand, models utilizing interactions between functional groups or the atom-dipole model are very efficient, yet maintain a satisfactory level of accuracy for large molecules and superaggregates. The proposed method can be valuable in logically anticipating the optical behavior of larger transition metal complexes, considering the building block approach and the metal's influence on functional groups. Nevertheless, further research is essential to assess its effectiveness in systems with a wider variety of functional groups, including those containing sulfur. We are currently investigating in this direction.

ACKNOWLEDGMENTS

AUTHOR CONTRIBUTIONS

ORCID

References

- [1] Q. Zhu, S. Hattori, *Journal of Materials Research* 2023, 38,19.
- [2] H. Ma, A.K.Y. Jen, L. R. Dalton, *Adv. Mater* 2002, 14, 1339.
- [3] S. Sami, R. Alessandri, J.B.W. Wijaya, F. Grünewald, A.H. de Vries, S.J. Marrink, R. Broer, R. W. A. Havenith. *J. Phys. Chem. C* 2022, 126, 19462.
- [4] M. Ernst, L. H. R. Dos Santos, P. Macchi, *Cryst Eng Comm* 2016, 18, 7339.
- [5] B. Champagne, D. M. Bishop, *Adv. Chem. Phys* 2003, 126, 41.
- [6] L. H. R. Dos Santos, A. Krawczuk, P. Macchi, *J. Phys. Chem. A* 2015, 119, 3285.
- [7] M. Panhuis, R. W. Munn, P. L. A. Popelier, *J. Chem. Phys* 2004, 120, 11479.
- [8] D. Geldof, A. Krishtal, P. Geerlings, C. van Alsenoy, *J. Phys. Chem. A* 2011, 115, 13096.
- [9] K. J. Miller, *J Am Chem Soc* 1990, 112,8533.

- [10] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, 1990.
- [11] T. A. Keith, In *the Quantum Theory of Atoms in Molecules*; Matta, C. F., Boyd, R. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Chapter 3, 2007. pp 61–94.
- [12] T. A. Keith, AIMAll, Versão 19.10.12. PKS Terrestre, 2019. <http://aim.tkgristmill.com>. Acesso em 10 de nov de 2023.
- [13] R. Orlando, V. Lacivita, R. Bast, K. Ruud, *J Chem Phys* 2010, 132, 244106.
- [14] R. F. Ligorio, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, *J Phys Chem A* 2020, 124, 10008.
- [15] R. F. Ligorio, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, *J Phys Chem A* 2021, 125, 4152.
- [16] L. H. R. Dos Santos, P. Macchi, *Crystals* 2016, 6, 2956.
- [17] A. Jabluszewska, A. Krawczuk, L. H. R. Dos Santos, P. Macchi, *Chem Phys Chem* 2020, 21, 2155.
- [18] F. Gschwind, M. Jansen, *Acta Crystallographica Section E* 2011, 67, 1218.
- [19] B.M. Casari, A.H. Mahmoudkhani, V. Langer, *Acta Crystallographica Section E* 2004, 60, 1949.
- [20] Y. Mitsui, Y. Iitaka, H. Sakaguchi, *Acta Crystallographica, Section B* 1976, 32, 1634.
- [21] K. Q. Gu, Y. X. Sun, R. Zhang, N. W. Zhang, H. W. Che, *Acta Crystallographica Section E* 2007, 63, 740.
- [22] E. E. Castellano, O. R. Nascimento, R. Calvo, *Acta Crystallographica Section B* 1982, 38, 1303.
- [23] A. Khatib, Fa. Aqra, D. Deamer, A. Oliver, *International Journal of Inorganic Chemistry* 2009, 168416.
- [24] A. Abbasi, B. Safarkoopayeh, N. Khosravi, A. Shayesteh, *Comptes Rendus Chimie* 2017, 20, 467.
- [25] Chew Hee Ng, Han Kiat A.Ong, Koh Sing Ngai, Wee Tee Tan, Lai Peng Lim, Siang Guan Teoh, Thiam Seong Chong, *Polyhedron*, 2005, 24, 1503, DOI: 10.1016/j.poly.2005.03.101
- [26] M. Kato, M. Hayashi, T. Fujihara, A. Nagasawa, *Acta Crystallographica Section E* 2008, 64, 684.
- [27] F. H. Allen, I. J. Bruno, *Acta Crystallographica Section B* 2010, 66, 380.
- [28] M. J. Frisch, Gaussian 16, Revisão C.01 Gaussian. In: Wallingford CT 2016. <https://gaussian.com/gaussian16>. Acesso em 15 out 2023
- [29] A. Krawczuk, D. Pérez, P. Macchi, *J Appl Crystallography* 2014, 47, 1452.
- [30] J. F. Nye, *Physical Properties of Crystals: Their Representation by Tensors and Matrices*. Oxford University Press, Oxford, 1985.
- [31] L. Ma, K. A. Jackson, J. Jellinek, *Chem Phys* 2011, 503, 80.

ANEXO E – Polarizabilidades Atômicas
e de Grupos Funcionais da Série de
Biomoléculas gly para Aplicação
Eletro-ópticas - XXI SBQT, 2021.

POLARIZABILIDADES ATÔMICAS E DE GRUPOS FUNCIONAIS DA SÉRIE DE BIOMOLÉCULAS L-GLY PARA APLICAÇÃO ELETRO-ÓPTICAS

José L. Rodrigues (PG)^{1,2}, Raphael F. Ligório (PG)¹, Leonardo H. R. Dos Santos¹ (PQ),

jose.rodrigues@ifma.edu.br

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais – MG - Brasil; ²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão, Grajaú – MA - Brasil.

Palavras-Chave: Biomoléculas, Polarizabilidades, eletro-ópticas.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Para determinar propriedades de materiais moleculares com aplicações ópticas lineares desejáveis, como birrefringência e índice de refração são necessários cálculos em fase sólida, mas o custo computacional impede simular as propriedades com alta precisão. Assim, este trabalho objetiva construir progressivamente agregados de biomoléculas, e então extrair as propriedades desses blocos como se fossem do cristal, por meio de particionamento. Com auxílio da teoria quântica de átomos em moléculas (TQAIM), pode-se extrair átomos e grupos e estimar suas melhores polarizabilidades. E com esses dados propor métodos alternativos para determinar as propriedades, baseando-se em unidades poliméricas e grupos funcionais.

MÉTODOS E RESULTADOS

As posições atômicas das macromoléculas da série de L-glicina foram retiradas do Cambridge Structural Database (CSD código: 853911 (L-GLY), 1169395 (L-DIGLY), 1270317 (L-TRIGLY), 993137 (L-TETRAGLY) e 993138 (L-PENTAGLY), respectivamente) e mantidos fixados em todos os cálculos. As ligações dos átomos de hidrogênio nas estruturas foram definidas para reproduzir a média X – H de distâncias calculadas a partir de experimentos de difração de nêutrons. Os cálculos de estrutura eletrônica das moléculas isoladas foram em B3LYP usando o programa Gaussian 16¹. As densidades de carga molecular foram particionadas usando QTAIM com o software AIMAll². E para calcular os tensores de polarizabilidade atômicas e de grupo funcional foi usado PolaBer³. As componentes do tensor de polarizabilidade para as regiões atômicas podem ser obtidas através da derivada numérica do dipolo momento (1) em relação ao campo aplicado.

$$\alpha_{ij}(\Omega) = \lim_{F_j^{ext} \rightarrow 0} \frac{\mu_i^{F_j^{ext}}(\Omega) - \mu_i^0(\Omega)}{F_j^{ext}} \quad (1)$$

Tendo como referência o grupo amina das biomoléculas e indo adicionando um bloco L-GLY para chegar a L-PENTAGLY, observa-se um acréscimo significativo na polarizabilidade isotrópica (α_{33}) e anisotrópica ($\Delta\alpha$). Analisando os grupamentos atômicos de nitrogênio terminais de cada molécula observa-se um aumento de 10,076% na polarizabilidade **N(5)** da (L-DIGLY) em relação a **N(3)** da (L-GLY) e o aumento foi maior quando se compara **N(3)** com **N(7)** da (L-TRIGLY) de 11,824%. Quando se analisa **N(3)** com **N(9)** e **N(11)** das biomoléculas com quatro e cinco blocos de L-GLY, observa-se uma pequena adição de 1,337% em relação a **N(9)** e em **N(11)** de 6,692%. Essa variação na polarizabilidade na L-TETRAGLY e L-PENTAGLY pode está relacionada com adição de blocos L-GLY fora do plano de polarização da molécula. A análise aponta que o efeito da polarização atômica influencia as ligações de hidrogênio com

aumento significativo no volume dos átomos de oxigênios e especialmente nos átomos de nitrogênios.

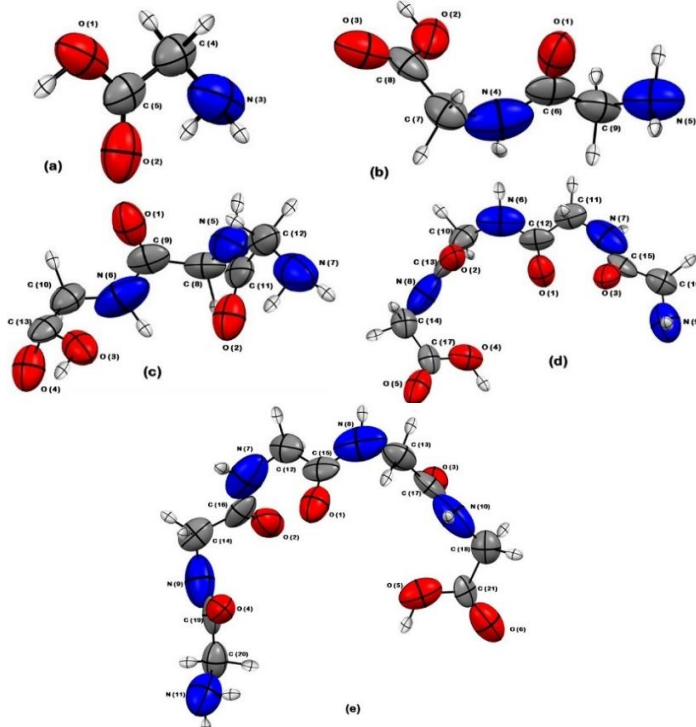


Figura 01: Polarizabilidades das macromoléculas (a) L-GLY, (b) L-DIGLY, (c) L-TRIGLY, (d) L-TETRAGLY e (e) L-PENTAGLY

CONCLUSÕES

Ao se analisar os grupos atômicos e funcionais, observa-se que o nitrogênio dos grupamentos amina ($-NH$ e $-NH_2$) e oxigênios dos grupos carboxílicos ($-COOH$), apresentam uma maximização das polarizabilidades das biomoléculas da série da L-glicina, ao mesmo tempo que eles aumentam sua anisotropia, na qual se pode relacionar com as ligações de hidrogênio que ocorrem com esses grupos. Uma observação importante em relação ao volume é quando moléculas são adicionadas fora do plano as polarizabilidades isotrópicas e anisotrópicas diminuem. A polarizabilidade isotrópica e sua anisotropia para os blocos construtores dos grupos funcionais determinam as informações das propriedades eletro-ópticas em sistema gasoso, os resultados apresentados podem ajudar a produzir em laboratórios materiais eficientes.

REFERÊNCIAS

- (1) Frisch, M. J. et al. Gaussian 16. revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2016..
- (2) Keith, T. A. AIMAll, version 19.10.12; TK Gristmill Software:Overland Park KS, 2019; tkgristmill.com.
- (3) Krawczuk, A.; Pérez, D.; Macchi, P. PolaBer: a program to calculate and visualize distributed atomic polarizabilities based on electron density partitioning. J. Appl. Crystallogr. 2014, 47, 1452– 1458.

ANEXO F – Atomic Distributed
Polarizabilities for Estimation of
Electro-Optical Properties of Biomaterials
- XX SBPMat, 2022.

ATOMIC DISTRIBUTED POLARIZABILITIES FOR ESTIMATION OF ELECTRO-OPTICAL PROPERTIES OF BIOMATERIALS.

José L. Rodrigues^{1,2}, Raphael F. Ligório³, Renata Diniz², and Leonardo H. R. Dos Santos²

¹Departamento de Química – Universidade Federal de Minas Gerais

²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão

³Institut für Chemie – Universität Göttingen

In this work, we study a class of di and tripeptide structures aiming to develop theoretical models to predict accurate electro-optical properties of materials, including biomaterials, which may exhibit potential applications in devices. The following systems have been studied: L-alanylalanine, glycylglycine, glycylalanine, L-alanylglycine, L-alanyl-alanylalanine, glycyl-glycylglycine, L-alanyl-glycyl-glycine, and L-alanyl-glycylalanine. The di and tripeptide geometries were taken from the Cambridge Crystallographic Database, and calculations of the electro-optical properties were performed, namely dipole moments, polarizabilities, crystal susceptibility, and refractive indices¹. The crystal dielectric constant was calculated from the polarizability tensors². We adopted the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM)³ to calculate the polarizabilities of atomic or functional groups in our procedure. The calculations were performed using the Density Functional Theory (DFT) method, where the functional used was cam-b3lyp with a set of aug-cc-pvdz basis functions. Amino and carboxyl groups are anisotropic and the most relevant for optical properties, acting as sources for the optical behavior, the polarizability of peptide bonds indicate that the anisotropy of these connections are prominent in determining the overall shape of the tensors, thus the anisotropy of refractive indices as well, and C-H may be neglected for biomaterial studies in which these functional groups are not numerous. The α_{iso} values range from 67 to 112 au and $\Delta\alpha$ in the field of 28 to 37 au. The biomaterials presented a refractive index of around 1.33 to 1.71. These results fosters new investigations for finding suitable electro-optical materials based on the most prominent functional groups identified in this work.

1. R Dos Santos LH, Krawczuk A, Macchi P. Distributed Atomic Polarizabilities of Amino Acids and their Hydrogen-Bonded Aggregates. Published online 2015. doi:10.1021/acs.jpca.5b00069
2. Krawczuk A, Macchi P. Charge density analysis for crystal engineering. *Chem Cent J*. 2014;8(1):1-15. doi:10.1186/s13065-014-0068-x
3. Matta CF, Boyd RJ. *An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules.*; 2007. doi:10.1002/9783527610709.ch1