

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Eufrásia de Sousa Pereira

**Estudo Teórico da Reatividade de Ésteres de Fosfato em Fase Gasosa e em
Solução Aquosa.**

Belo Horizonte
2014

UFMG/ICEx/DQ. 1028

D.561

Eufrásia de Sousa Pereira

**Estudo teórico da reatividade de ésteres de fosfato em fase gasosa e em
solução aquosa.**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Físico-Química – Química.

Belo Horizonte

2014

P41e PEREIRA, Eufrásia De Sousa
2015 Estudo Teórico da Reatividade de Ésteres de Fosfato
D em Fase Gasosa e em Solução Aquosa [manuscrito] /
Eufrásia De Sousa Pereira. 2015.
[xv], 97 p. : il.

Orientador: Willian Ricardo Rocha.
Coorientador:Tiago Antônio da Silva Brandão.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Ésteres de fosfato - Teses 2. Cálculos Híbridos
DTF/EFP - Teses 3. Efeito de solvente - Teses 4.
Mecanismo de reação - Teses I. Rocha, Willian Ricardo,
Orientador II. Brandão, Tiago Antônio da Silva,
Coorientador III. Título.

CDU 043



"Estudo Teórico da Reatividade de Ésteres de Fosfatos em Fase Gasosa e em Solução Aquosa"

Eufrásia de Sousa Pereira

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Prof. Willian Ricardo Rocha - Orientador
UFMG


Prof. Tiago Antônio da Silva Brandão - Coorientador
UFMG


Prof. Dalva Ester da Costa Ferreira
UFVJM


Prof. Heitor Avelino de Abreu
UFMG

Belo Horizonte, 30 de julho de 2014.

Esta dissertação é dedicada a minha mãe, Izabel Maria de Sousa pelo apoio incondicional, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

*Esta dissertação foi desenvolvida sob a orientação do
Prof. Dr. Willian Ricardo Rocha e co-orientação do Prof.Dr. Tiago Antônio da Silva Brandão.*

"Os homens e as mulheres não se contentam com as histórias de deuses e gigantes, ou com a restrição de seus pensamentos aos problemas da vida quotidiana; constroem também telescópios, satélites e aceleradores e permanecem horas sem fim nos seus gabinetes a procurar o significado dos dados que conseguiram reunir."

Steven Weinberg

Agradecimentos:

A minha mãe Izabel, pelo apoio, dedicação e a oportunidade de ter tido uma boa formação. Aos meus irmãos que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida;

Aos meus sobrinhos Sara e Samuel, pelos momentos de mais profunda alegria e queima de calorias durante nossos passeios, e por renovar minhas forças a cada contato.

Ao professor e orientador Willian Ricardo Rocha e co-orientador Tiago Antônio da Silva Brandão pela paciência, orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão desta dissertação;

Aos professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais pela valiosa contribuição na minha formação durante as disciplinas cursadas em especial as professoras Lucienir Pains Duarte e Maria Helena de Araújo, pela paciência e acessibilidade mesmo quando não era mais aluna de suas disciplinas.

Aos amigos do LQC-MM, Marcelo, Mateus, Camila, Leonardo, Gabriel, Taís, Luiz, com os quais tive o prazer de conviver durante este período, pela agradável convivência, discussões e colaboração durante a construção deste trabalho, em especial gostaria de agradecer ao Júlio pela sua valiosa contribuição, que culminou em um trabalho colaborativo;

Aos demais amigos, que conheci neste departamento em especial a Tatiana pela amizade, apoio e união que foram cruciais em momentos difíceis dessa construção.

Ao meu amado e companheiro Gilberto Ferreira Borges Júnior pelo amor, carinho, compreensão e incentivo quando eu acreditava estar tudo perdido. Agradeço também, por ter sido mais que um namorado, se tornando meu porto seguro e fundamental na minha vida,

Ao CNPq pela bolsa e junto com a FAPEMIG e Rede Mineira de Química pelo apoio financeiro dado ao desenvolvimento deste trabalho.

Sumário

Agradecimentos:	vii
Abreviações:	ix
Lista de Figuras:.....	x
Lista de Tabelas:	xiv
Theoretical Study of Phosphate Esters Reactivity in Gas Phase and in Aqueous Solution	xv
Resumo:	xvi
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 Ésteres de Fosfato: uma visão geral	1
1.2 Clivagem da Ligação P-O em Ésteres de Fosfato	3
1.3 Importância e desafios da Química Teórica na compreensão e elucidação dos mecanismos de clivagem da ligação P-O em ésteres de fosfatos.	8
1.4 Objetivo.....	10
1.5 Referências Bibliográficas:	12
Capítulo – 2 Fundamentação Teórica	14
2.1 Fundamentos Mecânicos Quânticos.....	14
2.2 Método de Hartree-Fock	15
2.3 Teoria Do Funcional Densidade	22
2.4 O Método do Potencial Efetivo de Fragmento.....	27
2.5 Teoria de Átomos em Moléculas	32
2.6 Análise de Decomposição da Energia.....	35
2.7 Referências Bibliográficas	39
Capítulo 3 - Protocolo Computacional.....	41
3.1 Referências Bibliográficas:	45
Capítulo 4 – Aplicação do Método Híbrido QM/EFP na determinação do Mecanismo Para a Clivagem da Ligação P-OC ₂ H ₅ nos Ésteres de Fosfato, mono di e trissubstituídos.....	46
4.1 - Mecanismo de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ , para o monoetil fosfato diânion	46
4.2 - Mecanismo de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ , para o dietil fosfato monoânion	52
4.3 - Mecanismo de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ , para o éster de fosfato trissubstituído.....	61
4.4 Referencias Bibliográficas	67
Capítulo 5 - Natureza da ligação P-OH	68
5.1 Referências Bibliográficas	74
Capítulo 6 – Conclusões e Perspectivas.....	75
Apêndice 1 – Demonstração alternativa do primeiro teorema de Hohenberg Kohn.....	78

Abreviações:

DNA - Ácido desoxirribonucleico

RNA - Ácido ribonucleico

ATP - Trifosfato de adenosina

pKa – Antilog da constante de acidez

pKb – Antilog da constante de basicidade

pH - potencial hidrogeniônico

TS – Estado de Transição

MFJ - More O'Ferrall-Jencks

(D_N+A_N) – Mecanismo dissociativo

(A_N + D_N) – Mecanismo associativo

(D_NA_N) – Mecanismo concertado

EFP - *Effective Fragment Potential*

DFT - *Density functional theory*

AIM – *Atoms in molecules*

BCP - *Critical point of binding*

HF - Hartree-Fock

LDA - *Local Density Approximation*

B3LYP - Funcional de Becke, Lee, Yang e Parr

PCM - *Polarizable Continuum Model*

Lista de Figuras:

- Figura 1.** Classificação dos ésteres fosfóricos conforme o número de unidades ésteres presentes.1
- Figura 2.** Gráfico da coordenada de reação em função da energia, mostrando a posição das espécies participantes em uma reação.3
- Figura 3.** Diagrama bidimensional MFJ utilizado para examinar a clivagem da ligação p-o. A superfície é definida como uma função da distância entre o átomo de fósforo, e os átomos de oxigênio.4
- Figura 4.** Éster de fosfato com um carbono eletrofílico estericamente impedido, como o objetivo de diminuir a ocorrência de reações paralelas, durante a fosforilação.5
- Figura 5.** Mecanismo concertado da clivagem da P-O em um éster fosfato, passando por um estado de transição pentacoordenado.6
- Figura 6.** Mecanismo do tipo dissociativo (D_N+A_N), para a clivagem da ligação P-OR frente ao ataque de nucleófilos simples. Este mecanismo é caracterizado pela formação de um intermediário metafosfato (estrutura (a)).7
- Figura 7.** Mecanismo do tipo associativo (A_N+D_N), para a clivagem da ligação P-OR e um éster de fosfato frente ao ataque de nucleófilos simples. Este mecanismo é caracterizado pela formação de um intermediário fosforano (estrutura (b)).8
- Figura 8.** Ésteres de fosfatos modelos: (a) monoetil fosfato dianiônico, (b) dietil fosfato monoaniônico e (c) monoetil fosfato; utilizados nessa dissertação para o estudo do mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅, frente ao ataque do nucleófilo OH⁻ no átomo de fósforo.11
- Figura 9.** Representação dos pontos de expansão DMA para a molécula de água EFP1.29

Figura 10. Mapa do vetor campo gradiente superposto ao mapa de contorno da densidade eletrônica, no plano dos carbonos do ciclopropano (retirado da referência 41).....	33
Figura 11. Representação de dois caminhos de ligação a e b, que iniciam no infinito e não terminam nos núcleos de carbono e oxigênio. No ponto onde eles se encontram o gradiente da densidade eletrônica é nulo (retirado da referência 41).	34
Figura 12. Função de distribuição radial de pares entre o átomo de fósforo do estado de transição e o átomo de oxigênio do nucleófilo.	46
Figura 13. Estado de transição para a reação de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ frente ao ataque do OH ⁻ no monoéster de fosfato, obtido no nível B3LYP/6-31++G(D,P)/ EFP de teoria.....	47
Figura 14. Pontos estacionários obtidos ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do monoéster de fosfato, onde o grupo OH ⁻ é o nucleófilo. (a) reagentes e (b) produtos. Ambas estruturas foram obtidas no nível B3LYP/6-31++G(D,P)/EFP de teoria.	48
Figura 15. Variação da distância entre o átomo de fósforo e o nucleófilo, e também entre o átomo de fósforo e o grupo de saída ao longo da coordenada de reação da clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do monoéster de fosfato.	49
Figura 16. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do monoéster de fosfato dianiônico.	50
Figura 17. Função de distribuição radial de pares entre o átomo de fósforo do estado de transição e o átomo de oxigênio do nucleófilo para o dietil fosfato monoaniônico.	53
Figura 18. Pontos estacionários obtidos ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do diéster de fosfato, onde o grupo OH ⁻ é o nucleófilo. (a) reagentes, (b) estado de transição (c) produtos.	54
Figura 19. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ no dietil fosfato monoânion.....	56

Figura 20. Variação de energia em função do aumento da distancia de ligação P-OH no intermediário fosforano, obtidas no nível B3LYP/6-31++G(D,P)/EFP de teoria.	57
Figura 21. Estado de transição para a primeira etapa da reação de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ , tendo como substrato o dietil fosfato monoânion, obtido no nível B3LYP/6-31++G(D,P)/EFP de teoria.....	57
Figura 22. Estrutura dos reagentes obtidos ao longo da cordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do diéster de fosfato, onde o grupo OH ⁻ é o nucleófilo. (a) reagentes, (b) intermediário.....	58
Figura 23. Estrutura do intermediário de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do diéster de fosfato, onde o grupo OH ⁻ é o nucleófilo. Obtido ao longo da coordenada de reação.....	59
Figura 24. Perfil energético da coordenada de reação para a etapa de formação do intermediário fosforano.....	60
Figura 25. Estado de transição para a reação de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do trietil fosfato em fase gasosa obtido no nível B3LYP/6-31++G(D,P) de teoria.	61
Figura 26. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a para a etapa de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do trietil fosfato em fase gasosa.....	62
Figura 27. Estado de transição para a reação de clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do trietil fosfato obtido no nível B3LYP/6-31++G(D,P)/EFP de teoria.	63
Figura 28. Pontos estacionários obtidos ao longo da cordenada de reaçaõ para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ do trietil de fosfato, onde o grupo OH ⁻ é o nucleófilo. (a) reagentes, (b) intermediário.....	64
Figura 29. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC ₂ H ₅ triéster de fosfato.	65

Figura 30. Transferência de carga do átomo de oxigênio nucleofílico (grupo OH^-) para o átomo de fósforo.....70

Figura 31. Contribuições dos termos atrativos e repulsivos para a formação da ligação P-OH a partir do ataque do grupo HO^- ao monoéster (a) e ao diéster de fosfato (b).....72

Lista de Tabelas:

Tabela 1: Parâmetros do potencial intermolecular utilizados nas simulações Monte Carlo para o possível estado de transição envolvido na clivagem da ligação P-O do monoéster de fosfato.....43

Tabela 2: Energia eletrônica, ΔE , e energia livre de Gibbs, calculadas no nível B3LYP/6-31++G(d,p) de teoria para a clivagem da ligação P-O, promovida pelo OH⁻66

Tabela 3: Propriedades locais calculadas nos pontos críticos de ligação encontrados para a ligação P-OH ao longo da coordenada de reação de ataque do HO⁻ ao átomo de fósforo do monoéster e do diéster de fosfato.69

Theoretical Study of Phosphate Esters Reactivity in Gas Phase and in Aqueous Solution

This study investigated the cleavage of P-OC₂H₅ bond in phosphate esters, dianionic monoethyl phosphate [H₅C₂OPO₃²⁻], monoanionic diethyl phosphate [(H₅C₂O)₂PO₂⁻] and neutral triethyl phosphate [(H₅C₂O)₃PO], with attack of hydroxide ion to the phosphorus atom in aqueous solution and in gaseous phase. This study was conducted using a hybrid quantum mechanical/effective fragment potential (QM/EFP). Structures, energetic properties, reaction mechanism, and the charge distribution along the reaction coordinate were explored. The data were obtained at B3LYP/6-31+G(d,p)/EFP level of theory. The results show that cleavage of the P-OC₂H₅ bond in the dianionic monoethyl phosphate occurs by way of a dissociative concerted mechanism with activation energy of about 31kcal/mol, which corresponds to a satisfactory agreement with the experimental value of 40 kcal/mol. In more substituted phosphate esters the cleavage occurs in two steps and through an associative mechanism. The first stage of the reaction corresponds to the nucleophilic attack of OH⁻ and formation of a pentacoordinated intermediate, then the determining step of the reaction is the P-OC₂H₅ cleavage, with free energy of activation of 33 kcal/mol at the B3LYP/6-31++ G (d,p)/EFP level of theory. The experimental value is estimated at 32 kcal/mol, in good agreement with the theoretical, showing the effectiveness of the computational methodology. For the phosphate triester, the calculated activation energy for the rate determining step of the reaction at the same level of theory used for the other esters is 10,4 kcal/mol. The calculated charge distribution along the reaction coordinate shows a small charge transfer from the nucleophile to the phosphorus atom. The nature of P-O interactions was investigated based on the formalism of quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) and also using the decomposition of the interaction energy (EDA). The analysis of the local properties ($\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $G(r)$, $V(r)$ e $H(r)$) calculated at the critical point P--OH bond (along the reaction coordinate) in conjunction with the analysis of the main components of the interaction energy calculated based on the EDA approach indicated that the formation of P-OH bond in the esters studied is mainly governed by electrostatic contributions.

Key words: phosphate esters, hybrid calculations DFT /EFP, effect solvent, reaction mechanism.

Resumo:

Neste trabalho, investigou-se a clivagem da ligação P-OC₂H₅ nos ésteres de fosfato: monoetil fosfato dianiônico [H₅C₂OPO₃²⁻], dietil fosfato monoanionico [(H₅C₂O)₂PO₃⁻] e triéster de fosfato neutro [(H₅C₂O)₃PO₃] com o ataque do íon hidróxido ao átomo de fósforo em solução aquosa e em fase gasosa. O efeito do solvente foi incluído, utilizando um potencial híbrido mecânico quântico/fragmento de potencial efetivo (QM/EFP). Foram exploradas as estruturas, propriedades energéticas, mecanismo de reação e distribuição de carga ao longo da coordenada de reação. Os dados foram obtidos no nível B3LYP/6-31 +G (d,p) de teoria em fase gasosa e B3LYP/6-31+G(d,p)/EFP de teoria em fase aquosa. Os resultados mostram que a clivagem da ligação P-OC₂H₅ no monoetil fosfato diânionico ocorre via um mecanismo dissociativo concertado com energia de ativação de aproximadamente 31 kcal/mol, o que corresponde a um satisfatório acordo com o valor experimental de 40 kcal/mol. Nos ésteres de fosfatos mais substituídos, a clivagem ocorre em duas etapas e se passa através de um mecanismo de natureza associativa. A primeira etapa da reação corresponde à formação de um intermediário pentacoordenado através do ataque do nucleófilo OH⁻, em seguida ocorre à lenta clivagem da ligação P-OC₂H₅ sendo essa a etapa determinante da reação para o diéster de fosfato e possui uma energia livre de ativação de 33 kcal mol⁻¹ calculada no nível B3LYP/6-31 ++ G (d,p) /EFP de teoria. O valor experimental é estimado em 32 kcal/mol, e reafirma a eficácia da metodologia abordada em descrever o mecanismo de reação destes ésteres. Para o triéster de fosfatos, a energia eletrônica de ativação da etapa de clivagem da ligação P-OC₂H₅ em fase gasosa é de 7 kcal/mol e em fase aquosa é de 10,4 kcal.mol⁻¹. A distribuição de cargas calculada ao longo da coordenada de reação mostra uma pequena transferência de carga do nucleofilo para a unidade de fosfato. A natureza das interações P-OH foi investigada com base no formalismo da teoria quântica de átomos e moléculas (QTAIM) e também utilizando a análise de decomposição de energia interação (EDA). A análise das propriedades locais ($\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $G(r)$, $V(r)$ e $H(r)$), calculadas indicando dessa forma que a participação dos orbitais d do átomo de fósforo na etapa de coordenação com o OH⁻ é pouco provável.

Palavras Chaves: Ésteres de fosfato, cálculos híbridos DFT/EFP, efeito de solvente, mecanismo de reação.

Capítulo 1 – Introdução

1.1 Ésteres de Fosfato: uma visão geral

O fósforo (P) é um elemento químico vital na formação da matéria viva. Muitos metabólitos intermediários são ésteres de fosfatos, fosfatos e pirofosfatos, que apresentam papéis essenciais em sínteses bioquímicas e degradações. Em forma de ésteres, os fosfatos são os principais responsáveis pelo armazenamento e transmissão da informação genética nas moléculas de DNA e RNA, respectivamente. Além disso, os anidridos fosfóricos e compostos contendo a ligação P-O servem como principal reserva de energia em moléculas de ATP, creatinafosfato, acetilfosfato AcP e fosfoenolpiruvato [2]. De fato, não se conhece ainda organismo vivo que não utilize a química desse elemento em seus processos biológicos.

Há uma grande variedade de ésteres de fosfatos, que podem ser classificados em mono-, di- e triésteres fosfóricos conforme o número de grupos ésteres presentes. Destes os triésteres são os únicos que não participam de reações químicas em processos biológicos. A **Erro! Autoreferência de indicador não válida.** ilustra a estrutura geral e a classificação dos ésteres fosfóricos [1].

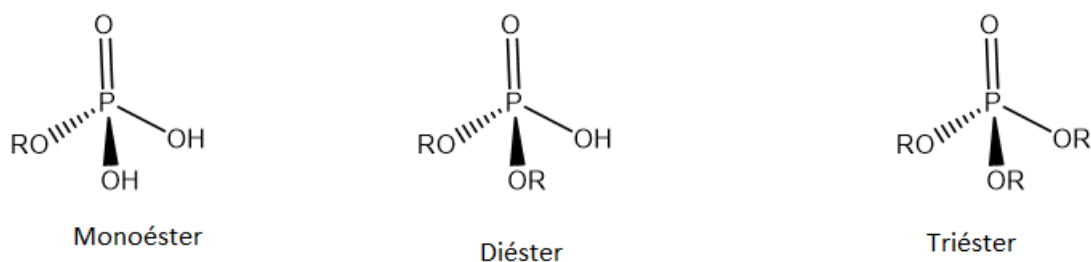


Figura 1. Classificação dos ésteres fosfóricos conforme o número de unidades ésteres presentes.

Diante da grande importância dos fosfatos na manutenção e perpetuação da vida, uma questão é importante: porque a natureza escolheu fosfatos para tão grandiosa missão?

Uma resposta para essa questão é proposta por Davis no trabalho “A importância de estar ionizado” (tradução do inglês “The importance of being ionized”) [3]. Nesse artigo, Davis defende que os organismos vivos precisam manter seus metabólitos no interior das células, dentro dos limites da membrana celular, caso contrário eles seriam perdidos por dissolução em

água. Além disso, para garantir que esses metabólitos estejam ionizados em pH fisiológico é necessário que o pKa dos ácidos sejam menores que 4 e o pKb das bases maiores que 10 [2,4,5]. O primeiro pKa do ácido fosfórico e de fosfato de mono e diésteres é aproximadamente 2, assim os fosfatos se apresentam ionizados em pH fisiológico. Isto permite que esses compostos se mantenham no interior das células, pois são insolúveis em lipídeos devido a sua polaridade elevada.

Além disso, podem ser encontrados vários exemplos em que fosfatos carregados (ionizados) participam como intermediários de reações em biossínteses, tais como, da histidina [3-5]. Isto é importante porque a interação eletrostática constitui a mais simples e possivelmente a forma de interação mais primitiva entre moléculas. As cargas presentes nestes fosfatos são de crucial importância para formação de ligações com enzimas e coenzimas e desempenham um papel fundamental no acondicionamento dos ácidos nucleicos [2-5]. Nesse sentido, devido a natureza trivalente do ácido fosfórico e a ligação com nucleosídeos para a formação de uma fita de DNA contendo grupamentos fosfodiésteres, resulta em uma molécula ionizada em pH neutro. É claro que existem outros compostos com capacidade similar como ésteres de sulfato, ácido cítrico e ácido arsênico que também podem formar diésteres, mas a natureza encontrou em fosfatos vantagens importantes. A relevância disto é apresentada a seguir.

As biomoléculas não devem ser apenas confinadas dentro de uma membrana lipídica, mas também devem ser estáveis em água pelo período suficiente de sua ação [5,6]. Alguns metabólitos podem ser de curta duração, mas o material genético precisa ser estável por um longo período. Por exemplo, na ausência de um sistema de reparo eficaz, a clivagem de uma única ligação P-O no DNA durante o tempo de vida de um organismo pode ocasionar problemas de reprodução que afetam a viabilidade biológica. Portanto, se um material genético possuir estabilidade comparável com a de um organismo vivo, ele será favorecido em um processo de seleção natural [5].

Para se ter uma ideia da excepcional estabilidade dos ésteres de fosfato, o tempo de meia vida para o ataque não catalisado de água em diânions de fosfato de alquila é de cerca de $1,1 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$ a 298K [7], e a clivagem da ligação P-O do monoânion dimetil fosfato na mesma temperatura é estimada em $1 \times 10^{15} \text{ s}^{-1}$ [8]. Assim, a clivagem da ligação P-O da dupla hélice do DNA de cadeia dupla é estimada ser superior a 100.000 anos [9]. Por outro lado, o tempo de meia-vida para a clivagem da ligação P-O de um fosfodiéster do ácido arsênico é de apenas 0,06 s a 25°C [10]. Assim, a estabilidade da ligação P-O em um éster de fosfato é um interruptor ideal em processos de informação e transferência de energia, nos quais enzimas especializadas podem

alterar significativamente a barreira de clivagem da ligação P-O permitindo um processo rápido e precisamente controlado.

Outro aspecto importante para a estabilidade de ésteres de fosfatos é o fato de serem carregados negativamente, que resulta em uma repulsão de carga para o ataque de um nucleófilo. Isto contribui para elevar a barreira energética de clivagem/formação da ligação P-O em ésteres de fosfato, colocando-os entre os compostos mais inertes conhecidos.

1.2 Clivagem da Ligação P-O em Ésteres de Fosfato

Ao se analisar um mecanismo de reação, é importante ter em mente a diferença básica entre um estado de transição e um intermediário. O estado de transição (TS) representa um máximo local ao longo de uma coordenada de reação e pode ser, na melhor das hipóteses, apenas detectados. Ao contrário, um intermediário existe em um mínimo local, um poço de energia, possuindo vida finita [11]. Quanto à estabilidade de um intermediário, ela é determinada através da barreira de ativação. Essa barreira revela a facilidade com que o intermediário pode formar um produto ou retornar para o reagente, ao passo que a estabilidade termodinâmica de um intermediário é determinada pela energia livre. A energia livre do intermediário é definida como sendo a diferença entre a espécie intermediária e o reagente (ou produto), e depende das energias relativas das espécies reagentes. A Figura 2 mostra o perfil energético de uma reação genérica.

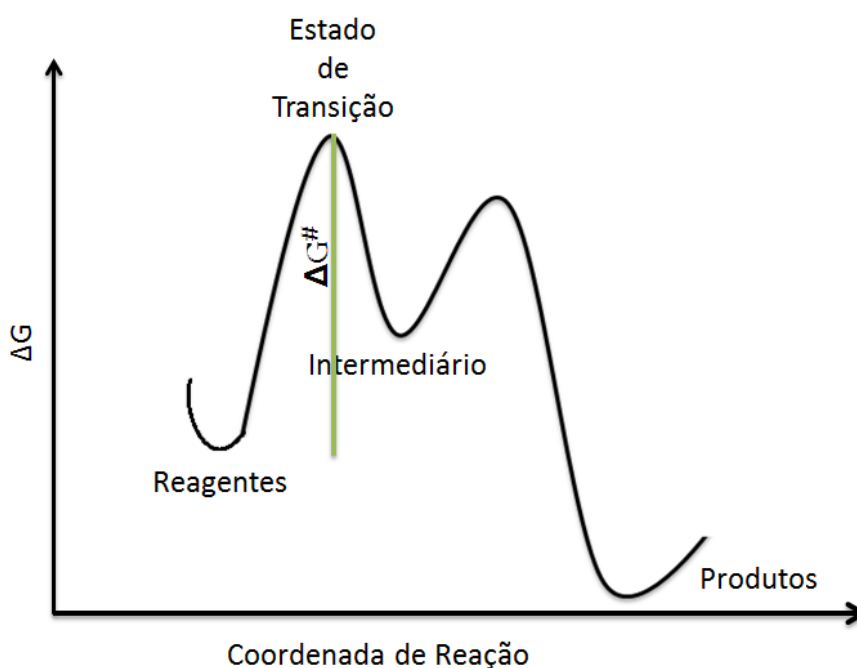


Figura 2. Gráfico da coordenada de reação em função da energia, mostrando a posição das espécies participantes em uma reação.

A literatura é abundante na busca pelo entendimento das reações químicas que envolvem a formação e/ou clivagem da ligação P-O. Apesar dos esforços envolvidos para a determinação do mecanismo dominante para estas reações em solução aquosa, diversas são as questões em aberto. Em particular, destaca-se uma considerável controvérsia acerca da natureza associativa ou dissociativa dos mecanismos propostos para a reação envolvendo ésteres de fosfato [10-16].

Um gráfico bidimensional, mais conhecido como diagrama de More O'Ferrall-Jencks (MFJ) [17,18] é útil para retratar a variedade das possibilidades mecanísticas. Nele os reagentes são descritos no canto inferior esquerdo e os produtos no canto superior direito. A quebra de ligação prossegue ao longo do eixo x, enquanto a formação de ligação ao longo do eixo y. Esta coordenada de reação bidimensional define uma superfície de energia livre tridimensional em que o eixo de energia livre é perpendicular ao plano da página. O diagrama de coordenada de reação bidimensional mostra a existência de várias possibilidades, da conversão do reagente e produto, sendo o caminho escolhido aquele de menor energia. Na Figura 3 este diagrama é utilizado para descrever as possibilidades mecanísticas para a clivagem da ligação P-O em ésteres de fosfatos.

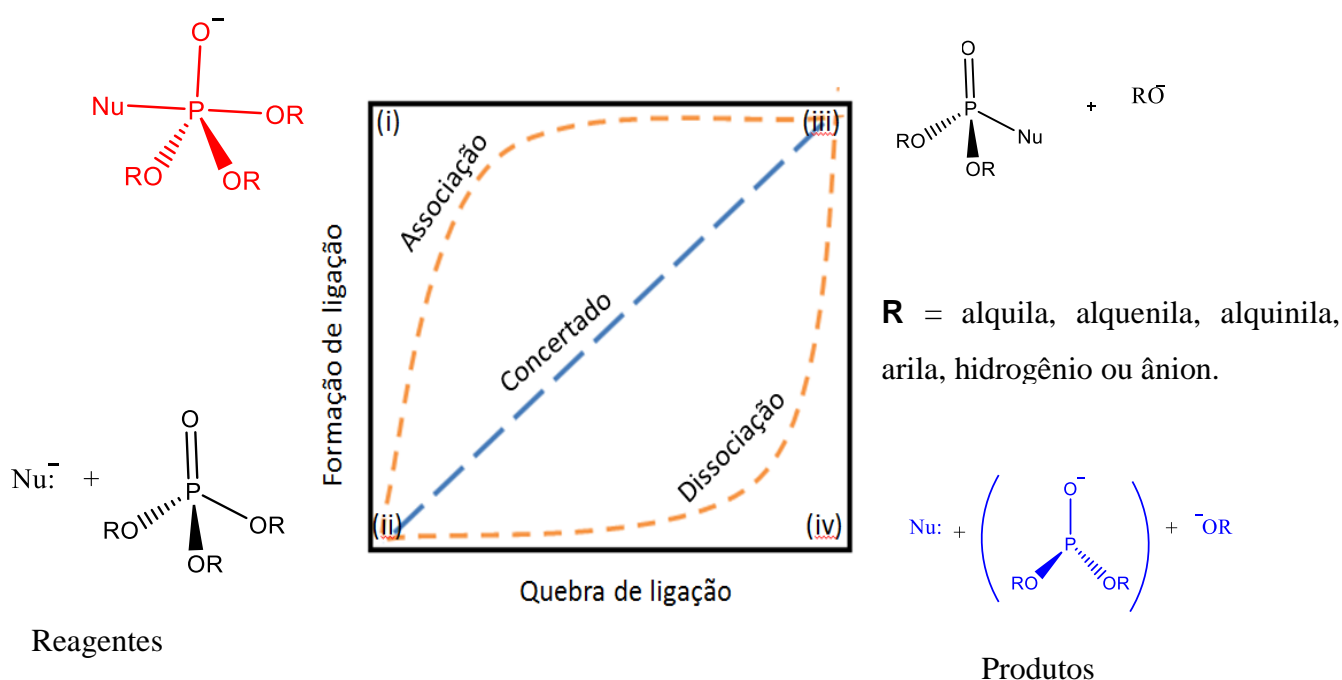


Figura 3. Diagrama bidimensional MFJ utilizado para examinar a clivagem da ligação P-O. A superfície é definida como uma função da distância entre o átomo de fósforo, e os átomos de oxigênio.

Esse modelo é vantajoso, pois tais representações são versáteis ao possibilitar que a superfície possa ser definida em termos de quaisquer duas coordenadas que são relevantes para o sistema em estudo. Além disso, o mapeamento da coordenada de reação torna possível comparar

diretamente vários caminhos de reação, com reagentes e produtos idênticos e os estados de transição envolvidos em todas as vias.

Além das reações que envolvem a clivagem da ligação P-O, há uma possibilidade alternativa de mecanismo S_N2 em baixos valores de pH, que ocorre por meio da quebra da ligação O-C. Nesse mecanismo o carbono alifático do éster age como eletrófilo e o grupo de saída passa a ser o ácido fosfórico [2,6,11]. Outro mecanismo possível envolvendo a quebra da ligação O-C é o S_N1 , caso seja possível formar carbocátion estável no grupo alquila, principalmente em alquilfosfatos terciários [2,11]. Isto com certeza representa um problema na realização de estudos experimentais envolvendo a clivagem da ligação P-O em ésteres de fosfato, sendo muitas vezes necessário escolher sistemas em que o carbono eletrofílico esteja estericamente impedido, como mostrado na Figura 4.

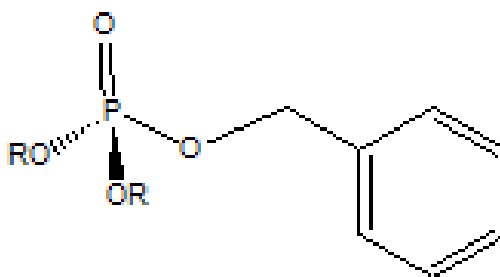


Figura 4. Éster de fosfato com um carbono eletrofílico estericamente impedido, como o objetivo de diminuir a ocorrência de reações paralelas, durante a fosforilação.

Portanto, quando se trata da quebra da ligação P-O de ésteres de fosfatos, surgem algumas questões a cerca do mecanismo predominante, são elas: As reações são concertadas ou passam por um intermediário? Qual caminho cada forma e espécie do éster de fosfato preferem? Como obter dados precisos sobre a estrutura e as propriedades do estado de transição?

Durante várias décadas, reações de clivagem da ligação P-O envolvendo monoésteres de fosfato foram estudadas com intuito de responder tais questões. Westheimer em 1950 propôs um mecanismo no qual havia um intermediário metafosfato na reação de clivagem da ligação P-O de monoéster de fosfato, sendo a sua formação a etapa lenta e, portanto, determinante da velocidade de reação [19,20]. A adição de água produzindo fosfato inorgânico ocorre neste intermediário e é rápida.

Esta proposta também foi útil para explicar o aumento da reatividade em monoânions de monoésteres de fosfato em baixos valores de pH. Assim, seria possível estabilizar a carga

formada no intermediário metafosfato. Além disso, os átomos de oxigênio carregados negativamente poderiam agir como a "força motriz" doando densidade de eletrônica ao fósforo [11,19,20].

Embora os dados fossem consistentes com um intermediário metafosfato, indicando uma quebra significativa de ligação P-O com o grupo de saída e uma ligação fraca com o nucleófilo ao átomo central, necessariamente isso não resulta na existência de um intermediário metafosfato. De fato, sabe-se hoje que o íon metafosfato não é um intermediário em reações de clivagem da ligação P-O em monoésteres de fosfato. Uma dessas evidências está no fato da maioria dos estudos da estereoquímica desta reação mostrarem que há uma inversão completa de configuração no átomo de fósforo. Caso houvesse a participação de um intermediário haveria racemização, pois com um tempo de meia vida finito a água atacaria de ambos os lados do metafosfato [21,22]. Além destas evidências, estudos posteriores mostraram uma pequena, mas perceptível, dependência da velocidade de reação com a nucleofilicidade [23-29]. A Figura 5 mostra o mecanismo mais aceito para a clivagem da ligação P-O em ésteres de fosfato.

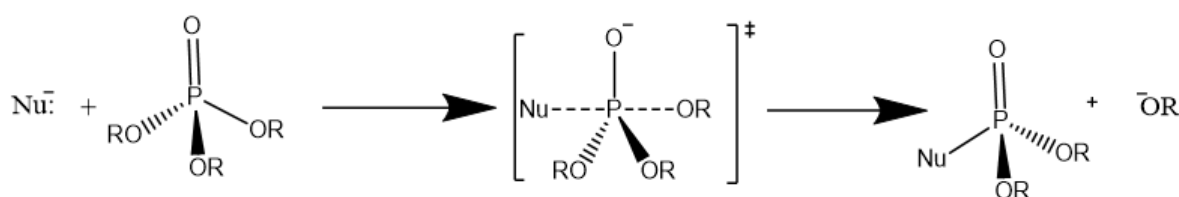


Figura 5. Mecanismo concertado da clivagem da P-O em um éster fosfato, passando por um estado de transição pentacoordenado.

Quando se trata de diésteres e triésteres de fosfato, dados experimentais sugerem um mecanismo concertado para a reação de clivagem da ligação P-O, embora haja várias exceções indicando a formação de um intermediário estável [6,11,30]. Isto mostra a complexidade para se determinar o mecanismo de clivagem da ligação P-O. Por exemplo, é sabido que a essa reação não depende apenas do nível de esterificação do éster de fosfato, mas também do seu estado de protonação, efeito do solvente e pKa do grupo abandonador.

Portanto, conforme ilustrado no diagrama MFJ a caracterização de todas as maneiras possíveis em que a clivagem do éster de fosfato pode ocorrer está longe de ser trivial. Assim é comum subdividir estes mecanismos em dois caminhos diferentes, sendo um deles dissociativo ($D_N + A_N$), como mostra a Figura 6[6,11]. Este mecanismo é caracterizado pela formação de um

intermediário metafosfato e é do tipo $S_N1(P)$. A estabilidade deste intermediário indicará a inversão ou retenção de configuração, caso ele seja altamente instável irá provavelmente conduzir a inversão de configuração na ligação P-O, devido ao fato de uma região do fosfato poder estar ainda bloqueada pelo grupo de saída, impedindo o ataque do nucleófilo.

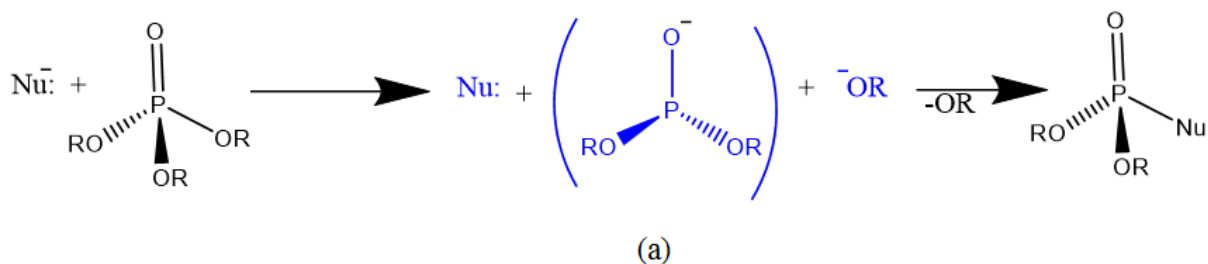


Figura 6. Mecanismo do tipo dissociativo (D_N+A_N), para a clivagem da ligação P-OR frente ao ataque de nucleófilos simples. Este mecanismo é caracterizado pela formação de um intermediário metafosfato (estrutura (a)).

Entretanto, os orbitais d presentes no átomo de fósforo encontram-se disponíveis e com nível de energia acessível para haver tanto interação nas ligações formadas por este átomo, como também expandir seu octeto, aumentando seu número de coordenação. Assim, o nucleófilo pode adicionar-se ao fósforo resultando em uma espécie de fósforo pentavalente (fosforanos), com uma geometria bipiramidal trigonal. Como resultado disso, a reação também pode proceder por meio de um caminho associativo, através de um intermediário fosforano em que nucleófilo e o grupo de saída estão ligados ao átomo de fósforo. Este mecanismo é designado como do tipo $A_N + D_N$ e geralmente prossegue com inversão de configuração no átomo de fósforo (figura 8) [6,11]. A Figura 7 mostra o mecanismo associativo, para a clivagem da ligação P-O em ésteres de fosfato.

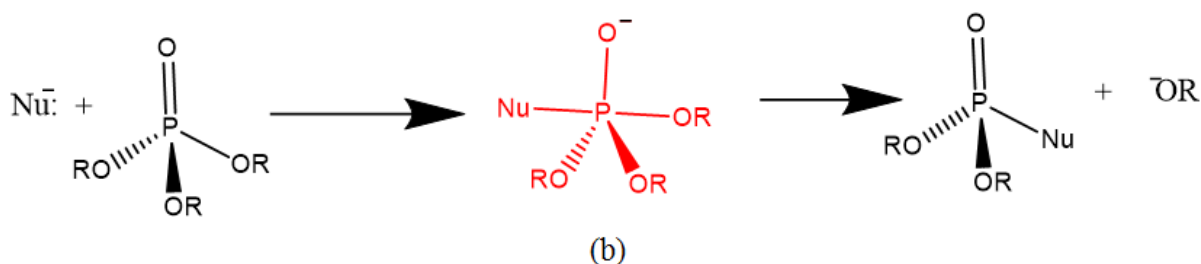


Figura 7. Mecanismo do tipo associativo (A_N+D_N), para a clivagem da ligação P-OR e um éster de fosfato frente ao ataque de nucleófilos simples. Este mecanismo é caracterizado pela formação de um intermediário fosforano (estrutura (b)).

Apesar dos mecanismos propostos passarem por um intermediário, existe uma possibilidade alternativa da reação prosseguir via um mecanismo concertado (A_ND_N). Neste caso, não há formação de um intermediário, mas de um estado de transição semelhante a um intermediário fosforano. No entanto, existem duas possibilidades para o mecanismo concertado sendo o primeiro aquele em que a reação prossegue através de uma via associativa concertada. A via associativa concertada ocorre quando o átomo de fósforo no estado de transição pentacoordenado tem o ataque do nucleófilo mais avançado do que a expulsão do grupo de saída. A via dissociativa concertada, por sua vez, apresenta um ataque nucleofílico pouco avançado e a clivagem da ligação com o grupo abandonador mais avançada no estado de transição. Portanto, descrever um mecanismo como associativo ou dissociativo com base apenas na estrutura do TS isolado por si só é problemático [26].

1.3 Importância e desafios da Química Teórica na compreensão e elucidação dos mecanismos de clivagem da ligação P-O em ésteres de fosfatos.

A capacidade de comparar as tendências de reatividade entre os monoésteres, diésteres e triésteres de fosfato tem proporcionado uma perspectiva importante para a interpretação de dados experimentais sobre as propriedades do estado de transição [31]. As enzimas possuem um papel importante na clivagem da ligação P-O e na manutenção da vida, pois são capazes de reduzir a constante de velocidade de modo que esta reação ocorra em tempo hábil. Assim, caracterizar a estrutura do estado de transição é um passo fundamental para a compreensão de como as enzimas são ótimos catalisadores [32,33]. No entanto, comprovar definitivamente os mecanismos de reação de clivagem da ligação P-O (ou seja, a natureza dos TS's ou a formação

de eventuais intermediários, etc), é muitas vezes difícil, graças às variedades de possibilidades mecânicas como mostrado no diagrama MFJ (ver figura3, pág.5).

Os estudos experimentais forneceram informações valiosas acerca dos mecanismos estudados, contudo, frente as suas limitações, questões dogmáticas não podem ser resolvidas. Um exemplo disso é a ideia de que a clivagem da ligação P-O do monoéster de fosfato envolvesse um intermediário. Tendo em vista tais problemas, é importante combinar o trabalho experimental com estudos teóricos detalhados, capazes de reproduzir os marcadores relevantes observados experimentalmente, permitindo a discriminação entre diferentes possibilidades mecânicas.

Além disso, métodos experimentais são incapazes de determinar de forma direta as estruturas dos estados de transição envolvidas ao longo da coordenada de reação, graças a sua reatividade e/ou baixa estabilidade. Desta forma, os métodos de química computacional surgem como uma ferramenta importante para estabelecer quais dos possíveis intermediários de uma dada proposta mecânica são os mais prováveis de serem formados. Adicionalmente, os métodos de química computacional permitem a determinação de importantes características destes intermediários, tais como, suas estruturas e propriedades espectroscópicas, que podem prover suportes para confirmar ou não a participação de um possível intermediário em um dado mecanismo [34,35].

Durante uma reação química ocorrem quebras e formações de ligações, sendo necessário avaliar o movimento dos átomos ao longo do processo, especialmente os átomos diretamente envolvidos no processo de transformação. Em química computacional, faz se esse estudo a partir do mapeamento da superfície de energia potencial. Essa superfície consiste em uma função matemática $V(R_1, R_2... R_N)$ de diversas variáveis que descreve a energia do sistema em função da posição dos átomos. Assim, quando $V(R)$ é um mínimo local, a geometria relacionada a este ponto representa uma configuração estável de átomos, a qual é associada às configurações de reagentes, intermediários ou produtos [36].

Para se determinar um dado mecanismo utilizando ferramentas de química teórica é necessário localizar o estado de transição. Isto torna possível determinar as barreiras energéticas envolvidas em cada uma das etapas elementares. Esta, porém, é a etapa mais complicada para a modelagem computacional de uma reação química. A validação do método vem a partir do cálculo da energia de ativação e da constante de velocidade que deve em casos favoráveis concordar e corroborar com os dados experimentais. Desta forma, se a barreira de ativação calculada para o mecanismo proposto for muito diferente do obtido experimentalmente (levando em consideração os limites de precisão do método computacional e o erro experimental), então o

mecanismo proposto está provavelmente errado ou o modelo químico considerado precisa ser melhorado. Caso os dados sejam concordantes, o mecanismo deve estar correto, assim a química computacional auxilia o experimento fornecendo parâmetros geométricos e eletrônicos bem definidos sobre a coordenada reacional e principalmente da estrutura do possível estado de transição, que dificilmente não pode ser determinada por meio de métodos experimentais.

A abordagem teórica tem se mostrado eficaz na reavaliação das questões mecanísticas das reações de clivagem da ligação P-O em monoésteres de fosfato, como a formação ou não de um intermediário, principalmente com o desenvolvimento de métodos mecânico quântico para sistemas em solução. Esta abordagem permite caracterizar o mecanismo destas reações e também a compreender a base molecular para o caminho escolhido. No entanto, o estudo teórico é ainda complicado porque as espécies dianiônicas não existem em fase gasosa. Além disso, o uso de protocolo computacional tradicional para descrever a clivagem da ligação P-O dos mono e diésteres de fosfato, não é possível, pois consiste em otimizar primeiro as espécies presentes ao longo da coordenada de reação em fase gasosa e em seguida avaliar as suas energias livre de solvatação. Este é um exemplo importante em que o efeito do solvente desempenha um papel importante. Portanto, faz-se necessário incluir os efeitos do solvente já na etapa de otimização, para se ter um estudo eficaz das reações de transferência de fosforila de monoésteres de fosfato em sua forma dianiônica e também em diésteres de fosfatos em sua fase aniônica [29].

1.4 Objetivo

O objetivo desta dissertação é a utilização de métodos de química quântica, em particular, métodos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT), para avaliar a estabilidade, reatividade e mecanismo de reação entre (a) monoetil fosfato dinânion, (b) dietil fosfato monoânion e (c) trietil fosfato (ésteres de fosfatos modelo) com o do íon hidróxido (Figura 8).

As reações destes ésteres serão estudadas em fase gasosa e em solução aquosa. O efeito do solvente será investigado utilizando técnicas modernas de simulação híbrida DFT/EFP (do inglês *Effective Fragment Potential*). A ideia é avaliar o efeito do meio solvente no mecanismo reacional em solução. Cabe ressaltar que o estudo teórico de processos reativos em solução é hoje uma intensa área de pesquisa dentro da Química Teórica/Computacional, apresentando vários desafios metodológicos e computacionais. Esta é hoje uma área de fronteira da Química teórica cujo desenvolvimento vem tendo um impacto significativo no entendimento, a nível microscópico, de fenômenos químicos em solução

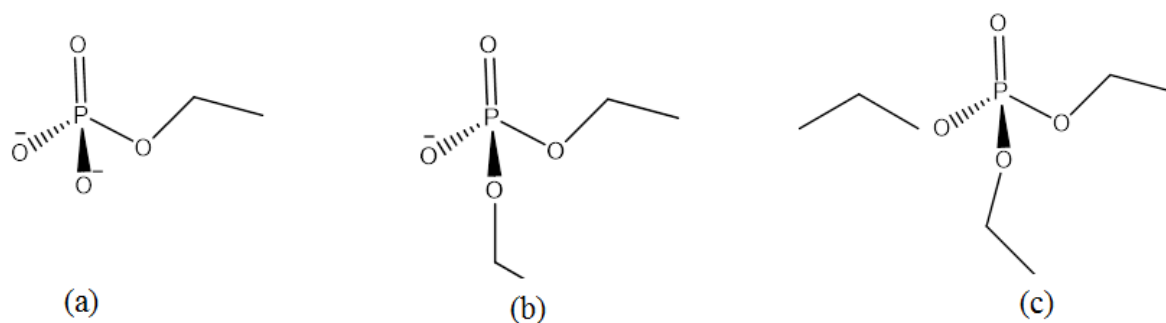


Figura 8. Ésteres de fosfatos modelos: (a) monoetil fosfato dianiônico, (b) dietil fosfato monoaniônico e (c) monoetil fosfato; utilizados nessa dissertação para o estudo do mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅, frente ao ataque do nucleófilo OH⁻ no átomo de fósforo.

Com o objetivo de compreender a natureza da ligação P-OH nos diferentes ésteres de fosfatos estudados, foi utilizado à teoria de átomos em moléculas (AIM - *Atoms in molecules*) no nível B3LYP/cc-pVTZ de teoria. Neste sentido, pretende-se compreender como o grau de substituição dos ésteres de fosfatos influencia o mecanismo a ser seguido. Será utilizada também a análise de decomposição de energia (EDA- *Energy Analysis Decomposition*), também no nível B3LYP/cc-pVTZ de teoria onde estudaremos como as componentes repulsivas e atrativas contribuem para a formação da ligação P-OH.

1.5 Referências Bibliográficas:

- [1] W. Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure, Springer: New York, 1984.
- [2] J. B. Domingos, et al. Química Nova 26: 745-753, 2003.
- [3] B. D. Davis, Arch. Biochem. Biophys. 78(2): 497-509, 1958.
- [4] A. M. Davis, et al. J. Am. Chem. Soc. 110(15): 5105-5108, 1988.
- [5] F. H. Westheimer, Science 235, 1173–1178, 1987.
- [6] S. C. L. Kamerlin, et al. Q. Ver. Biol. 46(01): 1-132, 2013.
- [7] C. Lad, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 100(10): 5607-5610, 2003.
- [8] R. Wolfenden, et al. J. Am. Chem. Soc. 120(4): 833-834, 1998.
- [9] A. Radzicka, et al. Science 267, 90–93, 1995.
- [10] M. I. Fekry, et al. ACS Chem. Biol. 6(2): 127-130, 2011.
- [11] J. K. Lassila, et al. Annu. Rev. Biochem. 80(1): 669-702, 2011.
- [12] J. Florián, A. Warshel, J. Phys. Chem. B. 102(4): 719-734, 1998.
- [13] J. R. Cox, O. B. Ramsay, Chem. Rev. 64(4): 317-352, 1964.
- [14] B. S. Souza, et al. J. Org. Chem. 74(3): 1042-1053, 2008.
- [15] E. S. Orth, et al. J. Am. Chem. Soc. 132(24): 8513-8523, 2010.
- [16] C. A. Bunton, et al. J. Chem. Soc. :3574–87, 1958.
- [17] R. A. More O'Ferrall. J. Chem. Soc. B : 274–77, 1970.
- [18] W. P. Jencks, Chem. Rev. 72:705–18, 1972.
- [19] W. W. Butcher, F. H. Westheimer, J. Am. Chem. Soc. 77:2420–24, 1955.
- [20] J. Kumamoto, F. H. Westheimer, J. Am. Chem. Soc. 77(9): 2515-2518, 1955.
- [21] S. L. Buchwald, et al. J. Am. Chem. Soc. 106(17): 4911-4916, 1984.
- [22] S. L. Buchwald, et al. (1982). Methods Enzymol. 87:279–301, 1982.
- [23] N. Bourne, A. Williams, J. Am. Chem. Soc. J. Am. Chem. Soc. 105(10): 3357-3358, 1983.
- [24] N. Bourne, A. Williams, J. Am. Chem. Soc. 106(24): 7591-7596, 1984.

- [25] J. Åqvist, et al. *Chemistry & Biology* 6(3): R71-R80, 1999.
- [26] S. C. L. Kamerlin, et al. *Chemphyschem* 9, 1767–1773, 2008.
- [27] W. P. Jencks, *Chem. Rev.* 72, 705–718, 1972.
- [28] M. Klahn, et al. *J. Am. Chem. Soc* 128, 15310–15323, 2006.
- [29] D. E. C. Ferreira, et al. *The J. Phys. Chem. B* 113(44): 14831-14836, 2009.
- [30] W. P. Jencks. *Acc. Chem. Res.* 13, 161–169, 1980.
- [31] S. C. L. Kamerlin, et al. *J. Org. Chem.* 73, 6960–6969, 2008.
- [32] P. Lin, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 13294–13299, 2006.
- [33] K. A. Maegley, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 8160–8166, 1996.
- [34] H. Hu, W.T. Yang . *Annu. Rev. Phys. Chem.* 59:573-601, 2008.
- [35] Wachs, *Top. Catal.* 8, 57, 1999.
- [36] H. P. Hratchian, H. B. Schlegel, Finding minima, transition states, and following reaction pathways on ab initio potential energy surfaces, In *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years*, edited by C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, and G. E. Scuseria (Elsevier, Amsterdam), 195–249, 2005.

Capítulo – 2 Fundamentação Teórica

Neste capítulo serão mostradas algumas noções básicas de uma das mais poderosas e bem sucedidas teorias científicas já desenvolvidas: a mecânica quântica. Além disso, serão discutidas brevemente as ferramentas utilizadas para a determinação mecânicas, bem como para análise da natureza da interação P-OH. O objetivo desse capítulo não é ser completo e sim apresentar, conceitos que serão importantes no decorrer desta dissertação.

2.1 Fundamentos Mecânicos Quânticos

A mecânica quântica tem por objetivo a descrição compreensiva das propriedades dos átomos e das moléculas, bem como do modo que interagem entre si e se transformam. Ela se fundamenta em um conjunto de princípios testados e estabelecidos por meio de fatos experimentais, onde o princípio fundamental é o da existência de um espaço linear complexo de Hilbert (\mathcal{H}) cujos elementos são caracterizados como funções de onda ou vetores de estado, mas que (em rigor) carecem de significado físico [1,2].

Seguindo o formalismo da mecânica quântica, para modelar um sistema é necessário que a função de onda ou função de estado, ψ , do sistema esteja definida, ou haja uma forma conhecida de derivá-la, pois a função de onda contém todas as informações possíveis sobre um sistema. O estado é definido como sendo o objeto matemático utilizado para a descrição de um sistema físico, em um determinado instante de tempo, ou seja, um operador definido no espaço de Hilbert associado ao sistema que ele descreve. A evolução do estado de um sistema é dada pela da equação de Schrödinger, seguido das condições de contorno que a caracterizam. Para o caso da modelagem de um sistema que possa ser representado por um estado estacionário, a equação de Schrödinger não relativística e independente do tempo é escrita na forma (eq 2.1).

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad \text{Eq. 2.1}$$

Onde \hat{H} representa o operador hamiltoniano do sistema, o qual é composto pela soma dos operadores das energias cinética e potencial, ψ é a função de onda que descreve o sistema e E é a

energia de um dos estados do sistema. Essa equação é do ponto de vista matemático, uma equação de autovalor e autovetor, cuja solução tem por objetivo determinar a energia e a função de onda do estado em estudo.

Os passos para a resolução da equação de Schrödinger consistem basicamente na construção do operador hamiltoniano e na determinação das condições de contorno que caracterizam o sistema. Porém, apesar de aparentar ser um procedimento simples, a resolução da equação de Schrödinger envolve grandes dificuldades de cálculos a serem realizados. Apenas para o caso envolvendo no máximo dois corpos é possível a obtenção de uma solução analítica e exata. Entretanto, a maior parte do interesse químico envolve sistemas de muitos corpos, como por exemplo, sistemas moleculares e átomos multieletrônicos. Felizmente existem alguns métodos de cálculos que possibilitam a obtenção de funções de onda que expressam com boa precisão as propriedades de sistemas de muitos corpos. Como exemplo de alguns desses métodos, tem-se os métodos *ab initio* ou métodos de primeiros princípios [3], os métodos semiempíricos [4] e os métodos baseado na teoria do funcional da densidade [5], no qual ao invés da função de onda o objeto de estudo é a densidade eletrônica.

Nesta dissertação, a teoria do funcional da densidade, a teoria de átomos em moléculas (AIM) e a análise de decomposição da energia (EDA) foram utilizadas com o intuito de se estudar as propriedades estruturais e energéticas, bem como a natureza química das interações P-OH, referentes aos mecanismos de reação dos ésteres de fosfatos aqui investigados. Nos tópicos seguintes desse capítulo apresentamos uma breve descrição dos fundamentos desses métodos.

2.2 Método de Hartree-Fock

Para átomos multieletrônicos, o operador hamiltoniano não relativístico expresso na forma em unidades atômicas ($m_e=e=\hbar=1$) é dado a seguir.

$$\hat{H} = -\sum_{\mu=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\mu}^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{\mu A}} + \sum_{\mu=1}^N \sum_{\vartheta > \mu}^N \frac{1}{r_{\mu\vartheta}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B > A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Eq. 2.2}$$

Na equação 2.2, os dois primeiros termos do lado direito estão relacionados com a energia cinética dos elétrons e núcleos respectivamente. Os demais termos representam a atração elétron-núcleo, repulsão elétron-elétron e repulsão núcleo-núcleo. Na expressão 2.2 Z_A é o número atômico do núcleo A, Z_B é o número atômico do núcleo B, $r_{\mu A}$ é a distância entre o

elétron μ e o núcleo A, R_{AB} é a distância entre os núcleos A e B e $r_{\mu\vartheta}$ é a distância entre os elétrons μ e ϑ ; N e M indicam, respectivamente, os números de elétrons e núcleos do sistema.

Com exceção do átomo de hidrogênio, o termo de repulsão elétron-elétron presente no hamiltoniano do sistema (eq 2.2), dificulta a resolução da equação de Schrödinger, porque os termos repulsivos intereletrônicos não são separáveis. Além disso, em sistemas moleculares o hamiltoniano é constituído de termos que são dependentes explicitamente das posições do núcleo. Para contornar tais dificuldades, faz-se uso da aproximação de Born-Oppenheimer [6], a qual permite desacoplar os movimentos dos elétrons e dos núcleos. O argumento lógico para essa aproximação é o fato de que os elétrons possuem massa 1836 vezes menor que o próton, dessa forma, os elétrons se adaptam quase que instantaneamente a qualquer disposição nuclear.

Nesta aproximação, resolve-se a equação de Schrödinger para estrutura eletrônica, em uma geometria fixa, a qual pode ser otimizada por meio de uma minimização de energia, e o movimento nuclear é tratado separadamente em um potencial gerado pela estrutura eletrônica. Assim sendo, para cada arranjo de núcleos, obtém-se uma função de onda diferente para as coordenadas dos elétrons. Considerando que os núcleos estão fixos, sua energia cinética é zero e a energia repulsão entre os núcleos é tratada como uma constante adicionada à solução da parte eletrônica. O Hamiltoniano eletrônico e a energia total do sistema serão apresentados como:

$$\hat{H}_{eletronico} = -\sum_{\mu=1}^N \frac{1}{2} \nabla_{\mu}^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{\mu A}} + \sum_{\mu=1}^N \sum_{\vartheta > \mu}^N \frac{1}{r_{\mu\vartheta}} \quad \text{Eq. 2.3}$$

$$E_{total} = E_{eletronica} + \sum_{A=1}^M \sum_{B > A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Eq. 2.4}$$

Embora a resolução da equação de Schrödinger independente do tempo é a principal tarefa a ser executada para um estudo de estrutura eletrônica em átomos e moléculas, apenas para o átomo de hidrogênio a função de onda exata do sistema é conhecida. Desta forma, faz-se necessário o uso de modelos e aproximações para resolver a referida equação. Dentre os métodos de estrutura eletrônica utilizados, a aproximação certamente mais simples e popular para resolver a equação de Schrödinger é o método Hartree-Fock (HF) [7]. Ele serve também como ponto de partida na formulação de outros métodos. O método de Hartree-Fock em cálculos de estrutura eletrônica busca uma solução aproximada para o estado fundamental de um sistema de elétrons.

Esse sistema pode ser definido com um átomo, ou uma molécula ou num sólido considerando apenas um determinante de Slater [8] (ver equação 2.6), o qual é construído a partir de um conjunto de spin-orbitais moleculares de uma partícula. Em física e química computacional, o método de Hartree-Fock (HF) é uma técnica de aproximação para a

determinação da função de onda e a energia de um sistema quântico de muitos corpos em estado estacionário.

Hartree considera que a interação eletrônica sentida de um dado elétron depende dos campos elétricos produzidos pelo núcleo e por todos os outros elétrons do sistema. Graças a essa aproximação, a energia calculada através do método de Hartree pode diferir substancialmente da energia real do sistema, pois a interação instantânea entre os elétrons é omitida.

A chave para o método básico Hartree-Fock são os pressupostos que se faz sobre a forma da função de onda do elétron. Será assumido que há um total I de elétrons em órbita em torno de um número de núcleos. A função de onda que descreve o conjunto de elétrons tem a forma geral:

$$\psi(r_1, S_{z1}, r_2 S_{z2}, \dots, r_i, S_{zi}, \dots, r_I S_{zI}) \quad \text{Eq. 2.5}$$

onde r_i é a posição do i -elétron, S_{zi} é o spin em uma direção z escolhida, com valores mensuráveis de $-\frac{1\hbar}{2}$ e $\frac{1\hbar}{2}$. Para garantir a indistinguibilidade dos elétrons e a antissimetria da função, Fock sugeriu que a função de onda fosse definida por uma combinação linear de determinantes de Slater, que garantiriam estas duas propriedades. Dizer que a função de onda completa é antissimétrica, significa que o sinal deve mudar sempre que quaisquer dois elétrons são trocados. Slater mostrou que um determinante construído a partir de um conjunto de spin-orbitais moleculares ϕ_N de uma partícula satisfaz a antissimetria requerida para a função de onda de um sistema de muitos elétrons. Assim, a função de onda pode ser escrita como:

$$\psi_{(X_1, X_2, X_N)} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(X_1) & \phi_2(X_1) & \dots & \dots & \phi_N(X_1) \\ \phi_1(X_2) & \phi_2(X_2) & \dots & \dots & \phi_N(X_2) \\ \vdots & \vdots & & & \vdots \\ \phi_1(X_n) & \phi_2(X_n) & \dots & \dots & \phi_N(X_n) \end{vmatrix} \quad \text{Eq. 2.6}$$

onde $\frac{1}{\sqrt{N!}}$, representa a constante de normalização. A troca de duas partículas é equivalente à troca de duas colunas, que induz, devido às propriedades conhecidas dos determinantes, uma mudança de sinal. É importante, notar que se duas linhas são iguais, o determinante é zero, ou seja, todos ϕ_N devem ser diferentes. Isso demonstra o princípio de exclusão de Pauli: dois (ou mais) férmions idênticos não podem ocupar o mesmo estado. Em geral, as dependências espaciais e do

spin do spin-orbitais podem ser escritas como um produto da parte espacial e da parte de spin, como mostrado na Eq. 2.7 e Eq. 2.8. O termo $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ corresponde a uma constante de normalização.

$$\psi_i(q_\mu) = \gamma_i(x_\mu y_\mu z_\mu) \varepsilon(S_\mu) = \gamma_i(r_\mu) \varepsilon_\mu \quad \text{Eq. 2.7}$$

onde:

$$\varepsilon(S_\mu) = \begin{cases} \alpha_\mu & \uparrow \\ \beta_\mu & \downarrow \end{cases} \quad \text{Eq. 2.8}$$

representa a dependência com as coordenadas de spin e $\gamma_i(r_\mu)$ são funções dependentes apenas das coordenadas espaciais do elétron μ .

A escolha dos melhores spin-orbitais a serem utilizados no determinante de Slater é realizada com base no princípio variacional [9], o qual afirma que para um dado sistema no qual o operador \hat{H} é independente do tempo e dada uma função de onda aproximada normalizada e bem comportada das coordenadas das partículas do sistema, ψ_0 , o valor esperado do operador hamiltoniano representa um limite superior para a energia exata do estado fundamental, que matematicamente pode ser escrito como:

$$\int \psi^* \hat{H} \psi d\tau \geq E_{exata} \quad \text{Eq. 2.9}$$

O teorema variacional nos permite obter uma energia aproximada do estado fundamental, porém não nos diz o quão próximo estamos da energia exata, na verdade ele afirma que, o uso de funções aproximadas sempre levará ao limite superior da energia do estado fundamental. Assim sendo, os coeficientes spin-orbitais ϕ_N nos orbitais moleculares são determinados de modo a conduzirem ao valor mínimo de energia E associada com esse orbital molecular. Na prática o menor valor de energia é obtido a partir de uma função aceitável com vários parâmetros ajustáveis, que segundo o princípio variacional, conseguirá obter-se uma melhor aproximação para a energia do estado fundamental. Desta forma, podemos minimizar a integral variacional de tal forma a obter a função de onda aproximada com menor desvio. A igualdade só existe na equação 2.9 para o caso do uso de uma função de onda exata. De posse da aproximação de Born-Oppenheimer, o operador Hamiltoniano eletrônico pode ser escrito como:

$$\hat{H}_{elet} = \sum_{\mu} \hat{h}(\mu) + \frac{1}{2} \sum_{\mu \neq \vartheta} \frac{1}{r_{\mu\vartheta}}$$

onde, $\hat{h}(\mu)$ é o operador Hamiltoniano de uma partícula para o μ -ésimo elétron se movendo no campo gerado pelos núcleos e é representado por:

$$\hat{h}(\mu) = -\frac{1}{2} \nabla_{\mu}^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{\mu A}} \quad \text{Eq. 2.11}$$

Na equação 2.11, o primeiro termo do lado direito corresponde à energia cinética do elétron μ e o segundo termo representa a interação coulombiana do elétron μ com o núcleo A . O último termo da equação 2.10 corresponde a um operador de dois elétrons relacionado com a interação elétron elétron. Pode-se mostrar (ver referência 10) que a aplicação do Hamiltoniano eletrônico na função de onda descrita por um determinante de Slater (ver equações 2.6 e 2.7) leva a seguinte resultado para a energia Hartree-Fock de um sistema de camada fechada (orbitais duplamente ocupados), considerando spin-orbitais moleculares ortonormais:

$$E^{HF} [\phi_1 \phi_2 \dots \phi_{N/2}] = 2 \sum_i h_i + \sum_{i,j} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \text{Eq. 2.12}$$

Onde:

$$\begin{aligned} h_i &= \int \phi_i^*(r_{\mu}) \hat{h}(\mu) \phi_i(r_{\mu}) d\tau \\ J_{ij} &= \iint \phi_i^*(r_{\mu}) \phi_j^*(r_{\vartheta}) \frac{1}{r_{\mu\vartheta}} \phi_i(r_{\mu}) \phi_j(r_{\vartheta}) d\tau \\ K_{ij} &= \iint \phi_i^*(r_{\mu}) \phi_j^*(r_{\vartheta}) \frac{1}{r_{\mu\vartheta}} \phi_j(r_{\mu}) \phi_i(r_{\vartheta}) d\tau \end{aligned} \quad \text{Eq. 2.13}$$

No conjunto de equações acima, h_i representa a integral de um elétron, pois envolve operadores que atuam apenas nas coordenadas de um elétron e tem como resultado a energia do i -ésimo orbital molecular; J_{ij} é conhecido como integral de Coulomb e corresponde à repulsão coulombiana média entre os elétrons i e j . Por último tem-se K_{ij} , denominada integral de troca, que representa uma interação entre os elétrons i e j diferente da interação coulombiana clássica. O aparecimento da integral de troca é resultado da necessidade de se utilizar uma função de onda anti-simétrica exigida pelo princípio de exclusão de Pauli [11]. Assim sendo, os melhores spin orbitais moleculares a serem eleitos para compor o determinante de Slater são aqueles que

minimizam o funcional energia eletrônico mostrado na equação 2.12. Com uso da técnica dos multiplicadores de Lagrange e mais algumas manipulações algébricas (ver referência 10), chega-se a um conjunto de equações conhecidas como equações canônicas de Hartree-Fock:

$$F\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \quad i = 1, 2, \dots, n = N/2 \quad \text{Eq. 2.14}$$

Com F , denominado operador de Fock, dado por:

$$F = \hat{h} + \sum_1 (2\hat{J}_i - \hat{K}_i) \quad \text{Eq. 2.15}$$

com \hat{J}_i e K_i representando os operadores de Coulomb e troca, respectivamente. A resolução da equação 2.11 gera um conjunto de soluções onde, o menor autovalor corresponde ao estado fundamental. É importante observar que as equações canônicas de Hartree-Fock não representam equações de autovalor, pois o operador de Fock depende dos ϕ_i 's e assim sendo, este só é conhecido quando os ϕ_i 's forem determinados. A solução da equação 2.14 é feita de forma iterativo, onde na convergência os ϕ_i 's determinam o operador de Fock que por sua vez determina os ϕ_i 's e então neste caso é dito ter uma solução autoconsistente.

Uma das técnicas mais utilizadas para o cálculo de propriedades eletrônicas de átomos, moléculas, etc, por métodos quânticos é a proposta de Roothan, onde os orbitais atômicos e moleculares podem ser obtidos como uma combinação linear de funções de base [12]. Este modelo ficou conhecido como método da combinação linear de orbitais atômicos (do inglês: *Linear Combination of Atomic Orbitals*). A sugestão de Roothaan não foi à criação das combinações lineares dos orbitais atômicos, mas a sua utilização através das equações de Hartree-Fock. Genericamente, pode-se dizer que orbitais atômicos ou moleculares podem ser obtidos de forma auto-consistente como combinações lineares de determinadas funções matemáticas ou funções de base [13]. Esta proposta é matematicamente escrita através da expansão:

$$\phi_i = \sum_{p=1}^M C_{pi} X_p \quad \text{Eq. 2.16}$$

onde X_p corresponde ao p -ésimo orbital atômico e ϕ_i representa o i -ésimo orbital molecular, com X_p escolhido ser ortonormal. A substituição da série de Roothaan nas equações de HF

resulta na expressão. Esta substituição tem o objetivo de encontrar um conjunto de coeficientes C_{pi} para qual o funcional energia eletrônica total (equação 2.12) seja um mínimo:

$$\sum_{p=1}^M C_{pi} (F_{pv} - \varepsilon_i S_{pv}) \quad \text{Eq. 2.17}$$

As equações de Hartree-Fock são resolvidas numericamente por um processo iterativo, e neste sentido Roothaan contribui enormemente para o desenvolvimento e implementação computacional dos métodos de estrutura eletrônica. Esta contribuição se deve a proposta de Roothaan, onde os orbitais moleculares seriam expandidos em termos de funções de base conhecidas, ao invés de serem expandidos nas bases de orbitais atômicos [12,13]. Desta forma Roothaan mostrou que, com a introdução das funções de base conhecidas, as equações diferenciais existentes na formulação teórica desses métodos poderiam ser convertidas num conjunto de equações algébricas, as quais podem ser resolvidas por meio de técnicas padrões para a solução de problemas matriciais. A solução não-trivial da equação 2.17 vem pela resolução do determinante secular.

$$\det(F_{pv} - \varepsilon_i S_{pv}) = 0 \quad \text{Eq. 2.18}$$

O procedimento utilizado para resolver a equação 2.18 de Hartree-Fock-Roothaan é através do método iterativo denominado campo autoconsistente (SCF do inglês *Self-Consistent Field*) [14], onde os elementos de matriz Fock (F_{pv}) dependem dos orbitais ϕ_i , que dependem dos coeficientes C_{pi} . As etapas do método autoconsistente SCF são basicamente:

- i) Especificam-se os dados necessários para definir a molécula (coordenadas dos átomos, número atômico, carga da molécula, multiplicidade de spin etc).
- ii) Escolhe-se o conjunto de funções de base para cada átomo.
- iii) Calcula-se a matriz F_{pv} inicial.
- iv) Resolvem-se as equações 2.17 e 2.18.
- v) Constrói-se um novo operador F_{pq} .
- vi) Repete-se o processo iterativo até obter-se uma autoconsistência entre o valor de entrada e o valor de saída para a matriz densidade.

2.3 Teoria Do Funcional Densidade

Teoria do funcional da densidade (DFT) é um método bem sucedido no que se refere a sua utilização em cálculos de primeiros princípios (cálculos que não necessitam de parâmetros experimentais para serem feitos, por isso muitas vezes são chamados também de cálculos *ab-initio*), utilizado para investigar a estrutura eletrônica de sistemas de muitos corpos no estado fundamental. Sua importância foi reconhecida em 1998, quando Walter Kohn e John Pople foram agraciados com o prêmio Nobel de química. Essa teoria permite determinar propriedades de um sistema de muitos elétrons de forma relativamente rápida, através do uso de funcionais, que neste caso é a densidade de elétrons. A DFT está entre os métodos mais populares e versáteis disponíveis em física da matéria condensada, física computacional e química computacional [1,2]. Parte desta popularidade da DFT está no fato da possibilidade de estudar sistemas de tamanho moderado a grande com uma boa precisão, e também com um custo computacional baixo em relação aos métodos correlacionados tradicionais, como teoria de perturbação e *coupled cluster* [1,2]. Com relação a cálculos de otimização de geometria, frequências vibracionais e energias relativas, a DFT tem fornecido resultados comparáveis aos obtidos, pelos métodos *ab initio* convencionais que incluem correlação eletrônica [15-17], se mostrando assim como um método competitivo em relação aos métodos *ab initios* que exigem maior demanda computacional. O desenvolvimento da DFT tem sido impulsionado pelo desenvolvimento de novos funcionais de troca-correlação mais precisos e de algoritmos eficientes de integração numérica.

A ideia básica da DFT consiste em expressar a energia e as propriedades de um sistema de N elétrons em termos de densidade eletrônica. Ou seja, não é fundamentada na função de onda, mas na função de densidade eletrônica. Esta densidade é a probabilidade por unidade de volume; isto é, a probabilidade de encontrar qualquer um dos N elétrons em um elemento de volume dv centrados em pontos de coordenadas x, y, z . A vantagem deste tipo de método é que, diferente da função de onda, a densidade eletrônica pode ser observada e medida experimentalmente utilizando difração de raio X, pois ela é um observável físico. Além disso, a função de onda para muitos corpos resulta em uma função no espaço de $3N$ dimensional (onde N é o número de elétrons no sistema), e é, portanto um cálculo muito complexo na matemática, já a densidade é uma função simples que depende unicamente do vetor tridimensional.

2.3.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn[18-20]

Primeiro teorema: A densidade eletrônica do estado fundamental $n_0(r)$ de um sistema de elétrons interagentes em um campo de potencial externo $v(r)$, determina univocamente esse potencial.

$$v(r) = v[n_0](r) \quad \text{Eq. 2.19}$$

O hamiltoniano do sistema é definido como sendo o potencial \hat{U} , referente a energia potencial associada a $v(r)$, que é dependente do sistema e descreve a parte atrativa resultante das cargas dos núcleos, acrescido da energia \hat{T} e do operador de repulsão elétron-elétron \hat{V} , que inclui a repulsão Coulombiana e todos os termos não clássicos (troca e correlação) como descritos na equação 2.20.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{U} + \hat{V} \quad \text{Eq. 2.20}$$

Estes operadores possuem a forma:

$$\hat{T} = - \sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad \text{Eq. 2.21}$$

$$\hat{V} = \sum_{i < j}^N \sum_j^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad \text{Eq. 2.22}$$

onde i e j representam os elétrons e r_i as coordenadas do elétron i . Como o Hamiltoniano do sistema fica definido conhecendo-se o potencial $v(r)$, torna-se possível determinar a função de onda do sistema, isso significa que há uma relação direta entre a densidade eletrônica do estado fundamental com a função de onda para esse estado. Logo, n_0 deve conter as informações do sistema assim como a função de onda, ou seja, a função de onda é um funcional de n_0 , $\psi[n_0]$, consequentemente todos os observáveis são funcionais de n_0 .

Este fato revela a importância desse teorema que promove a troca de um problema de $3N$ variáveis para um de três variáveis sem perda de informação do sistema. A prova desse teorema está mostrada no apêndice 1.

Segundo Teorema: A energia do estado fundamental é mínima para a densidade eletrônica n_0 exata.

Esse teorema mostra que a teoria do funcional da densidade segue o princípio variacional.

Sendo a energia total de um sistema de N partículas dada por:

$$E[n] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} + \hat{V} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 2.23}$$

Reescrevendo a equação 2.23, tem-se:

$$E[n] = E[n] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 2.24}$$

Sendo $F[n] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V} | \psi \rangle$ um funcional universal, pois é o mesmo para qualquer sistema de N elétrons. Tem-se que:

$$E[n] = F[n] + \langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 2.25}$$

Para o estado fundamental:

$$E[n] = F[n] + \langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 2.26}$$

Como n_0 determina ψ e n determina ψ tem-se que:

$$E[\psi_0] < E[\psi] \quad \text{Eq. 2.27}$$

$$\langle \psi_0 | \hat{T} + \hat{V} | \psi_0 \rangle + \langle \psi_0 | \hat{U} | \psi_0 \rangle < \langle \psi | \hat{T} + \hat{V} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 2.28}$$

$$F[n_0] + \langle \psi_0 | \hat{U} | \psi_0 \rangle < F[n] + \langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 2.29}$$

$$E[n_0] < E[n] \quad \text{Eq. 2.30}$$

Os teoremas de Hohenberg-Kohn, embora insiram a ideia dos funcionais da densidade eletrônica e retorna uma visão pioneira acerca dos funcionais, este ainda não indica qual a forma da dependência do funcional energia com a densidade. Com o uso do princípio variacional é possível determinar n_0 para um dado potencial externo, e não o caminho oposto, ou seja, tendo um dado potencial externo não é possível determinar a densidade que representa este potencial. De fato, o primeiro teorema de Hohenberg-Kohn assegura que com n_0 é possível determinar $v(r)$ porém para uma dada densidade tentativa n_0' , o que garantiria que esta seja v -representável, ou seja, que essa densidade tentativa determina um potencial externo fisicamente aceitável? Além disso, nota-se que a DFT não fornece uma maneira para se entender as propriedades dos materiais meramente olhando-se a forma da densidade eletrônica. Embora em princípio densidade seja suficiente, a questão é encontrar uma maneira de extrair diretamente da densidade “qualquer” propriedade, de um sistema.

Esse problema foi abordado por Kohn e Sham [20], os quais propuseram um esquema para a obtenção dos operadores em função da densidade eletrônica. A idéia de Kohn e Sham foi substituir o problema original de muitas partículas interagentes por um problema análogo de partículas independentes com a mesma densidade eletrônica do sistema interagente. As ideias fundamentais são:

- A densidade exata do estado fundamental de um sistema de partículas interagentes pode ser representada pela densidade do estado fundamental de um sistema auxiliar de partículas não interagentes.
- O Hamiltoniano do sistema auxiliar é escolhido como tendo um operador energia cinética usual e um potencial efetivo V_{KS} atuando sobre cada elétron do sistema não interagente.

Logo, a ideia principal é que a densidade eletrônica do estado fundamental do sistema interagente pode ser representada pela densidade de um sistema auxiliar de partículas não interagentes submetidas à um potencial efetivo V_{KS} . Com essa aproximação, substitui-se um problema de $3N$ variáveis para um de N equações de uma partícula, ou seja, de $3N$ variáveis para N equações de três variáveis, o que traz avanços para a aplicabilidade da DFT.

As equações de Kohn-Sham são resolvidas por meio de um procedimento autoconsistente similar ao utilizado no método Hartree-Fock, calculando o termo de troca e correlação (Eq. 2.31) em cada ciclo auto-consistente.

$$U_x = -\frac{e^2}{2} \sum_{jk} \int d^3 r \int d^3 r_1' \frac{\Phi_j^*(r) \Phi_k^*(r') \Phi_j(r') \Phi_k(r)}{|r - r'|} \quad \text{Eq.2.31}$$

onde $\Phi(r)$ são auto-estados de uma partícula. Durante esse procedimento, todos os problemas acerca dos efeitos de muitos corpos são inclusos no termo de troca e correlação. Portanto, a sua determinação é crucial para a aplicação dessa metodologia. Os resultados da metodologia proposta por Kohn e Sham mostram que as equações de KS serão exatas apenas se o termo de troca-correlação for exato. O problema é que não há uma expressão para esse termo. Desta maneira, a qualidade final dos resultados da DFT depende intrinsecamente do potencial de troca-correlação utilizado. Então, uma vez que não se conhece a maneira exata do funcional de troca-

correlação a forma de se determinar este funcional é através de algumas aproximações, onde as principais são listadas na próxima seção.

2.3.2 Funcionais para a troca e correlação

A maior dificuldade em realizar cálculos DFT é encontrar melhores aproximações para o termo de troca e correlação. Dentre as aproximações há a Densidade Local (LDA – *Local Density Approximation*), a qual está baseada no modelo de gás uniforme de elétrons. O funcional de troca e correlação é estimado a partir do funcional de troca e correlação de um gás de densidade. Essa é uma aproximação simples, visto que, a densidade eletrônica em moléculas não é homogênea e, portanto essa aproximação é válida apenas no limite onde a densidade varia pouco. Os trabalhos conduzidos por Vosko, Wilk e Nussair [21] deram origem às bases para o desenvolvimento de funcionais com diferentes níveis de precisão dentro desta aproximação.

Outra aproximação existente é a Aproximação do Gradiente Generalizada (GGA – *Generalized Gradient Approximation*), o qual é válida também para sistemas heterogêneos por incluírem informações sobre o gradiente de densidade de carga eletrônica, $\nabla\rho$. A idéia principal desta aproximação é incluir a dependência com o gradiente da densidade eletrônica na fórmula da energia de troca-correlação com o objetivo de melhorar a descrição de sistemas onde a densidade eletrônica varie de forma não homogênea. [1,2]. Há várias propostas para o funcional de troca-correlação GGA, sendo que as mais conhecidas são as fundamentadas nos trabalhos de Perdew-Burke-Erzenhof [22] (funcional PBE), de Lee-Yang-Parr-Becke [23-24] (funcional BLYP), Perdew-Wang [25] (funcional PW91).

Muitas contribuições foram acrescentadas ao LDA e ao GGA, de acordo com a crescente necessidade de precisão nos cálculos de algumas grandezas. Os funcionais de energia de troca e correlação são modelados utilizando considerações teóricas do comportamento da densidade de várias situações extremas, e frequentemente algum parâmetro empírico é introduzido.

Atualmente tem se utilizado com frequência em cálculos DFT o chamado funcional híbrido, os quais consistem na combinação entre o termo de troca do método HF com o termo de troca de outros funcionais puros da DFT com destaque para o funcional B3LYP [29-30]. Esse método utiliza a aproximação LYP, desenvolvida por Lee, Yang e Parr, os

quais fizeram ajustes com termos locais e não local e inclui três parâmetros empíricos no funcional BLYP: o termo de troca mistura a correção do gradiente não local de Becke(B), com o termo de troca exato de HF e o funcional local de Slater. E o termo de energia de correlação contém os funcionais: local e não local de Lee-Yang-Parr, LYP e o funcional local de Vosko-Wilk-Nusar (VWN).

O desenvolvimento de novos funcionais é ainda uma área de intensa pesquisa em Física e Química. Como resultado novos funcionais de troca-correlação têm sido desenvolvidos e implementados em vários pacotes computacionais de âmbito comum a comunidade de química computacional [26]. Um exemplo destes novos funcionais tem-se os chamados funcionais meta-GGA [27], os quais consistem na expansão do gradiente generalizado para gradientes de segunda ordem, e também os funcionais que possuem termos de dispersão adicionado na expressão da energia de troca-correlação [28].

2.4 O Método do Potencial Efetivo de Fragmento

O método do Potencial Efetivo de Fragmento (EFP) é uma abordagem utilizada para descrever as interações intermoleculares entre soluto-solvente e solvente-solvente. Nessa metodologia o solvente é caracterizado como um fragmento com uma geometria e potencial fixos (negligenciando assim sua energia interna) sendo tratado explicitamente. Desta forma é possível descrever as interações específicas entre solvente-soluto, como as interações de hidrogênio [31-32]. No método o soluto é tratado com métodos *ab initio* da mecânica quântica (QM), enquanto que os parâmetros utilizados para calcular as interações entre os fragmentos efetivos com a parte QM e entre si são obtidos a partir de cálculos *ab initio*, sem quaisquer parâmetros de ajuste e/ou empíricos. Por isso, diz-se que o método EFP é uma formulação teórica baseada na filosofia dos métodos híbridos. O sucesso do método EFP, está no fato de tratar as várias contribuições para a energia de interação intermolecular como interações de Coulomb, polarização, dispersão, repulsão de troca e coulombiana e termos de transferência de carga, o que o torna uma opção atraente para análise e interpretação de forças intermoleculares. Além disso, por construção, ele não contém erros de superposição de base, um problema comum em cálculos *ab initio* de sistemas fracamente ligados [32].

O método EFP tem sido aplicado com sucesso para o estudo dos efeitos de solvatação, utilizando EFP's para representar moléculas de solvente enquanto que a molécula de soluto (ou

moléculas) é tratada com métodos *ab initio* da mecânica quântica [32-38]. A construção do potencial de curto alcance é o passo de maior demanda computacional, pois serão obtidos os EFP's. Neste sentido deve se utilizar técnicas computacionais que ofereçam resultados confiáveis das propriedades de interesse no estudo de reações químicas, complexos enzimáticos, entre outros, em solução, guardando um compromisso prático entre eficiência e acuracidade [39]. Atualmente há novas derivações do método EFP original, contudo nessa dissertação descreveremos brevemente apenas a formulação inicialmente denominada como EFP1/HF e depois desenvolvida com base no formalismo da DFT, sendo então denominada de EFP1/DFT [33,38], a qual foi utilizada para estudar o efeito de solvente nessa dissertação.

O potencial fragmento efetivo original (EFP1/HF) é representado por um conjunto de potenciais de um elétron que são adicionados ao hamiltoniano eletrônico *ab initio*. O método EFP contém três termos de energia, são eles: (i) interações coulombianas entre as moléculas de solvente (fragmento-fragmento) e entre as moléculas de solvente com o(s) soluto(s), (ii) polarização ou interação de indução entre as moléculas de solvente (fragmento-fragmento), e entre as moléculas de solventes com as moléculas de soluto (fragmento-QM) e por fim (iii) energia de troca, repulsão, transferência de carga e outros termos de energia que não são levados em consideração em (i) e (ii).

Os termos (i) e (ii) são calculados inteiramente por métodos *ab initio* com uma única molécula de solvente; portanto, qualquer parâmetro nesses termos pode ser estabelecido e armazenado para uso futuro ou gerado em tempo real, conforme necessário. O termo repulsivo (iii), porém, é gerado a partir de cálculos de primeiros princípios em dímeros.

O hamiltoniano total do método EFP (Eq. 32), é dado pela soma do hamiltoniano *ab initio*(QM) referente ao soluto, o qual pode ser uma simples molécula (um estado de transição, por exemplo), um grupo de moléculas etc. com a região do solvente, onde as moléculas são tratadas explicitamente por fragmentos (EFPs), descritos por um potencial V . Matematicamente tem-se:

$$\hat{H}_{Total} = \hat{H}_{QM} + V \quad \text{Eq. 2.32}$$

No termo V , estão contidos as interações eletrostáticas de polarização e as interações repulsão/transferência de carga, descritas anteriormente. Para a μ -ésima molécula de solvente, a interação dos fragmentos efetivos com os elétrons da parte quântica é dada por:

$$\text{Eq. 2.33}$$

$$V_{el}(\mu, s) = \sum_{k=1}^K V_k^{Elec}(\mu, s) + \sum_{l=1}^L V_l^{Pol}(\mu, s) + \sum_{m=1}^M V_m^{Pol}(\mu, s)$$

onde s correspondem às coordenadas eletrônicas do soluto. Como observado na equação 2.33, o potencial de interação consiste de termos de interação coulombiana, polarização e repulsão/transferência de carga, respectivamente. Essas contribuições são expandidas ao longo de um número K , L , M de pontos de expansão.

A descrição do primeiro termo do lado direito da equação (Eq. 2.33), é obtido usando uma análise de múltiplos distribuídos (DMA – *Distributed Multipolar Analysis*) [40] das distribuições de carga dos fragmentos. Cada centro nuclear e cada ponto médio da ligação são escolhidos para ser um ponto de expansão, mostrado na Figura 9 (por exemplo, cinco pontos de expansão para uma molécula de água), e a expansão é estendida até octopolos. A expansão do termo eletrostático é realizada até termos de momentos de óctuplos.

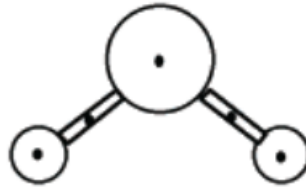


Figura 9. Representação dos pontos de expansão DMA para a molécula de água EFP1.

Quando $K=5$, 5 pontos para os centros nucleares de moléculas de água e pontos médios de ligação, pode ser expresso como:

$$V_k^{Elec}(\mu, s) = \frac{q_k(\mu)q_s}{r_{sK}} - \sum_a^{x,y,z} \mu_a^k(\mu)F_a(r_{sK}) - \frac{1}{3} \sum_{a,b}^{x,y,z} \theta_{ab}^k(\mu)F_{ab}(r_{sK}) - \frac{1}{15} \sum_{a,b,c}^{x,y,z} \Omega_{abc}^k(\mu)F_{abc}(r_{sK}) \quad \text{Eq. 2.34}$$

onde q , μ , θ e Ω representam a carga, o momento de dipolo, momento de quadrupolo e o octopolo do fragmento, respectivamente, e F_a , F_{ab} e F_{abc} correspondem ao campo elétrico do soluto, gradiente do campo elétrico do soluto e a hessiana do campo elétrico do soluto. Para o EFP com base na DFT os momentos multipolares foram calculados utilizando a densidade de Kohn-Sham, desta forma tem-se:

$$\mu_\alpha = \int n_0(r) r_\alpha d^3r \quad \text{Eq. 2.35}$$

$$\Theta_{zz} = \int n_0(r) r^2 \left(\frac{3}{2} \cos^2 \theta - \frac{1}{2} \right) d^3r \quad \text{Eq. 2.36}$$

Uma vez que a expressão da equação 2.34 representa a formulação matemática baseada em um modelo de carga pontual, deve ser realizada uma modificação para levar em conta a sobreposição de densidades de elétrons das moléculas do sistema (fragmento e solutos ou fragmento e fragmentos) mais próximas umas das outras. Isto é conseguido através da multiplicação da expressão na equação 2.34, com uma função de corte dependente da distância,

$$V_k^{Elec}(\mu, s) \rightarrow (1 - \beta_k(\mu) e^{-\alpha_k(\mu) r_{sk}^2}) V_k^{Elec}(\mu, s) \quad \text{Eq. 2.37}$$

No EFP1/HF e EFP1/DFT é usada à mesma função de corte para calcular a função a sobreposição de densidade eletrônica. Porém, no EFP1/DFT é utilizada uma expressão matemática mais elaborada, para o cálculo da penetração de carga para a interação fragmento-fragmento. Essa nova equação pode ser aplicada para qualquer solvente. Para o caso geral de dois fragmentos diferentes:

$$E_{chg-chg}^{Pen} = -\frac{1}{R_{AB}} \left[q_A q_B \left(1 + \frac{\alpha R_{AB}}{2} \right) + q_A Z_B + q_B Z_A \right] e^{-\alpha R_{AB}} \quad \text{Eq. 2.38}$$

onde q_A e q_B são as cargas dos fragmentos A e B, e Z_A e Z_B são as cargas nucleares dos átomos dos fragmentos A e B.

A segunda contribuição para o potencial EFP é a energia de polarização que está relacionada a polarização das moléculas de fragmentos pelo campo elétrico gerado através da distribuição de carga das moléculas da região QM. Esse termo é tratado por um modelo de perturbação autoconsistente, aplicando orbitais moleculares localizados (LMO – *Localized Molecular Orbitals*). O tensor de polarizabilidade molecular é expresso como uma soma entre os tensores das polarizabilidades LMO, centrada nos centroides LMO. No caso da água, há cinco LMO: orbital de camada mais interna do oxigênio, dois pares isolados de oxigênio, e duas ligações de hidrogênio-oxigênio. Cálculos numéricos de campo finitos empregando esses LMO's, em uma molécula de água isolada, fornecem o total de tensores polarizabilidade, usando as equações:

$$\mu = -2 \sum_l [\langle X_l | r | X_l \rangle - \langle X_l^0 | r | X_l^0 \rangle] \quad \text{Eq. 2.39}$$

$$\alpha_{xy}^l = \lim_{F_y \rightarrow 0} \frac{\mu_x^l(F_y) - \mu_x^l(0)}{F_y} \quad \text{Eq. 2.40}$$

$$\alpha_{xz} = \sum_l^{LMOs} \alpha_{xz}^l \quad \text{Eq. 2.41}$$

onde X_l e X_l^0 são os orbitais perturbados e não perturbados, respectivamente, F é campo elétrico, μ é o momento de dipolo e α é a polarizabilidade linear. Uma vez que as componentes da polarizabilidade da molécula do fragmento tenham sido determinadas, a energia de polarização é calculado de forma auto-consistente, utilizando a equação:

$$V_l^{POL}(\mu) = -\sum_{a,b}^{x,y,z} F_a(r_a) \alpha_{ab}^l(\mu) \langle F_b(r_l) \rangle \quad \text{Eq. 2.42}$$

onde, F_b é o campo elétrico da região QM do sistema, e α_{ab}^l é a componente do tensor polarizabilidade da molécula de fragmento calculada no l -ésimo LMO.

O último termo do potencial efetivo contém todas as interações não contabilizadas pelos termos de Coulomb e termos de polarização de carga, são elas: as interações de repulsão de troca e transferência de carga. Para EFP1/DFT há também algumas contribuições de correlação de curto alcance. Para a interação QM-fragmento o termo $V_m^{rep}(\mu, s)$, é representado por uma combinação linear de duas funções gaussianas, expandidas nos centros de átomos.

$$V_m^{rep}(\mu, s) = \sum_j^J c_{m,j}(\mu) e^{-\alpha_{m,j}(\mu) r_{m,s}^2} \quad \text{Eq. 2.43}$$

onde μ e s são as coordenadas dos fragmentos e dos átomos da parte QM, respectivamente.

Para a interação fragmento-fragmento, em vez de duas funções gaussianas, uma única função exponencial é usada e a expansão é feita nos centros de átomos, a fim de melhorar a descrição da dependência angular da contribuição de transferência de carga. Com o intuito de otimizar os coeficientes e expoentes dos potenciais neste modelo energético, foram realizados calculado DFT para 192 pontos na superfície de energia potencial do dímero de água. Estes pontos foram escolhidos de modo a abranger várias distâncias O-O para várias orientações H₂O-H₂O. Por fim, o potencial de repulsão de troca da região QM é obtida subtraindo a soma das energias eletrostática e de polarização do potencial total $V_{el}(\mu, s)$, de modo a determinar o termo $E_{rep}^{(QM)}$. Então, o potencial de repulsão dos fragmentos é ajustado $E_{rep}^{(QM)}$ de acordo com a equação:

$$\Delta = \sum_p^P w_p \left[\langle \psi | \sum_m^M V_m^{Rep} | \psi \rangle - E_{rep}^{(QM)}(p) \right]^2 \quad \text{Eq. 2.44}$$

onde w_p é um fator peso, que para o caso da água tem sido igualado a 1, ψ corresponde a função de onda da região QM.

2.5 Teoria de Átomos em Moléculas

A teoria de átomos em moléculas (*AIM-Atoms in Molecules*) desenvolvida por Richard Bader [41], é um modelo teórico que utiliza a densidade eletrônica para analisar a estrutura eletrônica de uma molécula. Uma vez que a densidade eletrônica descreve a distribuição de carga negativa no espaço real, é uma quantidade mensurável fisicamente. Por conseguinte, quando utilizada como uma base para a discussão da química, a densidade de carga permite uma interpretação física direta. Desta forma, o modelo AIM é uma ferramenta importante que pode ser utilizada juntamente com dados experimentais no entendimento de um sistema molecular de interesse. A análise da densidade eletrônica na teoria AIM, é expressa pelo campo da matemática conhecido como topologia [42]. Dentro do formalismo AIM, a topologia de $\rho(r)$ é descrita em termos de sua derivada primeira (campo gradiente) $\nabla\rho(r)$ e de sua derivada segunda (laplaciano) $\nabla^2\rho(r)$.

2.5.1 Gradiente da densidade eletrônica

O gradiente de uma função é a taxa de variação de uma grandeza com o espaço e produz um vetor que sempre aponta para o ponto onde a grandeza ou propriedade é mais intensa. Essa quantidade vetorial apresenta algumas propriedades, tais como:

- (i) O gradiente de um dado campo escalar é um vetor que sempre caminha na direção de crescimento deste campo;
- (ii) O vetor gradiente é tangente a sua trajetória em cada ponto, e a curva definida por estes pontos é denominada de caminho gradiente;
- (iii) As trajetórias descritas por um vetor gradiente nunca se cruzam, exceto nos pontos onde o gradiente é nulo, esta propriedade reflete o fato de que existe apenas um gradiente em qualquer ponto dado;

(iv) Se considerarmos a função escalar como sendo a densidade eletrônica, o fim desta trajetória geralmente ocorre nos núcleos atômicos.

A Figura 10 mostra o mapa do vetor campo gradiente superposto ao mapa de contorno da densidade eletrônica, no plano dos carbonos do ciclopropano.

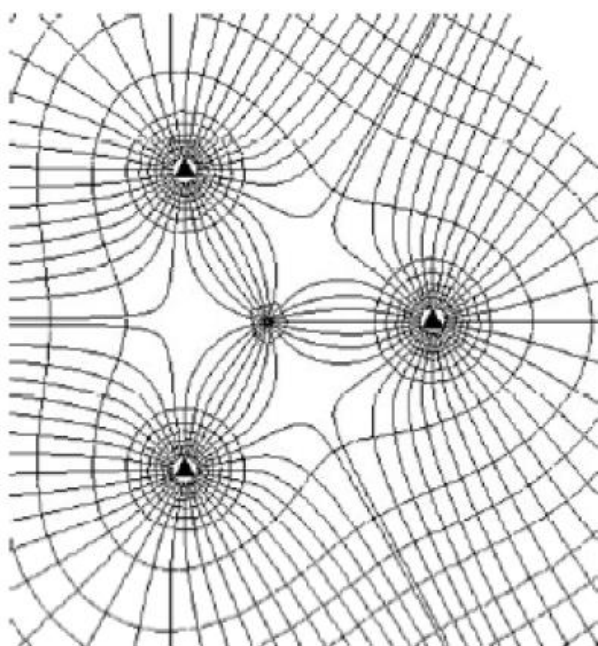


Figura 10. Mapa do vetor campo gradiente superposto ao mapa de contorno da densidade eletrônica, no plano dos carbonos do ciclopropano (retirado da referência 41).

O vetor campo gradiente é em essência uma coleção de infinitos caminhos de gradiente. A figura mostra apenas um número finito de caminhos do gradiente, o suficiente para tornar uma representação suficientemente detalhada do campo real do vetor gradiente. A seleção de um conjunto de pontos iniciais para representar um campo vetorial completo é feita traçando-se caminhos de gradientes contrários, isto é, na direção de diminuição de ρ . Na Figura 10 é mostrado o subconjunto planar do campo gradiente sobreposta a um mapa de contorno ρ . É possível observar a partir da figura que os caminhos gradientes são ortogonais às linhas de contorno do campo escalar ρ e que eles não se cruzam, exceto onde eles se encontram, como nos núcleos. Ambos, campo de gradiente e mapa de contorno de densidade eletrônica, descrevem a distribuição de elétrons de forma complementar. Além disso, caminhos do gradiente mostrados terminam num núcleo, diz-se que cada núcleo atrai caminhos do gradiente para si.

2.5.2 Ponto Crítico

O ponto crítico (PC) é aquele em que um conjunto de caminhos gradiente se intersecta. Este ponto de interseção só é possível quando $\nabla\rho = 0$. A Figura 11 ilustra de forma simples a definição de ponto crítico para a densidade eletrônica molecular do monóxido de carbono

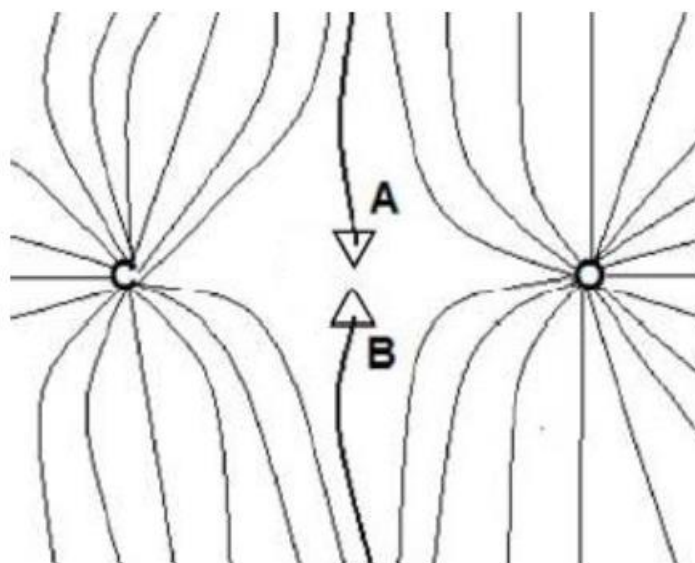


Figura 11. Representação de dois caminhos de ligação A e B, que iniciam no infinito e não terminam nos núcleos de carbono e oxigênio. No ponto onde eles se encontram o gradiente da densidade eletrônica é nulo (retirado da referência 41).

Caso exista um caminho gradiente **A** que tem origem no infinito e que não termine no núcleo de carbono ou oxigênio, por simetria deve existir um caminho gradiente **B** com as mesmas propriedades de **A**. Assim, os caminhos **A** e **B** irão se cruzar em algum ponto, o que é impossível de acordo com as propriedades do vetor gradiente, a menos que o gradiente neste ponto seja nulo. Desse modo, este ponto é chamado ponto crítico e representa um extremo de densidade eletrônica. Na Figura 11 é possível observar a existência de um ponto crítico entre os núcleos de carbono e oxigênio da molécula de CO.

A teoria AIM revela vários tipos de pontos críticos e suas classificações são fundamentadas na derivada segunda da densidade eletrônica, ou seja, com a curvatura desta função analisada no ponto crítico de interesse.

2.5.3 A caracterização da ligação química

Segundo o formalismo da teoria quântica de átomos em moléculas, a definição de ligação química é baseada na existência de um ponto crítico de ligação (*BCP-Bond Critical Point*), seguido de um caminho gradiente especial, chamado caminho de ligação, que tem origem no BCP e termina nos núcleos dos átomos envolvidos na ligação [43]. O laplaciano da densidade eletrônica possui uma relação importante com a energia de ligação de certa interação atômica dada pela expressão a seguir.

$$\nabla^2 \rho(r) = [2G(r) + V(r)] \left(\frac{4m}{\hbar^2} \right) \quad \text{Eq. 2.45}$$

onde $G(r)$ e $V(r)$ correspondem às densidades de energia eletrônica cinética e potencial, respectivamente.

O sinal do laplaciano indicará a região onde o dado campo escalar está localmente mais concentrado, ou mais reduzido. O termo $G(r)$ da equação 2.45 é sempre positivo, pois a energia cinética é um termo quadrático, assim o sinal do laplaciano será negativo apenas se o termo $V(r)$, for suficientemente negativo para superar $2G(r)$. Isso indica uma concentração de carga ao longo da linha de interação atômica, ou seja, há uma densidade eletrônica concentrada e compartilhada pelos dois núcleos (ligação de caráter covalente). Já as interações em que $\nabla^2 \rho(r)$ é positivo, o termo $2G(r)$ domina, e neste caso, indica que a carga é predominantemente contraída na direção dos núcleos e longe da superfície interatômica. Logo, há pouca ou até mesmo ausência de concentração de carga na região entre os núcleos (interação de caráter iônico ou eletrostático).

Com base na análise da equação 2.45, podemos afirmar que as propriedades locais, calculadas em determinado BCP, gera informações a respeito da natureza química de uma dada interação entre átomos. Porém, é importante lembrar que a teoria de átomos em moléculas se baseia apenas na densidade eletrônica, desta forma, as propriedades locais calculadas por esse método -AIM- são sensíveis ao nível de teoria, utilizados para gerar e analisar a densidade.

2.6 Análise de Decomposição da Energia.

O método da análise de decomposição da energia (EDA- *Energy Analysis Decomposition*), foi originalmente desenvolvido por Morokuma e Kitaura [44], consiste em uma

metodologia, formulada dentro das bases do método Hartree-Fock, sendo aplicado na análise de ligações covalentes e das interações intermoleculares. No EDA energia de interação instantânea, ΔE , entre os fragmentos A...B na geometria congelada do composto, de um determinado complexo intermolecular é decomposta em cinco componentes são eles: eletrostática (ES), polarização (PL), repulsão de troca (EX), transferência de carga (CT) e acoplamento (MIX). A partir do cálculo destas componentes a metodologia EDA é capaz de revelar quais destes componentes mais contribuem para a energia de interação de um dado sistema molecular.

O cálculo da energia de interação do complexo intermolecular A---B, segundo a metodologia EDA é feito da seguinte forma: primeiro são calculadas as funções de onda Hartree-Fock, $\Theta\psi_A^0$ e $\Theta\psi_B^0$, que descrevem as moléculas A e B e as energias E_A e E_B associadas a estas funções. O símbolo Θ que aparece nas funções de onda das moléculas A e B isoladas indica que estas funções seguem o princípio de exclusão de Pauli. Em seguida, são calculadas a função de onda e a energia do complexo intermolecular A---B, representadas aqui por $\psi_4 = \Theta\psi_{AB}$ e E_4 , respectivamente. Desta forma a energia total de interação, de acordo com a metodologia EDA, é obtida como a diferença entre a energia do complexo A---B (E_4) e soma das energias das espécies A e B isoladas ($E_0 = E_A + E_B$).

$$\Delta E = E_4 - E_0 \quad \text{Eq. 2.46}$$

O objetivo principal da metodologia EDA é tentar fornecer uma possível interpretação para os cálculos de mecânica quântica aplicada a sistemas moleculares e, dentro de suas limitações, a análise EDA tem sido uma ferramenta importante na análise da natureza de uma dada ligação química [45]. Uma característica importante da metodologia EDA é que a estrutura eletrônica de uma determinada supermolécula é projetada sobre as funções próprias de seus fragmentos moleculares, permitindo, assim, uma interpretação visual da interação em termos das propriedades eletrônicas dos componentes isolados.

A energia de interação ΔE é então decomposta nos vários termos descritos a seguir:

a) Termo Eletrostático (ES) – corresponde à interação eletrostática entre as distribuições eletrônicas não distorcidas dos monômeros A e B. Esta contribuição inclui as interações de todas as cargas e multipolos permanentes. No esquema EDA esse termo é calculado como a diferença entre uma energia E_1 , que é obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das

funções de onda não distorcidas dos monômeros A e B ($\psi_1 = \Theta\psi_A^0 \cdot \Theta\psi_B^0$) e a soma das energias das espécies A e B isoladas. No cálculo do termo eletrostático não é permitido a troca de elétrons entre os monômeros A e B. Matematicamente tem-se:

$$ES = E_1 - E_0 \quad \text{Eq.2.47}$$

Esta interação pode ser tanto atrativa quanto repulsiva;

b) Termo de troca (EX) – representa a repulsão de Pauli, que fisicamente corresponde a uma interação de curto alcance devido à sobreposição das distribuições eletrônicas dos monômeros A e B. Esta componente é calculada como a diferença entre a energia E_2 que é obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda dos monômeros A e B, $\psi_2 = \Theta(\psi_A^0 \cdot \psi_B^0)$, nas quais são permitidas as trocas de elétrons entre elas, e a energia E_1 obtida a partir de uma função de onda descrita como o produto das funções de onda não distorcidas dos monômeros A e B nas quais não são permitidas as trocas de elétrons entre elas.

c) Termo de transferência de carga (CT) – corresponde à interação causada pela transferência de carga dos orbitais moleculares ocupados de A para os orbitais moleculares vazios de B e dos ocupados de B para os vazios de A. De acordo com a proposta da metodologia EDA, a contribuição do termo de transferência de carga é calculada como a diferença entre a energia E_4 , que é uma energia obtida incluindo as transferências de carga entre os orbitais, e uma energia E_3 , onde estas interações envolvendo transferência de cargas não são contabilizadas.

d) Termo de polarização (PL) – corresponde à distorção (polarização) da distribuição eletrônica do monômero A provocada pela distribuição eletrônica do monômero B e vice-versa. Este termo inclui as interações entre todas as cargas e multipolos permanentes e multipolos induzidos, como por exemplo, dipolo-dipolo induzido, quadrupolo-dipolo induzido etc. Sua contribuição é calculada como a diferença entre a energia E_5 , que é obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda dos monômeros A e B $\psi_3 = \Theta\psi_A^0 \cdot \Theta\psi_B^0$, nas quais cada função é permitida serem distorcidas pela presença da outra, e a energia E_1 obtida a partir de uma função de onda escrita como o produto das funções de onda não distorcidas dos monômeros A e B ($\psi_1 = \Theta\psi_A^0 \cdot \Theta\psi_B^0$). Para esse termo, a troca de elétrons entre A e B não é permitida. Tal interação é sempre atrativa.

Neste trabalho, foi utilizado a abordagem de Su-Li da metodologia EDA que está embasada no modelo de Kitaura e Morokuma (KM), Ziegler e Rauk (ZR) e Hayes e

Pedra (HS), mas inclui modificações e ampliações nas metodologias anteriores. A abordagem Su-Li EDA também é viável o suficiente para estudar não apenas ligações covalentes, mas também as barreiras de rotação interna, energias de interação em grupos moleculares, interações não ligantes, interações ligante-metal e ligações iônicas.

2.7 Referências Bibliográficas

- [1] L. Alcácer, *Introdução à Química Quântica e Computacional*. 1ª Ed. Lisboa: IST Press, 2007.
- [2] C. Fiolhais, et.al, *A Primer in Density Functional Theory*. 2.ed. Nova York: Springer,. 2002.
- [3] A. Pople, P. v. R. Schleyer, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Academic Press, New York, 1986
- [4] J. J. Stewart, *Semiempirical Molecular Orbitals Methods*, Reviews in Computational Chemistry, Ed. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd, VCH Publishing, New York, Vol. 1, 1990.
- [5] R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, 1989.
- [6] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann Phys. Leipzig*, 84, 457, 1927.
- [7] (a) D. R. Hartree, *Proc. Camb. Phill. Soc.*, 24, 111, 1928. (b) V. Fock, *Z. Phys.*, 61, 126 1930.
- [8] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 34, 1293, 1929.
- [9] S. T. Epstein, *Chem. Phys. Lett.*, 70, 311, 1980.
- [10] A. Szabo, N. S., Ostlund, *Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications, New York, 1996.
- [11] J. L. Lopes, *A estrutura Quântica da Matéria*, Editora UFRJ, Rio de Janeiro, 1992.
- [12] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69, 1951.
- [13] N. H., Morgon, R. Custódio, *Funções de base: o ajuste variacional*. Campinas; [s.n], (2001). Disponível em: <<http://chemkeys.com/br/2001/02/18/funcoes-de-base-o-ajuste-variacional>>. Acesso em: 25 abr. 2014.
- [14] H. Ehrenreich, M. H. Cohen, *Phys. Rev.*, 115, 786, 1959.
- [15] N. H. Morgon, K. Coutinho, *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
- [16] V. D. Silva, R. P. Dias, W. R. Rocha, *Chem. Phys. Lett.*, 439, 69, 2007.
- [17] E. C. Ferreira; P. D., Florentino, R. Rocha, Faruk . NOME, *J. Chem. Phys. B*, 113, 14831, 2009.
- [18] W. Kohn, P. Hohenberg, Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, 1964.
- [19] K.W., Capele, *Brazilian Journal of Physics*, 2006.

- [20] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965.
- [21] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 58, 1200, 1980.
- [22] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzenhof, *Phys. Rev. Lett*, 77, 3865, 1996.
- [23] A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 38, 3098, 1988.
- [24] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37, 785, 1988.
- [25] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev.*, 45, 13244, 1992.
- [26] (a) W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001. (b) P. Perdew, S. et.al, *Phys. Rev. Lett.*, 82, 2544, 1999.
- [27] P. Perdew, S. Kurth, A. Zupan, P. Blaha, *Phys. Rev. Lett.*, 82, 2544 1999.
- [28] S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, 12, 1463 2004.
- [29] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98, 5648, 1993.
- [30] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37, 785, 1988.
- [31] W.L. Jorgensen, J. D. Madura, C. J Swenson, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 6638, 1984.
- [32] D. Ghosh, et al. *J. Comput. Chem.* 34(12): 1060-1070.
- [33] I. Adamovic, M. A. Freitag, M. S. Gordon, *J. Chem. Phys.* 118, 6725, 2003.
- [34] V. Kairys,; Jensen, J. H., *J. Phys. Chem. A*, 104, 665, 2000.
- [35] D. Zorn, et. al. *J. Phys. Chem. B*, 112, 12753, 2008.
- [36] G. N. Merrill, S. P. Webb, *J. Phys. Chem. A*, 108, 833, 2004.
- [37] V. Kairys, J. H. Jensen, *J. Phys. Chem. A*, 104, 6656, 2000.
- [38] R. M. Minikis, V. Kairys, J. H. Jensen, *J. Phys. Chem. A*, 105, 3829, 2001.
- [39] A. V. Nemukhin, B. L. Grigorenko, A. V. Rogov, I. A. Topol, S. K. Burt, ,
Theor. Chem, Acc., 111, 36, 2004.
- [40] M. S. Gordon, et al. *Chem. Rev.* 112(1), 2011, 632-672.
- [41] G. N. Merrill, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A*, 102, 2650, 1998.
- [42] (a) A. J., Stone, *Chem. Phys. Lett.*, , 83, 233, 1981. (b) A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1996.

Capítulo 3 - Protocolo Computacional

A estratégia inicial de estudo, seria a caracterização inicial do estado de transição (TS) para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ nos ésteres de fosfato modelos, frente ao ataque do íon hidróxido em fase gasosa, para incluir posteriormente o efeito do solvente. Contudo, ao fazer tal tentativa foi observada uma dissociação espontânea dos ligantes envolvidos diretamente na reação, nas espécies monoaniônica e dianiônica. Isto indica que o solvente desempenha um papel crucial na estabilidade das espécies presentes ao longo da coordenada da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅. Desta forma, não é possível seguir a estratégia de estudo inicial, sendo necessária a introdução do solvente já na etapa de busca por um estado de transição.

No caso do monoetil fosfato dianiônico, foi introduzida já na etapa de caracterização do estado de transição, o solvente de forma explícita. Este estudo, contudo, apresenta algumas dificuldades como o elevado custo computacional, tornando o estudo quase inviável, dependendo do nível de teoria e principalmente do número de moléculas de solvente. Além disso, as moléculas de solvente devem ser amostradas de acordo com uma distribuição de Boltzmann, para que seja possível a seleção de configurações que são energeticamente próximas à energia média do equilíbrio termodinâmico. Com o objetivo de contornar tais problemas, Gordon e colaboradores desenvolveram o método do Potencial de Fragmento Efetivo (EFP).

O método do potencial efetivo de fragmento (EFP- *Effective Fragment Potential*) [1,2] tem sido utilizado com sucesso em vários trabalhos na literatura que envolve o uso de solução aquosa. Neste trabalho, foi utilizada a variação conhecida como EFP1/DFT na qual o potencial (V) é obtido a partir de cálculos realizados no nível DFT com o uso do funcional de troca e correlação B3LYP[3,4].

Porém, este método apresenta uma dificuldade que é a construção de grandes agrupamentos de moléculas de água EFP, e para contornar tal dificuldade é necessário realizar uma simulação Monte Carlo. Desta forma, foi realizado um cálculo no ponto, utilizando o funcional B3LYP e base 6-31++G(d,p), com o objetivo de obter a distribuição de carga sobre os átomos do soluto utilizando o modelo CHELPG [5]. Desta forma, é possível construir um potencial de interação intermolecular Lennard-Jones e de Coulomb [6], o qual foi utilizado na simulação de Monte Carlo (MC).

O método MC [7,8] pode ser descrito como um método estatístico, no qual se realiza uma sequência de números aleatórios. Na simulação computacional de líquidos, as posições atômicas sucessivas são selecionadas aleatoriamente e novas configurações são geradas de modo a satisfazer a distribuição de probabilidade de Gibbs. Este método apresenta vantagens, como a modelagem de sistemas em nível molecular, fornecendo importantes informações sobre a termodinâmica e estrutura de líquidos. Além de permitir medidas de propriedades observáveis em bom acordo com dados experimentais, quando aplicados em modelos de sistema pequeno, comparados aos sistemas macroscópicos.

Para a realização da simulação MC, foi utilizado um potencial de pares intermolecular compostos dos termos 12-6 de Lennard-Jones adicionado de um termo que corresponde às interações de Coulomb (equação 3.1).

$$U(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad \text{Eq. 3.1}$$

onde $\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j}$; $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j}$ ou $\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2}$; σ_i e ε_i são parâmetros LJ e q_i é a carga do sítio i . ε e σ em líquidos atômicos podem ser interpretados como a energia de ligação e a distância para a energia potencial zero ($U(\sigma) = 0$), respectivamente. Estes parâmetros são obtidos a partir de estudos experimentais de propriedades das moléculas, propriedades termodinâmicas e propriedades estruturais do sistema e são dependentes da temperatura e da densidade.

No decorrer da simulação as coordenadas do soluto foram mantidas fixas, porém o solvente possuía permissão para transladar e rotacionar em torno do estado de transição. Na Tabela 1 é mostrado o conjunto de parâmetros intermoleculares utilizados nas simulações MC, os quais foram obtidos a partir do campo de força OPLS [8]. A simulação MC foi realizada utilizando um ensemble isovolumétrico (NvT), com volume constante e temperatura 298,5K.

Durante a simulação, as moléculas de água foram mantidas rígidas, com uma geometria EFP1/DFT (distância de ligação de 0,9468 Å pra o O-H e um ângulo H-O-H de 106,70°). Ao término da simulação, foi analisada a função de distribuição radial $g(r)$, a qual descreve a variação na distribuição dos átomos – neste caso o estado de transição – em relação à distribuição que seria encontrada no líquido para estes átomos, se o líquido fosse uniforme. Caso a distribuição, seja a mesma esperada de uma distribuição uniforme $g(r) \rightarrow 1$ e no caso de uma simulação computacional apenas a distância r está envolvida na determinação da $g(r)$ que é posteriormente normalizada para o número de moléculas utilizadas na caixa de simulação e para

o número de passos MC [9]. A função radial de pares analisada, refere-se ao átomo de fósforo do éster e ao átomo de oxigênio presente na hidroxila, ou seja, o nucleófilo $g_{P-O}(r)$.

Tabela 1. Parâmetros do potencial intermolecular utilizados nas simulações Monte Carlo para o possível estado de transição envolvido na clivagem da ligação P-OC₂H₅.

Átomos	ϵ_i (kcal.mol ⁻¹)	σ_i (Å)	q_i (u)
P	0,200	3,740	2,6782
O	0,210	2,960	-1,2482
H	0,000	0,000	0,2322
O	0,210	2,960	-1,1555
C	0,105	3,750	1,7064
H	0,000	0,000	-0,4232
H	0,000	0,000	-0,4749
C	0,105	3,750	0,1212
H	0,000	0,000	-0,3575
H	0,000	0,000	-0,2329
H	0,000	0,000	-0,2518
O	0,210	2,960	-1,1848
O	0,210	2,960	-1,1862
O	0,210	2,960	-1,2229
O (H ₂ O)	0,1521	3,1507	-0,834
H(H ₂ O)	0,0000	0,0000	0,417

Ao término da simulação, foram encontrados um número variado de configurações, assim foi escolhida arbitrariamente uma configuração contendo o soluto e as moléculas de água das camadas de solvatação. A configuração escolhida foi então denominada cluster e utilizada nas demais etapas do protocolo. É importante lembrar que esta simulação MC foi realizada com o objetivo de construir um cluster inicial com igual número de moléculas de água EFP em torno do possível estado de transição para cada éster em estudo, justificando assim o uso dos parâmetros de potencial intermolecular listado na tabela 1. Esta abordagem apresenta vantagens como o fato de as moléculas de água EFP serem posicionadas a partir de uma configuração previamente selecionada com base numa distribuição de Boltzmann. Além disso, não é necessário

parametrizar funções potenciais intermoleculares para o soluto, independentemente do sistema estudado.

Numa segunda etapa, o cluster inicial gerado a partir das simulações MC foi então submetido há um processo de “*annealing*” em diferentes temperaturas. Neste procedimento, todas as coordenadas internas do estado de transição foram mantidas fixas, porém as moléculas de água EFP, possuíam liberdade para rodar e transladar em torno do soluto. Desta forma, realizou-se cálculos de otimização de geometria, onde se buscou a energia mínima com relação aos movimentos translacionais e rotacionais dos fragmentos. Este processo permitiu a seleção da estrutura de menor energia das moléculas EFP em torno da estrutura congelada do possível estado de transição. É importante dizer que o critério de convergência do gradiente para a rotação e translação das moléculas de água EFP deve ser muito baixo, pois se trata de uma superfície de energia potencial muito plana, por isso, foi utilizado um critério de 10^{-5} para o gradiente máximo.

De posse então da estrutura de energia mínima foi realizado um cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional, no cluster contendo as moléculas de água EFP, no nível B3LYP/6-31++G(d,p). Neste cálculo, não são impostas restrições quanto às coordenadas internas do estado de transição, apenas os parâmetros internos (comprimento de ligação O-H e ângulo H-O-H) das moléculas EFP foram mantidas rígidas. Desta forma, as análises vibracionais estão relacionadas apenas com os átomos presentes na região quântica. Este cálculo tem por objetivo verificar se a estrutura encontrada possui o modo vibracional compatível com o mecanismo de reação.

Por fim, partindo da estrutura otimizada do estado de transição na presença das moléculas de EFP, foi realizado cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC- *Intrinsic Reaction Coordinate*). Este método foi desenvolvido por Gonzalez e Schelegel [10, 11,12] e tem por objetivo obter uma visão mais detalhada a cerca do mecanismo de reação. Desta forma foi utilizado um passo de $0,3(\text{a.m.u.})^{1/2}$ Bohr para variar a coordenada de reação.

Neste presente trabalho, as simulações Monte Carlo foram realizadas utilizando o programa DICE [13] desenvolvido por Coutinho e Canuto. Já os demais cálculos foram realizados utilizando o programa GAMESS-US [14].

3.1 Referências Bibliográficas:

- [1] M. S. Gordon, et al., *Phys Chem A* , 105, 293, 2001.
- [2] P. N. Day, et al *D. J. Chem. Phys.* 105, 1968, 1996.
- [3] A. D. J. Becke, *Chem. Phys.* 98, 5648, 1993.
- [4] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* , 37, 785, 1988.
- [5] C. M. Breneman, K. B. J. Wiberg, *Comput. Chem.* 11, 361, 1990.
- [6] J. E. Lennard-Jones, Cohesion. Proceedings of the Physical Society, vol. A 106, pp. 461–482, 1924.
- [7] M. P. Allen, D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press, Clarendon: New York, 1987.
- [8] W. L. Jorgensen, J. D. Madura, C. J. Swenson, *J. Am. Chem.Soc.* , 106, 6638, 1984
- [9] Barlette, Vania Elisabeth and FREITAS, Luiz Carlos Gomide. *Quím. Nova* [online]. vol.22, n.2, pp, 1999.
- [10] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* 14, 363. Irc, 1981.
- [11] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* 94, 5523, 1990.
- [12] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* 90, 2154, 1989.
- [13] K.Coutinho, S. Canuto, *DICE: A Monte Carlo Program for Liquid Simulation*; University of São Paulo, 1997.
- [14] - M. W. Schmidt, et al., *J. A. J. Comput. Chem.* 14, 1347, 1993.

Capítulo 4 – Aplicação do Método Híbrido QM/EFP na determinação do Mecanismo Para a Clivagem da Ligação P-OC₂H₅ nos Ésteres de Fosfato, mono di e trissubstituídos.

4.1 - Mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅, para o monoetil fosfato diânion

Como dito anteriormente, é necessário incluir o efeito de solvente já na etapa de busca de um possível estado de transição para a reação de substituição no monoetilfosfato diânion, tendo como nucleófilo OH⁻. Esta inclusão foi realizada através da simulação MC. O sistema simulado continha, para cada possível estado de transição 999 moléculas de água e em cada simulação foi realizado 4×10^4 etapas Monte Carlo. A integração da função $g_{P-O}(r)$ até 7,55Å, em relação ao soluto, resultou em um número de coordenação de aproximadamente 61 moléculas de água. O limite de integração é escolhido de modo que os três ésteres de fosfato em estudo tenham todas suas camadas de solvatação tratadas, e também que os três ésteres apresentem o mesmo número de moléculas de água EFP em torno do soluto. Esta integração é mostrada na Figura 12.

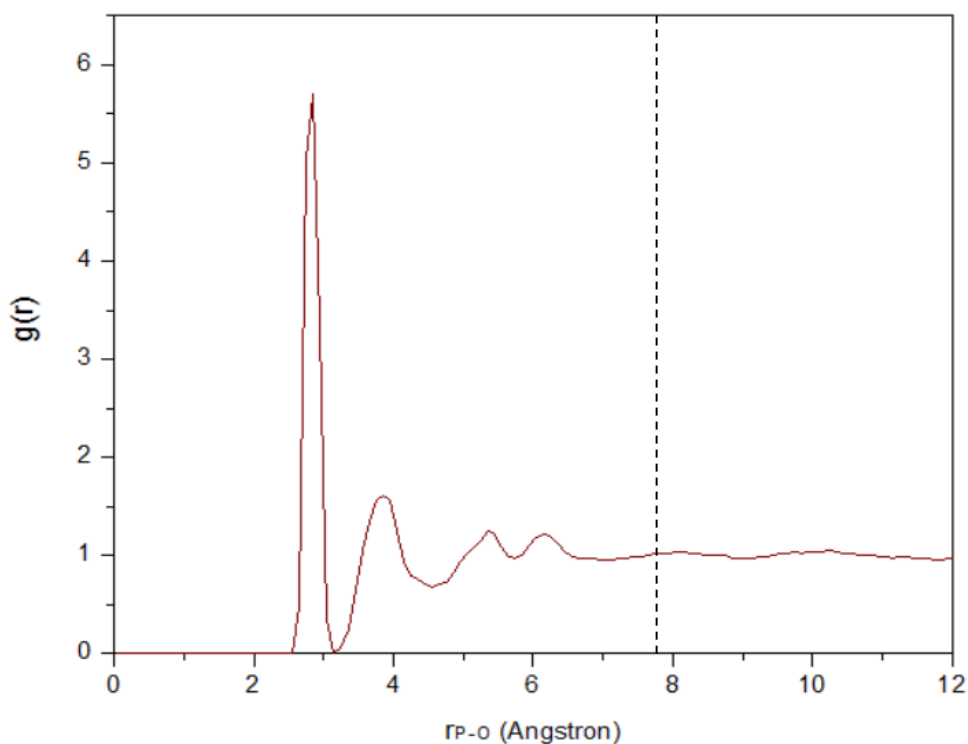


Figura 12. Função de distribuição radial de pares entre o átomo de fósforo do estado de transição e o átomo de oxigênio do nucleófilo.

O estado de transição (TS) obtido para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato diânion possui uma estrutura do tipo bipirâmide trigonal (TBP), onde as posições axiais são ocupadas pelos ligantes etóxido(OEt) e hidroxila, que representam respectivamente o grupo de saída e o nucleófilo. Esta estrutura de transição é caracterizada por uma frequência imaginária de 88,3i cm⁻¹ e é mostrada com as moléculas de EFP, na Figura 13.

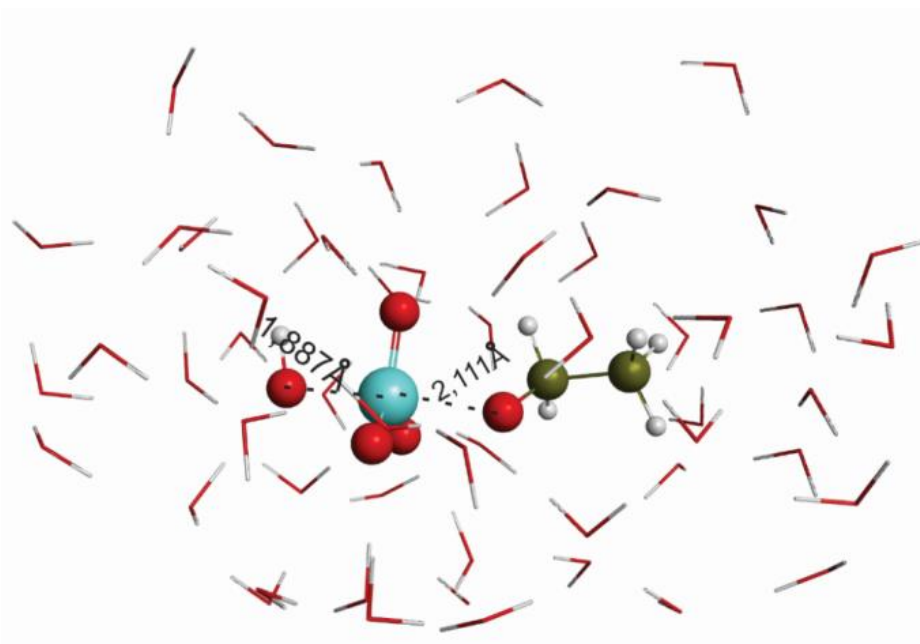


Figura 13. Estado de transição para a reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ frente ao ataque do OH⁻ no monoéster de fosfato, obtido no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/ EFP de teoria.

A análise do deslocamento nuclear associado com esta frequência imaginária mostra um movimento concertado envolvendo a formação da ligação P-OH e quebra de uma ligação P-OC₂H₅. A distância dos grupos abandonador e de entrada ao átomo de fósforo foi de 2,112 e 1,887 Å respectivamente. O plano equatorial da estrutura TBP é formado pela metafosfato planar, PO₃⁻, onde o comprimento de ligação média P-O de 1,554 Å e ângulos de ligação O-P-O de 120°.

O cálculo da coordenada de reação intrínseca (IRC) determina o caminho de menor energia que conecta os reagentes e os produtos através do estado de transição, ou seja, ele revela o caminho de descida mais pronunciada partindo do TS para os reagentes e do TS para os produtos. Por este motivo ele é bastante utilizado para se ter um conhecimento mais detalhado acerca do mecanismo de reação em estudo. As estruturas do reagente e do produto obtidas a

partir do cálculo de IRC para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato são mostradas na Figura 14.

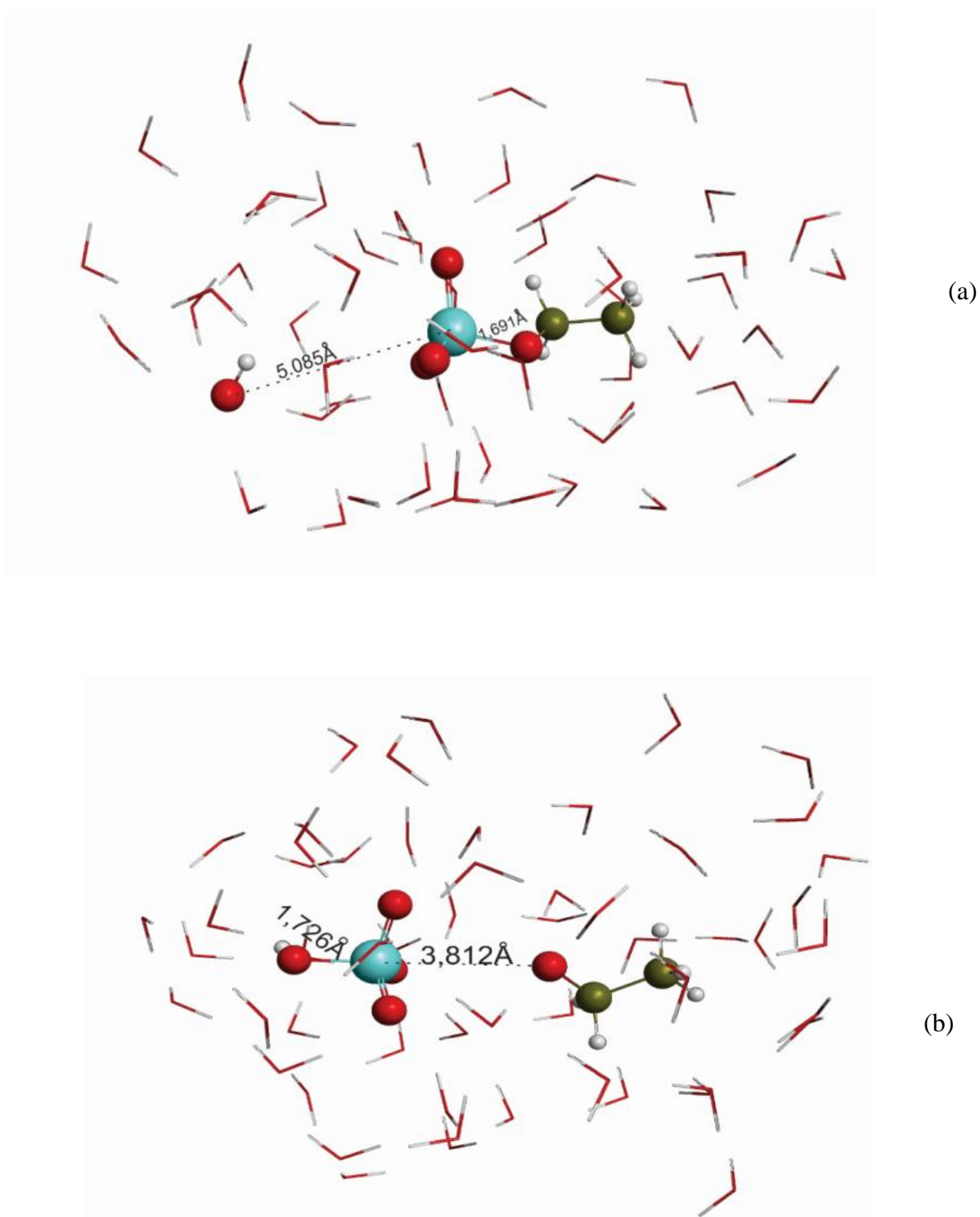


Figura 14. Pontos estacionários obtidos ao longo da cordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato, onde o grupo OH⁻ é o nucleófilo. (a) Reagentes e (b) produtos. Ambas estruturas foram obtidas no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/ EFP de teoria.

A variação dos principais parâmetros estruturais ao longo da coordenada de reação da clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato é mostrada na Figura 15.

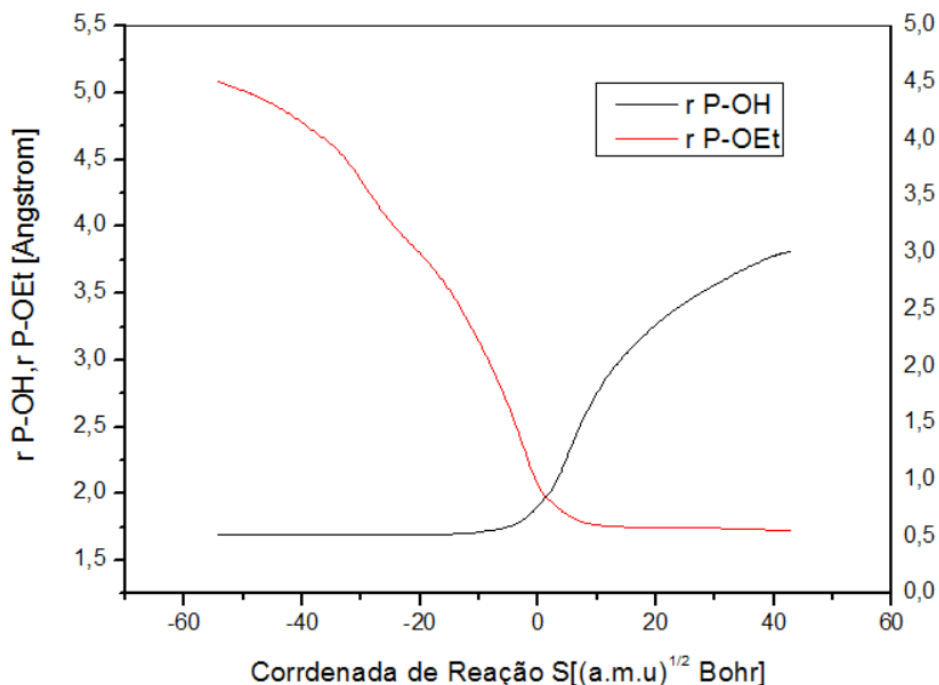


Figura 15. Variação da distância entre o átomo de fósforo e o nucleófilo, e também entre o átomo de fósforo e o grupo de saída ao longo da coordenada de reação da clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato.

A distância inicial de ligação P-OH é de 5,085 Å (S = -54,244), chegando a 1,887 Å no estado de transição (S=0,00) e sofrendo um posterior encurtamento para 1,726 Å no produto (S = 43,425). Ao mesmo tempo a distância de ligação P-OC₂H₅ inicialmente a 1,691 Å (S = - 54,244), sofre um aumento chegando a 2,111 Å (S = 0,00) no estado de transição e 3,812 Å no produto (S = 43,425).

As cargas atômicas dos átomos envolvidos diretamente na clivagem da ligação P-OC₂H₅ foram avaliadas ao longo da reação. Nessa etapa de análise foi utilizada a abordagem CHELPG, no nível B3LYP/6-31++G(d, p) de teoria e na presença das moléculas de água de EFP. Durante a clivagem da ligação P-OC₂H₅, a carga positiva no átomo de fósforo varia de 1,4e (reagente) a 1,7e (estado de transição) e, finalmente, a 1,6e (produto). A carga do oxigênio presente no grupo etóxico varia de -0,7e (reagente) para -1,0e no estado de transição chegando a -1,1e (produto). Enquanto a carga do oxigênio do grupo de saída diminui modestamente durante a reação, no

nucleófilo observa-se um efeito contrário, onde a carga do oxigênio presente na hidroxila muda de -1,3e (reagente) para -1,1e no estado de transição e finalmente a -0,9e (produto).

A figura 17 mostra variação de energia QM/EFP ao longo da coordenada de reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅. A análise da Figura 16 mostra que a energia de ativação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ é de 31kcal/mol e a energia da reação é cerca de 18kcal/mol.

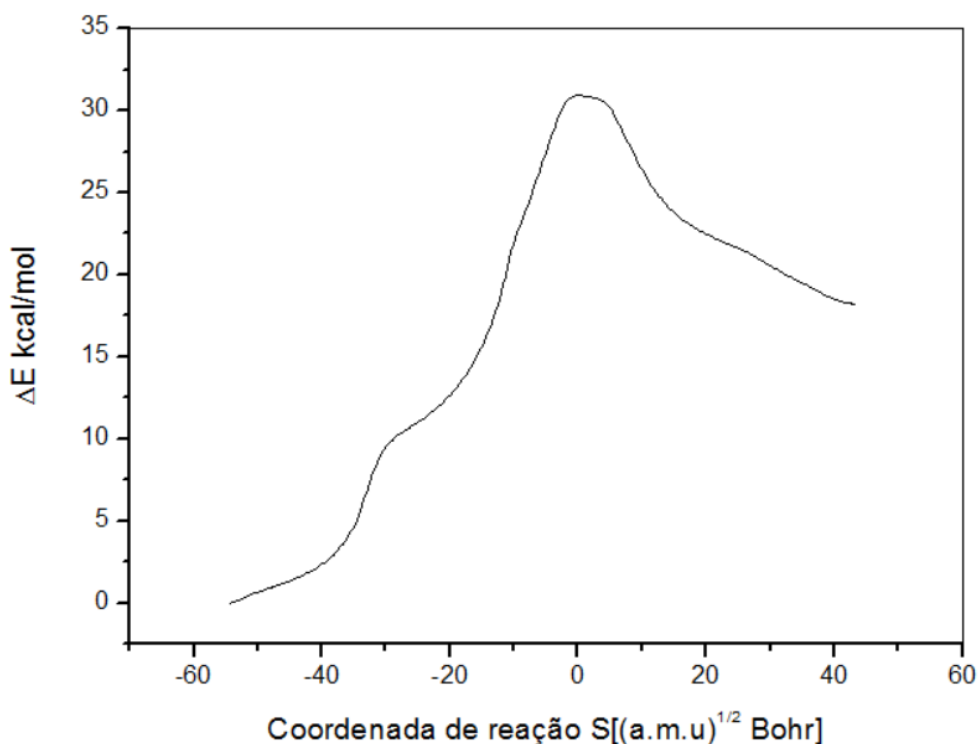


Figura 16. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato dianiônico.

O aumento no comprimento de ligação P-OC₂H₅ de 0,42 Å no estado de transição em relação ao reagente, corresponde a um alongamento de 20% na ligação. Já a diminuição em módulo da distância de ligação do átomo de fósforo ao nucleófilo (P-OH) no produto, em relação ao estado de transição é menor, assumindo um valor de 0,16 Å. Este valor corresponde há uma diminuição de 8,52% quando comparado com os 1,887Å do estado de transição. A partir destes dados, conclui-se que o estado de transição é caracterizado por uma maior porcentagem de quebra de ligação. Por esse motivo, o mecanismo para a reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ é classificado como concertado de caráter dissociativo, ou seja, é um caminho dissociativo A_ND_N.

As correções térmicas (ΔG_T) para os valores da variação da energia eletrônica nuclear ($\Delta E_{ele-nuc}$) foram obtidas a partir dos cálculos de frequências vibracionais realizados a 298,15 K. A energia de livre de Gibbs no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/EFP para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ no monoéster de fosfato foi calculada de acordo com a equação:

$$\Delta G = E_{ele-nuc} + \Delta G_T \quad \text{Eq. 4.1}$$

O resultado da equação 4.1 mostra que a energia livre de ativação da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoetil fosfato dianiônico, tendo como nucleófilo OH⁻ é 32 kcal.mol⁻¹. A energia estimada experimentalmente é cerca de 40 kcal.mol⁻¹ a 25°C [1]. Este resultado mostra um acordo satisfatório entre o experimento e a teoria.

As diferenças de energia obtidas se devem em primeiro lugar a competição dos átomos de fósforo e do carbono eletrofílico pelo nucleófilo na reação de substituição que não é abordada nas etapas de cálculos. Além disso, trata-se de reações muito lentas com constantes de velocidades da ordem de 10¹² s⁻¹. Desta forma, a medida experimental direta da energia livre de ativação dessas reações a 25°C, na ausência de um catalizador é complexa, o que se faz na prática é uma estimativa a partir de temperaturas mais elevadas. Apesar do esforço envolvido no estudo de tais reações o valor da energia livre de ativação é ainda uma questão em aberto. Levando-se em considerações as limitações teóricas e experimentais apresentadas, obtivemos um acordo satisfatório entre experimento e teoria, reafirmando a validade da metodologia B3LYP/6-31G++(d,p)/EFP para o estudo do mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅ em ésteres de fosfatos.

Estudo anterior realizados em nosso grupo tem mostrado que o uso apenas do método PCM [2,3] tem sido insuficiente para descrever os efeitos do solvente sobre o mecanismo, resultando em diferenças significativas entre o valor teórico e experimental. Esses resultados tem reforçado o argumento de que uma investigação mais detalhada da interação entre soluto e solvente é crucial para a reprodução de dados experimentais nas reações de substituição nucleofílica de ésteres de fosfato [4,5,6].

4.2 - Mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅, para o dietil fosfato monoânion

Com o intuito de determinar o mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅ para o dietil fosfato monoânion, seguimos o mesmo protocolo computacional. Novamente foi observado uma dissociação espontânea do nucleófilo e o grupo abandonador no estado de transição, indicando a inexistência desta espécie em fase gasosa. Novamente, foi necessária a introdução do solvente já na etapa da determinação de um possível estado de transição, que aqui foi realizado utilizando PCM.

O PCM (*Polarizable Continuum Model*) utiliza um modelo quântico para descrever o soluto. O potencial de superfície é determinado por diferenciação numérica e a sua interação com o solvente é computada de maneira auto-consistente. Ou seja, a distribuição de carga do soluto dentro da cavidade polariza o contínuo dielétrico, o qual por sua vez polariza a distribuição de carga do soluto. A cavidade da molécula é definida por meio de esferas atômicas de raio proporcional ao raio de van der Waals de cada átomo

Com o intuito de comparar a eficiência dos métodos de solvatação PCM e EFP na obtenção da energia de ativação da reação em estudo, foi realizado um cálculo de IRC utilizando o PCM. Contudo não foi possível obter um mecanismo de reação, pois o estado de transição obtido já é considerado como um mínimo graças a estabilização das cargas negativas na cavidade do solvente.

Seguindo as etapas do protocolo, as coordenadas do estado de transição obtidos no nível B3LYP/6-31G++(d,p)/PCM de teoria foram utilizadas para a realização da simulação MC. Nesta simulação, foi utilizado também o potencial de pares intermolecular compostos dos termos 12-6 de Lennard-Jones mais um termo que corresponde às interações de Coulomb. A simulação MC foi realizada utilizando um ensemble isovolumétrico (NvT), com volume constante e temperatura 298,15 K. O sistema simulado continha, para cada possível estado de transição 999 moléculas de água e em cada simulação foi realizado 9×10^5 etapas Monte Carlo.

Ao término da simulação, foi analisada a função de distribuição radial. A função radial de pares analisada, refere-se ao átomo de fósforo do éster e ao átomo de oxigênio presente na hidroxila, ou seja, o nucleófilo $g_{P-O}(r)$. A integração da função $g_{P-O}(r)$ até 7,75Å, em relação ao soluto, resultou em um número de coordenação de aproximadamente 62 moléculas de água. Esta integração é mostrada na Figura 17.

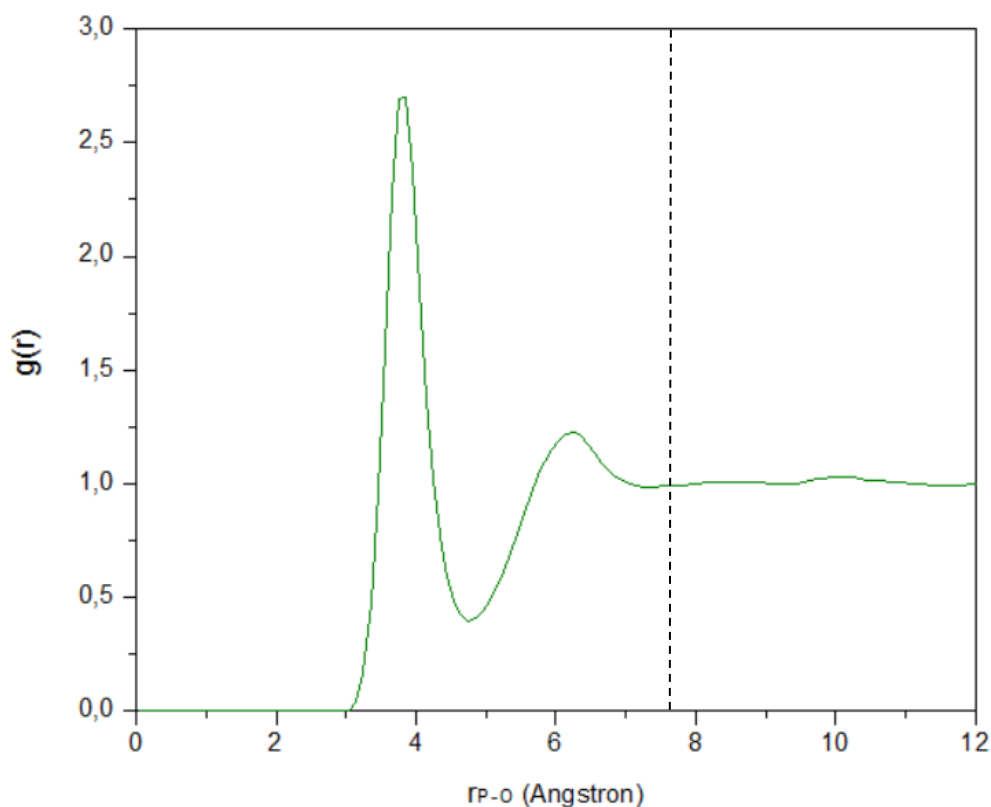


Figura 17. Função de distribuição radial de pares entre o átomo de fósforo do estado de transição e o átomo de oxigênio do nucleófilo para o dietil fosfato monoaniônico.

Ao término da simulação, foi escolhida aleatoriamente uma configuração contendo o soluto e as 62 moléculas de água das duas primeiras camadas de solvatação. A configuração escolhida foi então denominada cluster submetido há um processo de “*annealing*”. A simulação foi realizada usando uma temperatura inicial de 300K. Neste procedimento, porém o número de moléculas de água em relação ao cluster original gerado pela simulação é menor, devido às interações de curto alcance entre as moléculas de solvente. O critério de convergência do gradiente para a rotação e translação das moléculas de água EFP foi de 10^{-5} para o gradiente máximo. De posse então da estrutura de mínima energia foi realizado um cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional, no cluster contendo 60 moléculas de água EFP, no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/EFP. Neste cálculo, tanto a molécula de soluto quanto as fragmentos EFP são mantidos livres. Em seguida foi realizado um cálculo de frequência no mesmo nível de teoria, com o intuito de verificar se o cluster representaria um estado de transição .

Por fim, partindo das estruturas otimizadas dos estados de transição na presença das moléculas de EFP, foram realizados cálculos de coordenada intrínseca de reação utilizado um passo de $0,3(\text{a.m.u.})^{1/2}$ Bohr para variar a coordenada de reação. As estruturas do reagente, estado de transição, e produtos são mostradas na Figura 18.

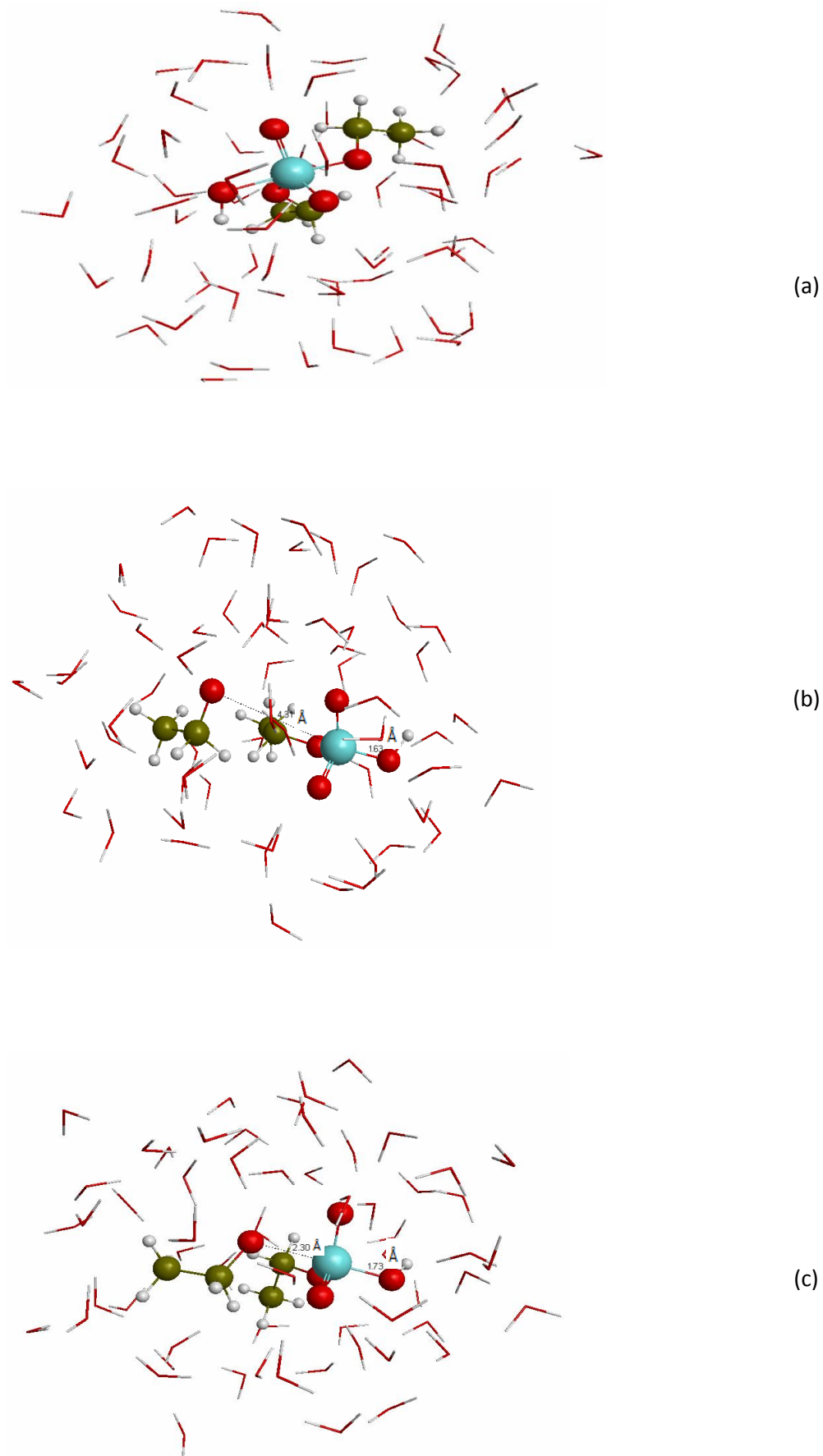


Figura 18. Pontos estacionários obtidos ao longo da cordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do diéster de fosfato, onde o grupo OH⁻ é o nucleófilo. (a) Reagentes, (b) estado de transição (c) produtos.

O estado de transição (TS-II) obtido para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do diéster de fosfato monoânion possui uma estrutura do tipo bipirâmide trigonal distorcida (TBPD), onde as posições axiais são ocupadas pelos ligantes etóxido(OR) e hidroxila, os quais representam, respectivamente, o grupo de saída e o nucleófilo. Este estado foi caracterizado por uma frequência imaginária de 145,16i cm⁻¹ e está mostrado com as moléculas de EFP na figura 19.

A análise do deslocamento nuclear associado com essa frequência imaginária mostra um movimento concertado envolvendo a formação da ligação P-OH e quebra de uma ligação P-OC₂H₅. A distância dos grupos abandonador e do nucleófilo ao átomo de fósforo foi de 2,304Å e 1,734Å respectivamente. O plano equatorial da estrutura TBP é formado por P(OR)OO²⁻, onde a distância de ligação P-OC₂H₅ é 1,664Å e entre P-O é em média 1,534Å. Os ângulos de ligação O-P-O de 126,34 e entre O- P-OC₂H₅ é de 117,21.

O cálculo de IRC (Figura 19), a partir de estado de transição encontrado mostrou os seguintes resultados: a distância inicial de ligação P-OH é de 1,858Å (S = 92,276), chegando a 1,734Å no estado de transição (S=0,00) e sofrendo um posterior encurtamento para 1,630Å no produto (PROD) (S = 117,901). Ao mesmo tempo a distância de ligação inicialmente a P-OC₂H₅ 1,825 (S = 92,276), sofre um aumento chegando a 2,304Å (S = 0,00) no estado de transição e 4,313Å no produto (S =117,901). A análise da figura mostra também que a energia de ativação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ é de 33 kcal/mol.

As cargas atômicas dos átomos foram avaliadas ao longo da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅, utilizando a abordagem CHELPG, no nível B3LYP/6-31++G(d, p)/EFP de teoria. Durante a clivagem da ligação P-OC₂H₅, a carga positiva no átomo de fósforo varia de 1,7e (intermediário) a 1,6e (estado de transição) e, finalmente, a 1,5e (produto). A carga de oxigênio presente no grupo etóxido varia de -1,02e (intermediário) para -0,95e no estado de transição chegando a -0,96e (produto). Enquanto a carga do oxigênio do grupo de saída diminui modestamente com a coordenada de reação, no nucleófilo observa-se um efeito contrário, onde a carga do oxigênio presente na hidroxila muda de -1,1e (intermediário) para -1,0e no estado de transição e finalmente a -0,9 e (produto).

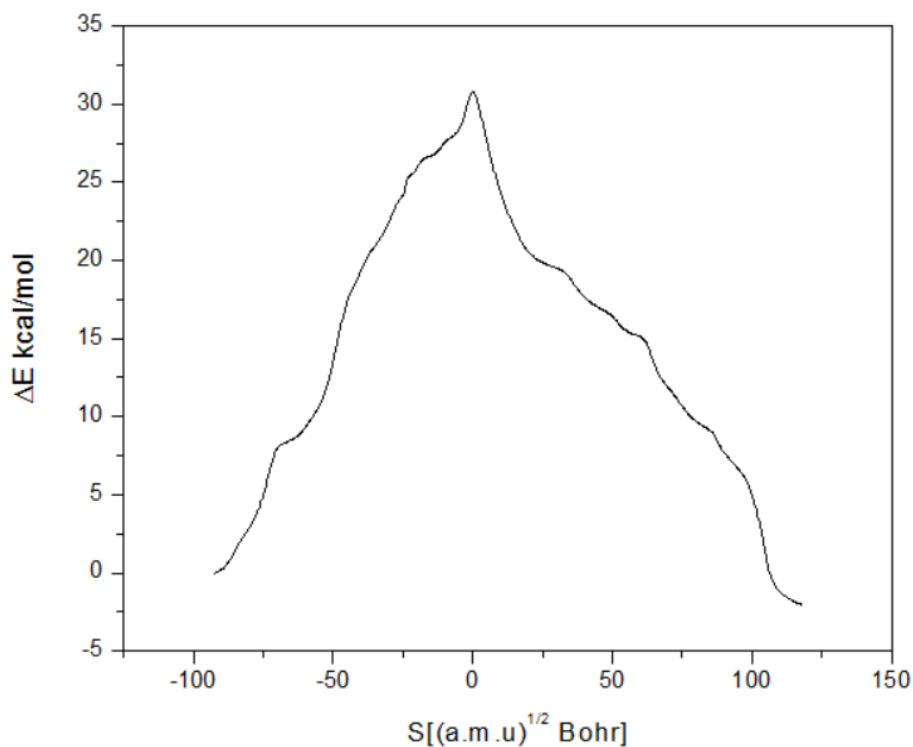


Figura 19. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ no dietil fosfato monoânion.

A análise da coordenada de reação revelou a formação de um intermediário pentavalente (intermediário fosforano), consistente com um mecanismo associativo (A_N+D_N). Com o intuito de determinar outro possível estado de transição que conecte o intermediário ao reagente, foi realizado um cálculo onde a distância de ligação P-OH no intermediário foi aumentada em 1,3Å com passos de 0,05Å (SCAN). O nível de teoria utilizado foi B3LYP/6-31G++(d,p)/EFP. Escolheu-se a estrutura de maior energia e realizou-se um cálculo de frequência com o objetivo de identificar se o modo vibracional desta estrutura é consistente com um estado de transição. A Figura 20 mostra a variação de energia com o aumento da distância de ligação P-OH no intermediário fosforano.

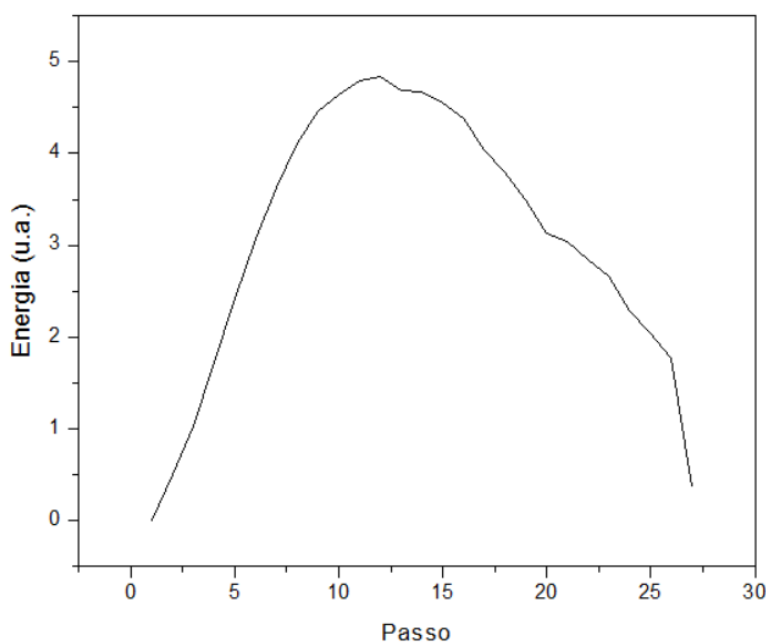


Figura 20. Variação de energia em função do aumento da distancia de ligação P-OH no intermediário fosforano, obtidas no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/EFP de teoria.

O estado de transição (TS) obtido nesta etapa possui uma estrutura do tipo bipirâmide trigonal distorcida (TBPD), onde as posições axiais são ocupadas pelos ligantes etóxido (OC_2H_5) e hidroxila, os quais representam respectivamente o grupo de saída e o nucleófilo. Este estado foi caracterizado por uma frequência imaginária de $127,74i \text{ cm}^{-1}$ e está mostrado, juntamente com as moléculas de EFP na Figura 21.

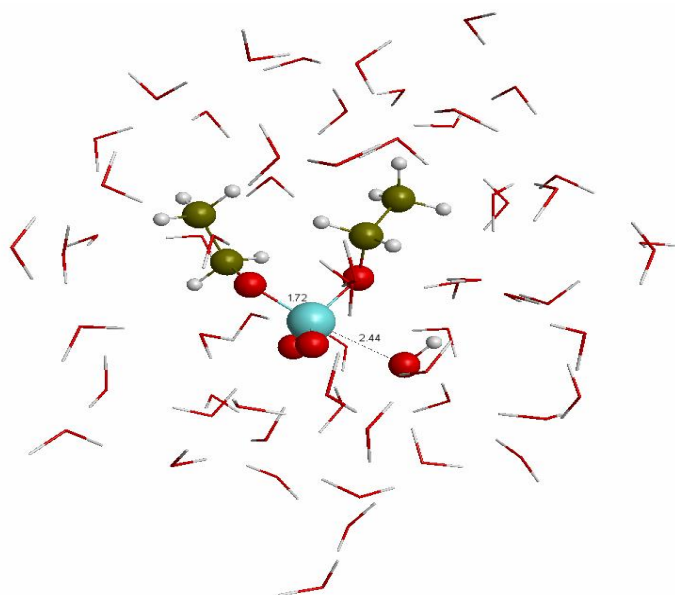


Figura 21. Estado de transição para a primeira etapa da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅, tendo como substrato o dietil fosfato monoânion, obtido no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/EFP de teoria.

A análise do deslocamento nuclear associado com essa frequência imaginária mostra um movimento concertado envolvendo a formação da ligação P-OH e quebra de uma ligação P-OC₂H₅. A distância dos grupos abandonador e do nucleófilo ao átomo de fósforo foi de 1,718Å e 2,445Å respectivamente. O plano equatorial da estrutura TBP é formado por P(OC₂H₅)₂OO²⁻, onde a distância de ligação P-OC₂H₅ é 1,659Å e entre P-O é em média 1,526Å. Os ângulos de ligação O-P-O de 124,95 e entre O-P-OC₂H₅ é de 111,31.

O cálculo de IRC, a partir da estrutura otimizada do estado de transição mostrado na figura 22, revelou que este TS conecta o intermediário pentacoordenado ao reagente. Desta maneira, concluímos que essa é a primeira etapa para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ no dietil fosfato monoaniônico frente ao ataque do OH⁻. As estruturas destas espécies obtidas ao longo da coordenada de reação são mostradas nas Figura 22 e Figura 23.

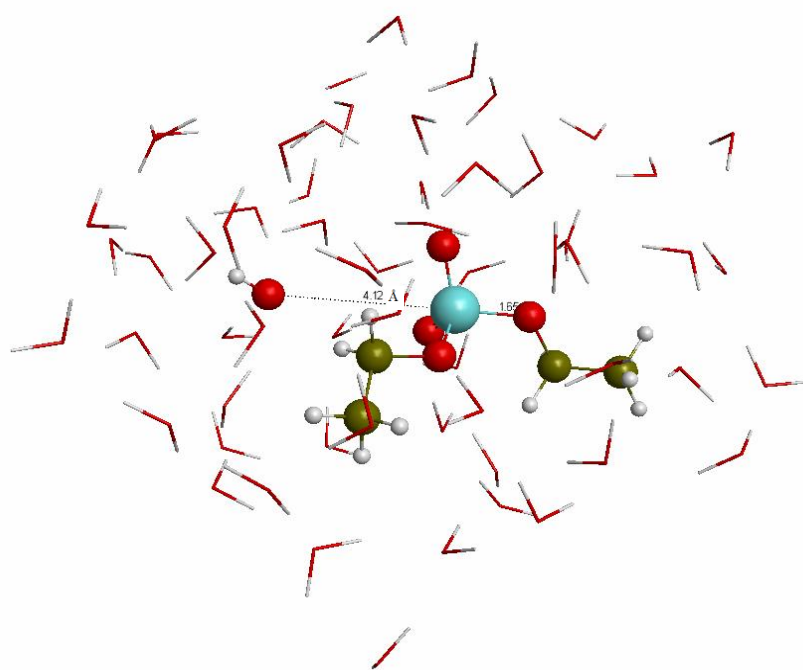


Figura 22. Estrutura dos reagentes obtidos ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do diéster de fosfato, onde o grupo OH⁻ é o nucleófilo. (a) Reagentes, (b) intermediário.

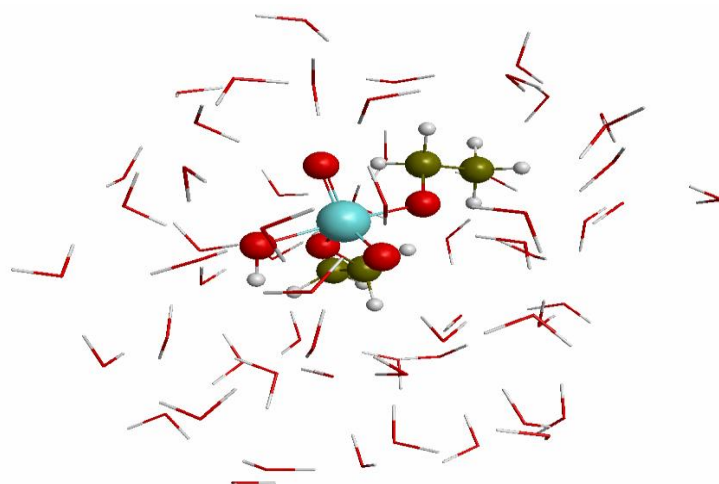


Figura 23. Estrutura do intermediário de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do diéster de fosfato, onde o grupo OH⁻ é o nucleófilo. Obtido ao longo da coordenada de reação

Ao longo da coordenada de reação, observamos que distância inicial de ligação P-OH é de 4,125Å (S = 103,880), chegando a 2,445Å no estado de transição (S=0,000) e sofrendo um posterior encurtamento para 1,861Å no intermediário (INT-I) (S = 9,745). Ao mesmo tempo a distância de ligação P-OC₂H₅ inicialmente a 1,650Å (S =103,880), sofre um aumento chegando a 1,718Å (S = 0,00) no estado de transição e 1,824Å (S = 9,745). Na Figura 24 é mostrada a variação de energia relativa ao longo da coordenada de reação envolvendo a formação do intermediário pentacoordenado. Observamos nesta que a energia de ativação para a primeira etapa da reação é de 22,5kcal/mol. Assim, concluímos que a etapa determinante da velocidade de reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ no dietil fosfato monoânico é a formação do produto a partir do intermediário fosforano, a qual apresenta energia de ativação 31kcal/mol.

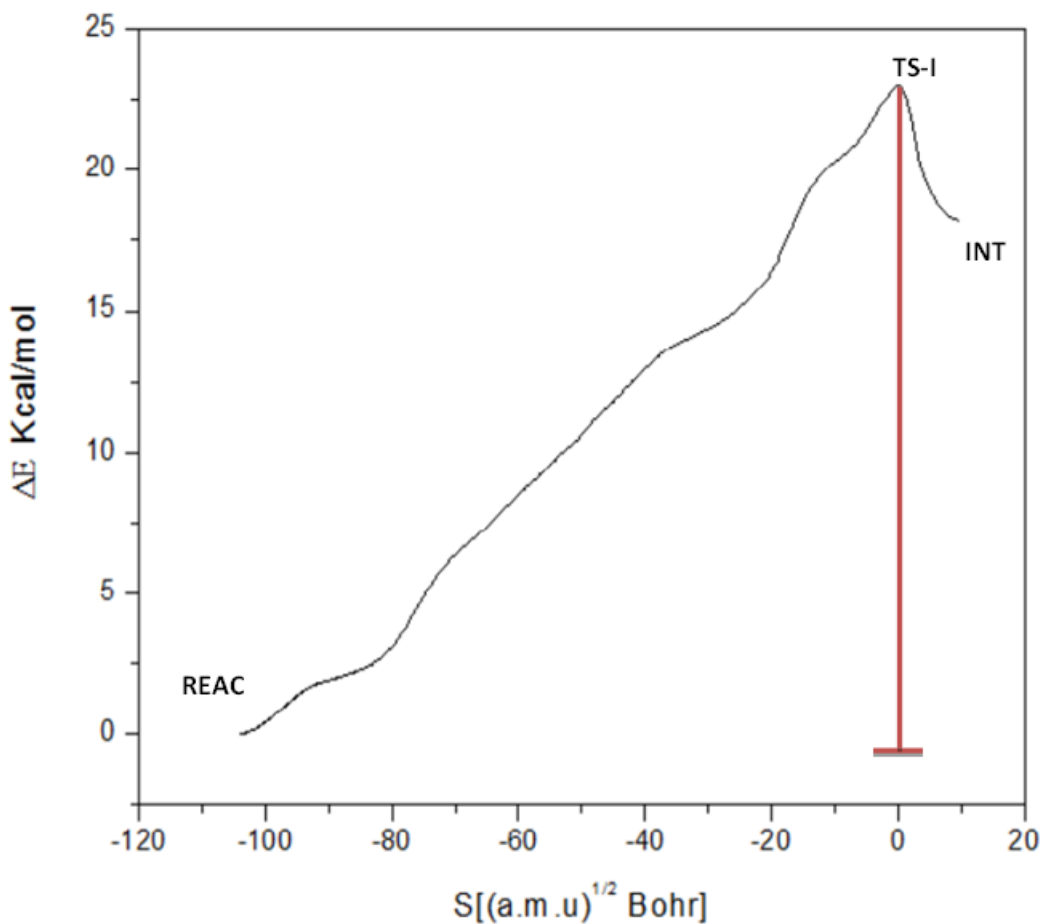


Figura 24. Perfil energético da coordenada de reação para a etapa de formação do intermediário fosforano.

As cargas atômicas dos átomos foram avaliadas ao longo da primeira etapa da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅, utilizando a abordagem CHELPG, no nível B3LYP/6-31++G(d, p)/EFP de teoria. Durante a clivagem da ligação P-OC₂H₅, a carga positiva no átomo de fósforo varia de 1,3e (reagente) a 1,6e (estado de transição) e, finalmente, a 1,7e (intermediário). A carga de oxigênio presente no grupo etóxido varia de -0,88e (reagente) para -0,95e no estado de transição chegando a -1,02e (intermediário). Enquanto a carga do oxigênio do grupo de saída diminui modestamente com a coordenada de reação, no nucleófilo observa-se um efeito contrário, onde a carga do oxigênio presente na hidroxila muda de -1,4e (reagente) para -1,2 no estado de transição e finalmente a -1,1e (intermediário).

O aumento no comprimento de ligação P-OC₂H₅ de 0,068Å no estado de transição em relação ao reagente, corresponde a um alongamento de 4% na ligação. Já o aumento na distância de ligação do átomo de fósforo ao nucleófilo (P-OH) no estado de transição em relação ao intermediário é maior, assumindo um valor de 0,584Å. Este valor corresponde há um aumento de

31% quando comparado com os 1,861Å do intermediário. Portanto, há aumento na valência do átomo de fósforo no TS-I em relação aos reagentes, já que a porcentagem de formação de ligação é comparavelmente maior que a quebra de ligação. Desta maneira, conclui-se que a primeira etapa da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do diéster é também um mecanismo de caráter associativo (A_N + D_N).

A energia livre de Gibbs foi calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/EFP para a etapa determinante da velocidade de reação em estudo utilizando a equação 4.1 pág 51. O resultado dessa equação mostrou que a energia livre de ativação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅, frente ao ataque do OH⁻ no átomo de fósforo para o diéster de fosfato monoaiônico é 33 kcal.mol⁻¹. Experimentalmente, a energia livre de ativação é estimada em 32 kcal [7].

4.3 - Mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅, para o éster de fosfato trissubstituído

Ao contrário dos ésteres de fosfato mono e dissubstituídos, aqui é possível determinar um possível estado de transição em fase gasosa, graças ao fato de se tratar de éster de fosfato de neutro. O estado de transição (TS-II) obtido para a fosforilação do triéster de fosfato possui uma estrutura do tipo bipirâmide trigonal distorcida (TBPD), onde as posições axiais são ocupadas pelos ligantes etóxido (-OC₂H₅) e hidroxila, os quais representam respectivamente o grupo de saída e o nucleófilo. Este estado foi caracterizado por uma frequência imaginária de 117,92i cm⁻¹ e está mostrado na Figura 25.

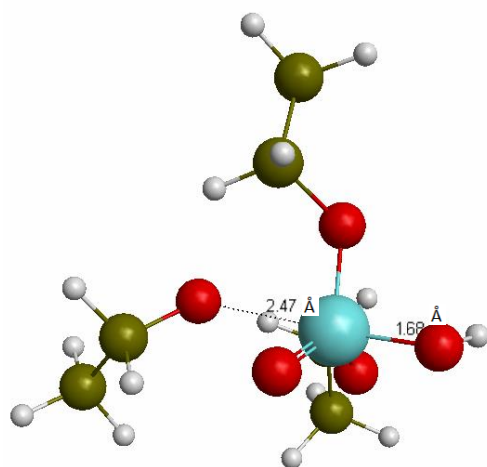


Figura 25. Estado de transição para a reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do trietil fosfato em fase gasosa obtido no nível B3LYP/6-31++G(d,p) de teoria.

A análise do deslocamento nuclear associado com essa frequência imaginária mostra um movimento concertado envolvendo a formação da ligação P-OH e quebra de uma ligação P-OC₂H₅. A distância dos grupos abandonador e do nucleófilo ao átomo de fósforo foi de 2,465Å e 1,680Å respectivamente. O plano equatorial da estrutura TBPD é formado por P(OC₂H₅)₂O, onde a distância de ligação P-OC₂H₅ é 1,635Å e entre P-O é 1,489Å. Os ângulos de ligação H₅C₂O-P-OC₂H₅ de 106 e entre O-P-OC₂H₅ é de 123 e 127.

Na Figura 26 é mostrado um gráfico da variação de energia total ao longo da coordenada de reação para a etapa de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do trietil fosfato em fase gasosa.

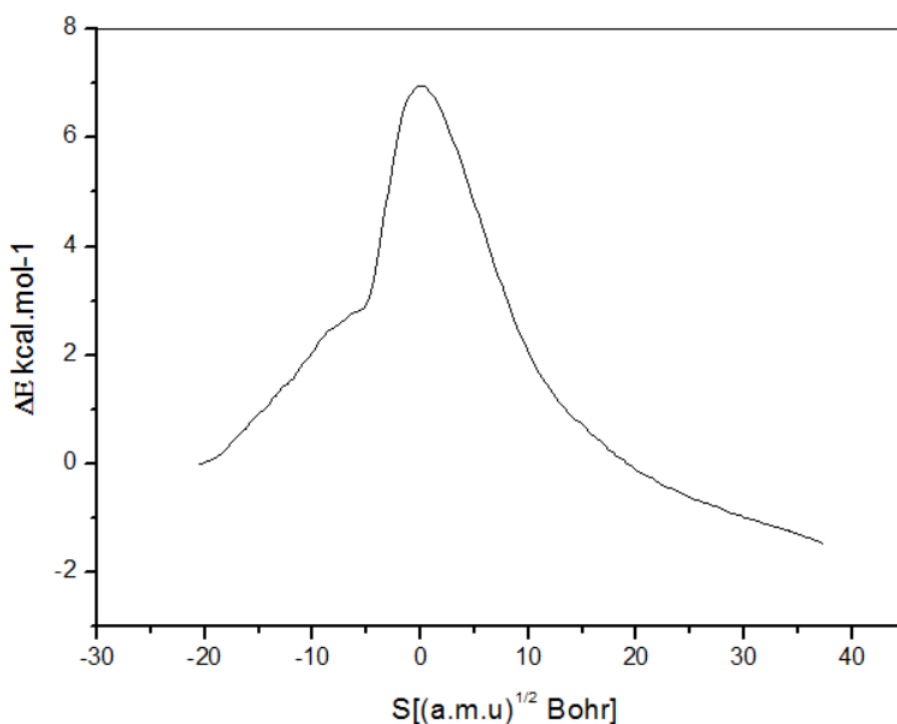


Figura 26. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a etapa de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do trietil fosfato em fase gasosa.

O cálculo de IRC (Figura 26), a partir de estado de transição encontrado mostrou os seguintes resultados: a distância inicial de ligação P-OH é de 1,725Å (S = 20,475), chegando a 1,680Å no estado de transição (S=0,00) e sofrendo um posterior encurtamento para 1,628Å no produto (PROD) (S = 37,447). Ao mesmo tempo a distância de ligação inicialmente a P-OC₂H₅ 1,837(S = 20,475), sofre um aumento chegando a 2,465Å (S = 0,00) no estado de transição e 4,218Å no produto (S = 37,447). A análise da coordenada de reação revelou a formação de um intermediário pentavalente (intermediário fosforano), consistente com um mecanismo associativo (A_N+D_N). Assim concluímos que o estado de transição encontrado conecta o

intermediário fosforano ao produto. A caracterização de um segundo estado de transição que conecte os reagentes ao intermediário fosforano não foi possível. Como pode ser mostrado na figura 27, a etapa de clivagem da ligação P-OC₂H₅ ocorre com uma barreira de ativação de 7 kcal/mol em relação ao intermediário.

Seguindo o protocolo descrito no capítulo 3, o efeito do solvente foi incluído e obteve-se um novo estado de transição agora com fragmentos EFP. O estado de transição (TS-II) obtido para a fosforilação do triéster de fosfato possui uma estrutura do tipo bipirâmide trigonal distorcida (TBPD), onde as posições axiais são ocupadas pelos ligantes etóxido(OR) e hidroxila, os quais representam respectivamente o grupo de saída e o nucleófilo. Este estado foi caracterizado por uma frequência imaginária de 99,76 cm⁻¹ e está mostrado com as moléculas de EFP na Figura 27.

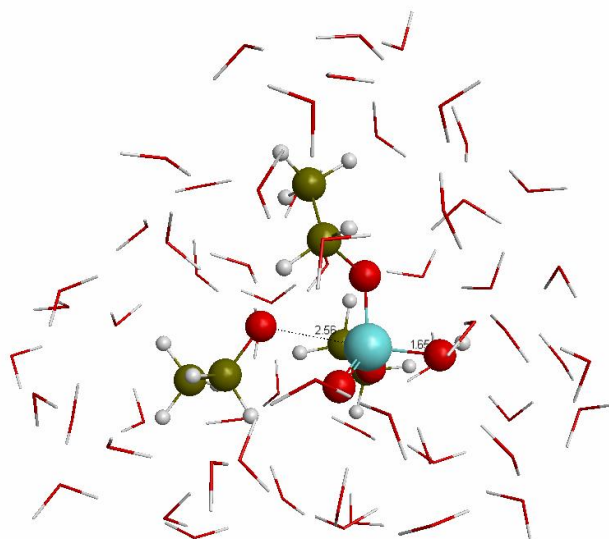


Figura 27. Estado de transição para a reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do trietil fosfato obtido no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/EFP de teoria.

A análise estrutural do estado de transição mostrado na figura 27 revela que a distância dos grupos abandonador e do nucleófilo ao átomo de fósforo foi de 2,561Å e 1,647Å respectivamente. O plano equatorial da estrutura TBPD é formado por P(OC₂H₅)₂O, onde a distância de ligação P-OC₂H₅ é em média 1,616Å e entre P-O é 1,501Å. Os ângulos de ligação H₅C₂O-P-OC₂H₅ de 110° e entre O-P-OC₂H₅ é em média 121,5°.

Partindo da estrutura otimizada do estado de transição na presença das moléculas de EFP, foi realizados cálculos de coordenada intrínseca de reação utilizado um passo de 0,3(a.m.u.)^{1/2}

Bohr para variar a coordenada de reação. As estruturas do reagente, e produtos são mostradas na Figura 28.

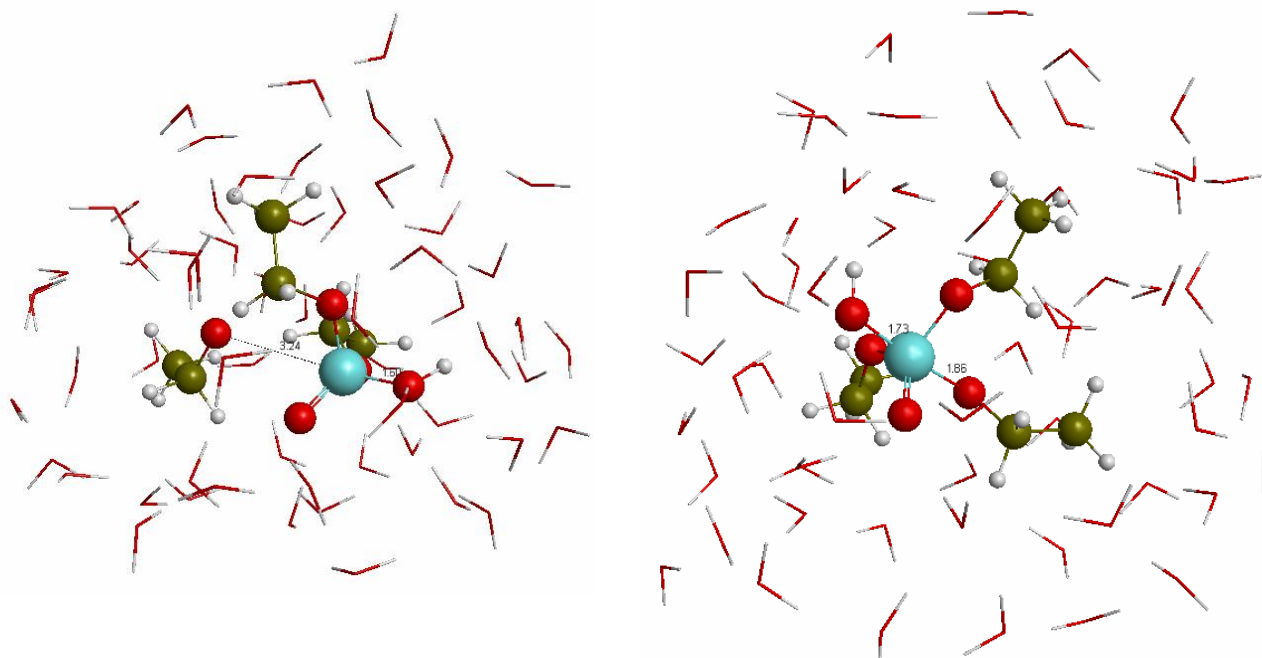


Figura 28. Pontos estacionários obtidos ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do trietil de fosfato, onde o grupo OH⁻ é o nucleófilo. (a) Reagentes, (b) intermediário.

O cálculo de IRC, a partir de estado de transição encontrado mostrou as seguintes características: a distância inicial de ligação P-OH é de 1,732Å ($S = 34,765$), chegando a 1,647Å no estado de transição ($S=0,00$) e sofrendo um posterior encurtamento para 1,600Å no produto (PROD) ($S = 8,302$). Ao mesmo tempo a distância de ligação inicialmente a P-OC₂H₅ 1,794Å ($S = 34,765$), sofre um aumento chegando a 2,561Å ($S = 0,00$) no estado de transição e 3,244Å no produto ($S = 8,302$). A variação de energia é mostrada obtida na etapa de clivagem da ligação P-OC₂H₅ é mostrado na figura 28. A análise da coordenada de reação revelou a formação de um intermediário pentavalente (intermediário fosforano), consistente com um mecanismo associativo (A_N+D_N). Assim concluímos que o estado de transição encontrado conecta o intermediário fosforano ao produto. A caracterização de um segundo estado de transição que conecte os reagentes ao intermediário fosforano não foi possível.

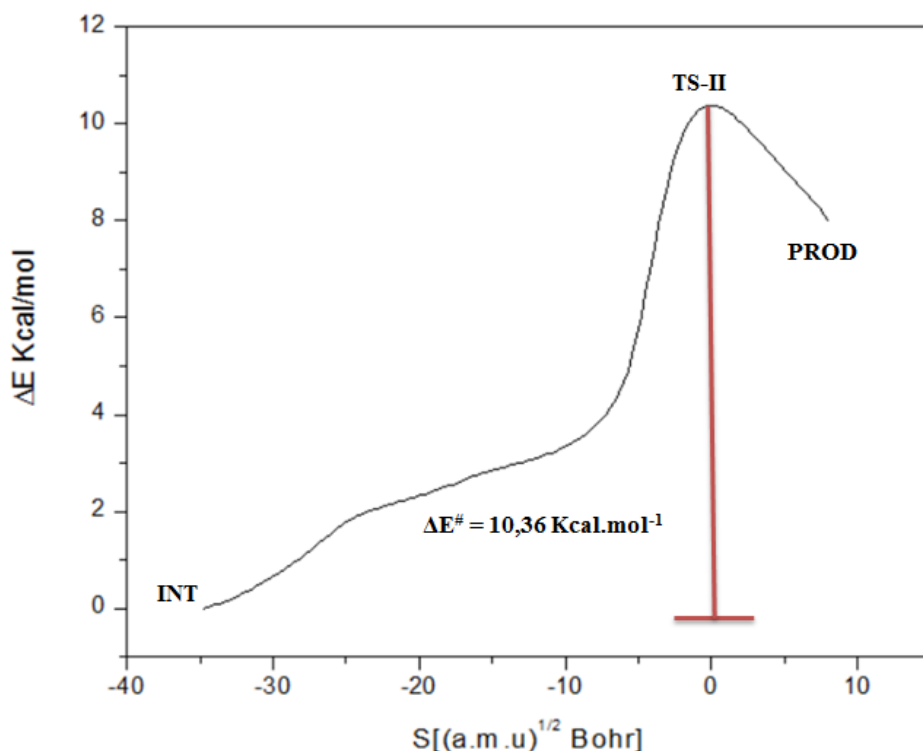


Figura 29. Energia relativa calculada ao longo da coordenada de reação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ triéster de fosfato.

A Figura 29 mostra que a energia de ativação para a etapa de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do trietil fosfato frente ao ataque do OH⁻ é 10 kcal. Durante essa etapa, a carga positiva no átomo de fósforo varia de 1,8e (intermediário) a 1,7e (estado de transição) e, finalmente, a 1,5e (produto). A carga de oxigênio presente no grupo etóxido varia de -0,81e (intermediário) para -1,0e no estado de transição chegando a -1,1e (produto). Enquanto a carga do oxigênio do grupo de saída diminui modestamente com a coordenada de reação, no nucleófilo observa-se um efeito contrário, onde a carga do oxigênio presente na hidroxila muda de -1,1e (reagente) para -1,0e no estado de transição e finalmente a -1,1e (produto).

Os cálculos de IRC mostraram que tanto em fase gasosa, como em fase aquosa o mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do triéster de fosfato, é caráter associativo envolvendo um intermediário fosforano. A distância de ligação do nucleófilo e o grupo de saída em ao átomo de fósforo no estado de transição em fase gasosa variaram 0,033Å e 0,096Å respectivamente em relação ao estado líquido devido aos efeitos de solvente. Contudo, tais efeitos são menos pronunciados no que se refere às energias de ativação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ do triéster de fosfato em relação ao mono e ao diéster. Isso se deve ao fato de estarmos utilizando um solvente prótico, o qual solvata em maior extensão o nucleófilo por este possuir

uma carga negativa, tornando-o menos disponível para a reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅. Como resultado, observamos que em fase gasosa a energia de ativação da reação diminui 3 kcal/mol em relação a fase aquosa.

Neste capítulo foram apresentados os possíveis mecanismos de clivagem da ligação P-OC₂H₅ em ésteres de fosfatos com diferentes níveis de substituição. A reação foi estudada em solução considerando as moléculas de água com fragmentos de potencial. Os parâmetros energéticos listados na **Tabela 2** mostram que a clivagem da ligação P-OC₂H₅, ocorre com menor energia no triéster de fosfato. Isto pode ser explicado, pelo fato de tanto o diéster como o monoéster serem carregados negativamente, que resulta em uma repulsão de carga para o ataque de um nucleófilo, contribuindo para elevar a barreira energética da clivagem da ligação P-OC₂H₅. A **Tabela 2** mostra também que no caso do diéster de fosfato monoânion, a energia de ativação da reação inversa, isto é, a conversão do intermediário em reagente é de 5 kcal/mol. Esse resultado revela que possivelmente o intermediário não se forme, ou seu tempo de meia-vida no meio reacional é muito curto, quando comparado com as outras estruturas de reação. Assim, é provável que o mecanismo de reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅ no diéster de fosfato monoânion é concertado de caráter associativo.

Tabela 2. Energia eletrônica, ΔE , calculadas no nível B3LYP/6-31++G(d,p) de teoria para a clivagem da ligação P-OC₂H₅, promovida pelo OH⁻.

Éster de fosfato	Reagente	TS-I	INT	TS-II	Produto
Monoéster	0,0	31,0	—	—	18,21
Diéster	0,0	23,0	18,0	31	16,0
Triéster	—	—	0,0	10,36	8,0

Valores em kcal.mol⁻¹.

Os resultados apresentados neste capítulo mostraram também que o solvente desempenha um papel crucial na estabilidade das espécies presentes ao longo da coordenada da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅. Este fato foi evidenciado pela dissociação espontânea dos ligantes envolvidos diretamente na reação, nas espécies monoânionicas e diânionicas. Os resultados mostraram também que a inclusão do solvente de forma explícita, descreve de forma satisfatória as interações soluto-solvente e solvente-solvente, evidenciado pela boa concordância entre os dados obtidos teoricamente e os dados experimentais.

Sumarizando, neste capítulo foi mostrado que o monoéster de fosfato diânionico, reage via um mecanismo concertado de natureza dissociativa, enquanto que os ésteres mais substituídos reagem em mais de uma etapa via um mecanismo de natureza associativa. Uma possível explicação, para essa observação é que os oxigênios carregados negativamente doam densidade eletrônica para o átomo de fósforo, tornando o menos eletrofílico.

4.4 Referencias Bibliográficas

- [1] C. Lad, N. H. Williams, R. Wolfenden, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003, 100 (10), 5607-5610.
- [2] J. Tomasi, M. Persico, Chem. ReV. 1994, 94, 2027.
- [3] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Chem. ReV. 2005, 105, 2999
- [4] J. C. S. Da Silva, W. R. Rocha . J. Comput. Chem. 2011, 32(16), 3383.
- [5] D.E. C. Ferreira, et. al. J. Chem. Phys. B, 2009, 113, 14831.
- [6] M.Aguilar, W. R. Rocha. J. Chem. Phys. B, 2011, 115, 2030.
- [7] F. H. Westheimer, *Science*, 1987,235, 1173.
- [8] G. K. Schroeder, et al. P.Natl.Acad.Sci.USA, 2006,103, 4052.

Capítulo 5 - Natureza da ligação P-OH

Com o objetivo de mapear a natureza da interação P-OH ao longo da coordenada de reação, foram realizados cálculos de carga e densidade eletrônica (função de onda) a cada cinco pontos do IRC entre os reagentes e o estado de transição. De acordo com a teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM), a existência de uma ligação química entre um par de átomos é condicionada a existência de um ponto crítico de ligação (BCP) entre eles e de um vetor gradiente denominado caminho de ligação, o qual tem origem no ponto crítico de ligação e término nos núcleos envolvidos na ligação química [1]. No formalismo da QTAIM, uma vez caracterizado um ponto crítico de ligação, a topologia da densidade eletrônica $\rho(r)$ no BCP é descrita é por uma expressão de natureza local (ver equação 5.1) baseada no teorema do virial.

$$\nabla^2\rho(r)=[2G(r)+V(r)](4m/\hbar^2) \quad \text{Eq.(5.1)}$$

onde $\nabla^2\rho(r)$ é o laplaciano da densidade eletrônica, $G(r)$ é a densidade de energia cinética e $V(r)$ é a densidade de energia potencial.

O laplaciano de $\rho(r)$, no ponto crítico de ligação mede o quanto que a densidade eletrônica está localmente concentrada se $\nabla^2\rho(r)>0$ (associado com as interações de camada fechada, como ligações iônicas, ligações de hidrogênio, e interações de van der Waals, etc), ou o quanto que a densidade eletrônica está localmente espalhada se $\nabla^2\rho(r)<0$ (associado com interações compartilhadas, como ligações dativa ou essencialmente covalentes). Baseado nesses resultados, a QTAIM tem se mostrado uma valiosa ferramenta no entendimento da natureza da ligação química em diferentes sistemas moleculares [2-5].

Uma vez que os resultados estruturais e energéticos obtidos durante o estudo das reações de ataque do nucleofílo HO^- ao monoéster e ao diéster de fosfato mostram que os mecanismos de reação são de naturezas diferentes, decidimos utilizar a QTAIM para mapear as mudanças das propriedades locais ($\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$, $G(r)$, $V(r)$ e $H(r)$), calculadas no ponto crítico da ligação P-OH ao longo da coordenada de reação e, avaliar o comportamento dessas propriedades para as reações envolvendo o monoéster e o diéster de fosfato. A mesma análise não foi realizada para o éster de fosfato trissubstituído, porque até a conclusão desta dissertação não foi determinado a coordenada de reação que conecta os reagentes a espécie pentacordenada. Os resultados obtidos desse estudo estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Propriedades locais calculadas nos pontos críticos de ligação encontrados para a ligação P-OH ao longo da coordenada de reação de ataque do HO⁻ ao átomo de fósforo do monoéster e do diéster de fosfato.

<i>Monoéster de Fosfato</i>					
$d(\text{HO}\cdots\text{P})$ (Å)	$\rho(r)\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$\nabla^2\rho(r)\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$G(r)$ $\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$V(r)$ $\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$H(r)$ $\times 10^{-3}\text{u.a.}$
3,07	1,07	3,43	0,76	-0,66	0,99
2,93	1,33	4,13	0,93	-0,82	1,0
2,78	1,73	5,01	1,1	-1,1	0,89
2,63	2,35	6,04	1,5	-1,5	0,13
2,45	3,37	6,79	1,97	-2,2	-2,7
2,26	5,00	5,86	2,67	-3,9	-12
2,09	7,18	1,19	3,7	-7,2	-35
<i>Diéster de Fosfato</i>					
$d(\text{HO}\cdots\text{P})$ (Å)	$\rho(r)\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$\nabla^2\rho(r)\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$G(r)$ $\times 10^{-2}\text{u.a.}$	$V(r)$ $\times 10^{-3}\text{u.a.}$	$H(r)$ $\times 10^{-4}\text{u.a.}$
3,40	0,617	1,84	0,401	-3,42	5,91
3,26	0,782	2,30	0,506	-4,37	6,90
3,19	0,904	2,56	0,572	-5,03	6,86
3,11	1,04	2,86	0,647	-5,79	6,78
3,02	1,22	3,25	0,746	-6,81	6,52
2,92	1,49	3,75	0,883	-8,27	5,55
2,79	1,90	4,42	1,08	-106	2,26
2,63	2,59	5,20	1,39	-147	-8,75
2,48	3,48	5,59	1,75	-209	-34,7

Os resultados mostrados na tabela 3 mostram que para ambos os casos (monoetil e dietil) o laplaciano da densidade eletrônica na região de interação do oxigênio do grupo HO⁻ com a unidade de fosfato é sempre positivo. O conjunto desses resultados indica que a formação da ligação P⁻⁻⁻OH é governada principalmente por contribuições eletrostáticas. Um valor positivo do $\nabla^2\rho(r)$ no BCP também indica que a região de maior concentração de cargas é próxima aos

núcleos envolvidos na ligação, assim os resultados obtidos indicam que o átomo de fósforo não expande o seu octeto durante a coordenada de reação para formar a ligação química P-OH. Esse resultado se mostra em acordo com a proposta de Reed e Scheleyer [6] de que compostos hipervalentes de fósforo e enxofre não expandem sua camada de valência para permitir a ocupação de orbitais *d*, devido ao fato da considerável energia necessária para promover elétrons dos orbitais *p* para os orbitais *d*. Além disso, os orbitais *d* são razoavelmente difusos o que dificulta uma sobreposição efetiva dos orbitais *d* do átomo de fósforo com os orbitais híbridos sp^3 do nucleófilo, no presente caso o HO^- . No entanto, tem sido discutido na literatura que em elevados estados de oxidação ocorre uma contração dos orbitais *d* permitindo uma melhor sobreposição com os orbitais de simetrias apropriadas do ligante em modelo similar ao observado em compostos de coordenação envolvendo metais de transição.

Os dados da Tabela 3 também mostram que a densidade de carga na região de interação aumenta ligeiramente à medida que a distância de ligação $d(\text{P}---\text{OH})$ diminui. Esse resultado fornece indícios de que à medida que os átomos envolvidos na ligação se aproximam ocorre uma pequena transferência de carga entre os grupos HO^- e a unidade fosfato. Para confirmar essa transferência de carga, foram realizados cálculos das cargas atômicas parciais ao longo da coordenada de reação. Na Figura 30, estão apresentados os resultados obtidos para a reação envolvendo o monoetil.

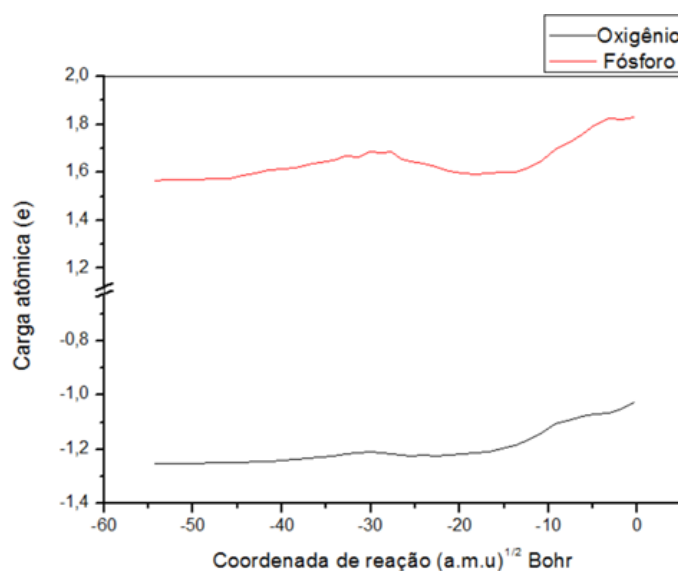


Figura 30. Transferência de carga do átomo de oxigênio nucleofílico (grupo OH^-) para o átomo de fósforo.

Como pode ser visto da Figura 30, a carga parcial sobre o átomo de fósforo diminui ao longo da coordenada de reação, enquanto que a carga sobre o oxigênio do nucleófilo aumenta. Com base na magnitude dos valores calculados é possível afirmar que a transferência de carga entre os grupos reativos é consideravelmente baixa, em acordo com o observado a partir do cálculo da densidade eletrônica no BCP realizado utilizando a QTAIM.

Os resultados da Tabela 3 também mostram que ao inserir um novo grupo etila ao éster de fosfato, ocorre uma diminuição da densidade de carga no ponto crítico de ligação da ligação P---OH em comparação ao monoetil. Então, uma vez que o laplaciano da densidade de carga continua positivo para o caso do dietil e a densidade na região do BCP é menor do que o observado para o monoéster de fosfato é possível afirmar que ligação P-OH para o dietil possui um caráter ainda mais eletrostático do que para o monoéster de fosfato, embora as variações dos valores de $\rho(r)$ calculados para ambos os casos sejam consideravelmente pequenas.

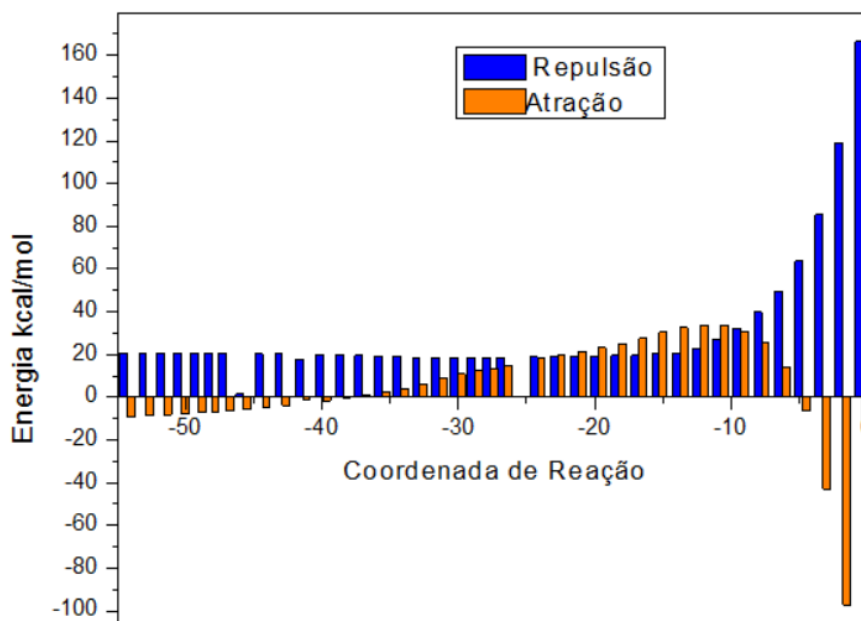
Com o intuito de buscar mais detalhes acerca de como a natureza química das interações entre o HO⁻ e o monoéster e diéster de fosfatos influencia o tipo de mecanismo pelo qual as reações ocorrem, foi feita uma análise de decomposição da energia de interação utilizando a abordagem proposta por Su e Li [6]. Como descrito seção 2.6 do capítulo 2 dessa dissertação.

De acordo com o modelo de Su e Li, a energia total de interação entre dois fragmentos é decomposta em 5 cinco componentes: eletrostática (ΔE^{ele}), repulsão de curto alcance, denominada de repulsão de troca (ΔE^{ex}), que surge devido a sobreposição de duas distribuições eletrônicas de dois fragmentos envolvidos na interação, repulsão (ΔE^{rep}), polarização (ΔE^{pol}) e dispersão (ΔE^{disp}). Com base no significado físico de cada um dos componentes da energia total é possível agrupá-los em dois grupos: (i) um composto pelos termos atrativos e (ii) outro formado pelos termos repulsivos. Dessa forma é possível definir as contribuições atrativas e repulsivas da energia total de acordo com as equações (5.2) e (5.3).

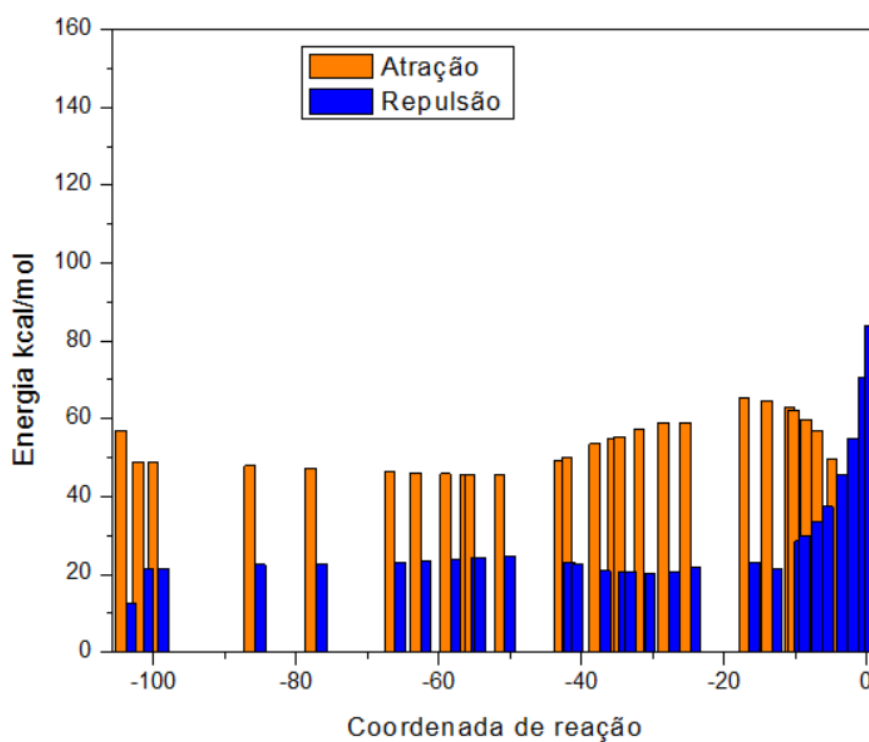
$$\Delta E_{atrac\tilde{a}o} = \Delta E^{ele} + \Delta E^{pol} + \Delta E^{disp} \quad \text{Eq.(5.2)}$$

$$\Delta E_{repuls\tilde{a}o} = \Delta E^{ex} + \Delta E^{rep} \quad \text{Eq.(5.3)}$$

Os resultados obtidos para a análise da decomposição da energia total referente à interação do grupo HO⁻ com o monoéster e com o diéster de fosfato estão apresentados nas Figura 31 (a) e 30 (b), respectivamente. Os cálculos EDA, foram realizados em estruturas selecionadas a cada cinco passos da coordenada de reação geradas a partir do cálculo de IRC .



(a)



(b)

Figura 31. Contribuições dos termos atrativos e repulsivos para a formação da ligação P-OH a partir do ataque do grupo HO⁻ ao monoéster (a) e ao diéster de fosfato (b).

Primeiramente, é interessante notar que próximo à formação do estado de transição, ($S=0$), ocorre uma mudança drástica nos valores dos termos atrativos e repulsivos da energia total. Analisando novamente os dados da Tabela 3 é possível observar que próximo à região de

formação da estrutura de transição a ligação P-OH começa a apresentar um pequeno grau de covalência, o qual é caracterizado por valores negativos da densidade de energia eletrônica $H(r)$. A densidade de energia eletrônica é uma grandeza definida como a soma das densidades de energia cinética e potencial. Esta grandeza foi definida de modo a eliminar o termo dominante da energia cinética advindo da formulação baseada no teorema do virial. $H(r)$ vem sendo sugerida como uma propriedade local mais apropriada para o estudo de interações intermoleculares fracas [10]. Desta forma, a mudança drástica das contribuições atrativas e repulsivas, próximo à estrutura do estado de transição, reflete o início da formação efetiva da ligação química P-OH.

Os resultados apresentados nas Figura 31 (a) e (b) mostram que a contribuição dos termos atrativos e repulsivos para a energia total é consideravelmente diferente para a reação envolvendo o monoéster e o diéster de fosfato. No caso do monoéster, cujos resultados obtidos neste trabalho indicaram que a reação ocorre através de um mecanismo dissociativo, é possível observar que os termos repulsivos são dominantes na formação do estado de transição. Por outro lado, no caso do diéster de fosfato, cujos resultados deste trabalho mostraram que a formação da ligação P-OH e a quebra da ligação P-OC₂H₅ ocorrem via um mecanismo associativo, os resultados da análise EDA mostram que a etapa de formação da ligação P-OH é dominada por termos atrativos majoritariamente de natureza eletrostática. É importante mencionar que para ambos os casos estudados foi observado que as contribuições de origem eletrostáticas representam a principal componente da energia total de interação, mostrando desta forma que, assim como o observado a partir da análise topológica da densidade eletrônica na região de formação da ligação P-OH, a formação da ligação P-OH tanto no monoéster quanto no diéster de fosfato é governada por interações de natureza eletrostática.

5.1 Referências Bibliográficas

- [1] R. F. Bader, *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, 1994.
- [2] S. M. Mejia, M. J. L. Mills, M. S. Shaik, F. Mondragon, P. L. A. Popelier, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 7821–7833, 2011.
- [3] U. A. Chaudry, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem. A*, **107**, 4578–4582, 2003.
- [4] J. C. S. Da Silva, W. B. De Almeida, W. R. Rocha, *Chem. Phys.* **365**, 85–93, 2009.
- [5] M. E. Alikhani, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 12602–12609, 2013.
- [6] A. E. Reed, P. V.J. Schleyer, *Am. Chem. Soc.*, **112**, 1434-1445, 2011.
- [7] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. Keiter, *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4th ed.; Harper Collins College Publishers: New York, 1993; pp 866-876
- [8] J. F.J. Boily, *Phys. Chem. A* **2002**, **106**, 4718- 4724
- [9] D. B. Chesnut, L. D. J. Quin, *Comput. Chem.* **25**, 734 – 738, 2004.
- [10] P. Su, H. Li, *J. Chem. Phys.* **131**, 014102, 2009.

Capítulo 6 – Conclusões e Perspectivas

Nesta dissertação foi investigado o mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅ em ésteres de fosfatos mono, di e trissubstituídos promovida pelo nucleófilo OH⁻, em fase gás e em seguida utilizando uma abordagem híbrida envolvendo mecânica quântica (QM) e potencial de fragmento efetivo (QM / EFP). Esta metodologia híbrida tem por objetivo incluir os efeitos do solvente sobre propriedades estruturais e energéticas de reação ao longo de toda a coordenada de reação.

Os ésteres modelos, os quais constituem o sistema quântico, foram tratados ao nível B3LYP/6-31++G (d,p). A ideia inicial, seria a caracterização inicial do estado de transição (TS) para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ do monoéster de fosfato diânion em fase gás, para incluir posteriormente o efeito do solvente utilizando o modelo contínuo de solvatação. Contudo, ao fazer tal tentativa foi observada uma dissociação espontânea dos ligantes envolvidos diretamente na reação destes ésteres. Isto indica que o solvente desempenha um papel crucial na estabilidade das espécies presentes ao longo da coordenada da reação de clivagem da ligação P-OC₂H₅.

Considerando o solvente, neste caso a água como fragmento de potencial, foi possível à determinação de um possível estado de transição e a partir deste os demais pontos estacionários envolvidos ao longo da coordenada de reação. Para o monoéster de fosfato, foi obtido um estado de transição com estrutura bipiramidal trigonal, onde foi observado que a porcentagem de clivagem da ligação P-OC₂H₅ é maior que a porcentagem de formação da ligação P-OH, caracterizando o estado de transição com “frouxo”. Desta forma, concluímos que o mecanismo é concertado, passando por um estado de transição pentavalente e de natureza dissociativa. A energia livre de ativação calculada para o monoéster é 32 kcal.mol⁻¹, apresentado um bom acordo com dados experimentais que é de 40 kcal/mol.

O mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅, no diéster de fosfato é de caráter associativo e passa por duas etapas, sendo a primeira onde ocorre a formação de um intermediário fosforano pentavalente. A energia livre de ativação calculada no nível B3LYP/6-31++G (d,p)/EFP foi de 22 kcal.mol⁻¹. A segunda etapa envolve a lenta clivagem da ligação P-OC₂H₅ e é também de natureza associativa. Esta é a etapa determinante da velocidade da reação e possui energia livre de ativação de 33 kcal.mol⁻¹. No trietil fosfato, o mecanismo de clivagem da ligação P-OC₂H₅ também se passa por um mecanismo de natureza associativa e em mais de uma etapa. A energia eletrônica de ativação para a clivagem da ligação P-OC₂H₅ foi de 7 kcal/mol em fase gasosa e 10,4 kcal/mol tomando como referência o intermediário da reação.

As análises topológicas das densidades eletrônicas, realizadas via AIM, na região de interação entre os fragmentos OH e o éster de fosfato, mostraram que a natureza da interação P—OH é de caráter eletrostático, indicando que o átomo de fósforo não expande seu orbital d, para formar a ligação. Foi mostrado também nessa dissertação que o éster de fosfato monosubstituído reage via um mecanismo concertado de natureza dissociativa enquanto o éster de fosfato disubstituído e trissubstituído reage via um mecanismo de natureza associativa. A análise de decomposição de energia mostrou que enquanto no monoéster a formação da ligação P-OH prevalece os termos repulsivos, no diéster prevalecem os termos atrativos para a formação da mesma ligação. Além disso, foi observado através dos cálculos de EDA que o termo dominante na interação P-OH é o eletrostático, confirmando mais uma vez que a formação da ligação P-OH tanto no monoéster quanto no diéster de fosfato é governada por interações de natureza eletrostática.

Em suma, essa dissertação abordou através de métodos teóricos a clivagem da ligação P-OC₂H₅ na ausência de catalisadores. As conclusões obtidas acima mostram que a metodologia utilizada neste trabalho possibilitou a proposição de vias para clivagem da ligação P-OC₂H₅ em ésteres de fosfatos com diferentes níveis de substituição em boa concordância com dados experimentais. Além disso, foi mostrado que o solvente é uma variável muito importante podendo induzir uma mudança sistemática no mecanismo da reação, pois, sendo um solvente prótico, ele auxilia na estabilização do estado de transição e intermediários formados, os quais consistem em espécies carregadas. Apesar de essas reações serem estudadas exaustivamente na literatura no contexto experimental, a determinação conclusiva dos mecanismos não catalisados é ainda uma questão em aberto, graças à grande estabilidade da ligação P-O, além da competição entre o átomo de fósforo e o carbono eletrofílico pelo nucleófilo. Outro fator, é que por essas reações serem muito lentas, o próprio recipiente pode se comportar como um catalisador alterando o mecanismo de reação, somado a isso, vem à dificuldade de se medir a energia de ativação a temperatura ambiente, sendo necessário em alguns realizar experimentos a altas temperaturas e estimar a energia em temperatura ambiente.

Assim a abordagem metodológica híbrida QM/EFP empregada nessa dissertação, tem se mostrado uma ferramenta valiosa na elucidação de mecanismo de reações em solução, comprovado pelo bom acordo dos resultados obtidos com o experimento.

Como mostrado, nessa dissertação o entendimento dos caminhos de reações que envolvem a clivagem da ligação P-O, é de fundamental importância para compreendermos como um dos mais robustos processos biológicos como a reprodução do DNA ocorre. Neste sentido, a continuação da parceria teórico/experimental, bem como o desenvolvimento de métodos

computacionais mais robustos (principalmente, métodos que descrevem com confiança efeito de solvente), tem se apresentado como um caminho para o entendimento profundo das reações de clivagem da ligação P-O na ausência de catalisador. Além disso, técnicas de dinâmica quântica podem auxiliar na determinação de intermediários, bem como, no tempo de vida de tais espécies no meio reacional.

Apêndice 1 – Demonstração alternativa do primeiro teorema de Hohenberg Kohn

Considera-se um Hamiltoniano H do estado fundamental do sistema contendo um potencial externo $v(r)$ com uma função de onda ψ . Logo da equação de Schrödinger:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad \text{Eq. 1}$$

$$(\hat{T} + \hat{U} + \hat{v})\psi = E\psi \quad \text{Eq. 2}$$

Supondo agora outro potencial externo $v'(r)$, diferente de $v(r)$, que origina um Hamiltoniano \hat{H}' , o qual dará origem à outra função de onda do estado fundamental ψ' . Admitindo por hipótese que $[n_0](r)$ seja igual para ambos potenciais, tem-se que:

$$E = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle < \langle \psi' | \hat{H} | \psi' \rangle \quad \text{Eq. 3}$$

$$E' = \langle \psi' | \hat{H}' | \psi' \rangle < \langle \psi | \hat{H}' | \psi \rangle \quad \text{Eq. 4}$$

Essas equações podem ser reescritas da forma:

$$E = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} + \hat{v} | \psi \rangle < \langle \psi' | \hat{T} + \hat{U} + \hat{v} | \psi' \rangle \quad \text{Eq. 5}$$

$$E' = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U}' + \hat{v} | \psi \rangle < \langle \psi' | \hat{T} + \hat{U}' + \hat{v} | \psi' \rangle \quad \text{Eq. 6}$$

Outra forma de escrever as equações acima é:

$$\langle \psi' | \hat{H} | \psi' \rangle = \langle \psi' | \hat{H}' | \psi' \rangle + \langle \psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \psi' \rangle \quad \text{Eq. 7}$$

Como: $\hat{H} - \hat{H}' = \hat{U} - \hat{U}'$

$$\langle \psi' | \hat{H} | \psi' \rangle = \langle \psi' | \hat{H}' | \psi' \rangle + \langle \psi' | \hat{U} - \hat{U}' | \psi' \rangle \quad \text{Eq. 8}$$

Portanto da equação 3:

$$\langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle < \langle \psi' | \hat{H}' | \psi' \rangle + \langle \psi' | \hat{U} - \hat{U}' | \psi' \rangle \quad \text{Eq. 9}$$

Sendo a densidade eletrônica dada por :

$$n_0(r) = N \int d^3 r_1 \int d^3 r_2 \dots \int d^3 r_N \psi^*(r_1, \dots, r_N) \psi(r_1, \dots, r_N) \quad \text{Eq. 10}$$

E a energia potencial dada por:

$$\hat{U} = \sum_{i=1}^N \vartheta(r_i) \quad \text{Eq. 11}$$

Com isso, tem-se que:

$$\langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \psi | \vartheta(r_i) | \psi \rangle = \sum_{i=1}^N N \int d^3 r_1 \int d^3 r_N \dots \int d^3 r_N \psi^*(r_1, \dots, r_N) \psi(r_1, \dots, r_N) \quad \text{Eq. 12}$$

Sendo $\vartheta(r_i) = \int d^3 r \sigma(r - r_i) \vartheta(r)$ da equação 2.13:

$$\langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle = \sum_{i=1}^N \int d^3 r_1 \int d^3 r_N \dots \int d^3 r \sigma(r - r_i) \vartheta(r) \psi^*(r_1, \dots, r_N) \psi(r_1, \dots, r_N) = \sum_{i=1}^N \int d^3 r \int d^3 r_1 \dots \int d^3 r_i \sigma(r - r_i) \vartheta(r) \dots \int d^3 r_n \psi^* \psi \quad \text{Eq. 13}$$

Como a matriz densidade é dada por:

$$n(r) = \left\langle \psi \left| \sum_{i=1}^N \sigma(r - r_i) \right| \psi \right\rangle \quad \text{Eq. 14}$$

Portanto:

$$\langle \psi | \hat{U} | \psi \rangle = \int n(r) \vartheta(r) d^3 r \quad \text{Eq. 15}$$

Com isso:

$$\langle \psi' | \hat{U} - \hat{U}' | \psi' \rangle = \int n(r) [\vartheta(r) - \vartheta'(r)] d^3 r \quad \text{Eq. 16}$$

Analogamente para a equação 4:

$$\langle \psi | \hat{H}' | \psi \rangle = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{H}' - \hat{H} | \psi \rangle = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{U}' - \hat{U} | \psi \rangle \quad \text{Eq. 17}$$

Sendo:

$$\text{Eq. 18}$$

$$\langle \psi | \hat{U}' - \hat{U} | \psi \rangle = \int n(r) [\vartheta'(r) - \vartheta(r)] n(r) d^3r$$

Logo:

$$E < E' + \int [\vartheta(r) - \vartheta'(r)] n(r) d^3r \quad \text{Eq. 20}$$

$$E' < E + \int [\vartheta'(r) - \vartheta(r)] n(r) d^3r \quad \text{Eq. 21}$$

Somando a equação 40 com a equação 21:

$$E + E' < E' + E \quad \text{Eq. 22}$$

A desigualdade 22 é falsa. Portanto, não pode haver dois diferentes $\vartheta(r)$ que retorne a mesma densidade eletrônica no estado fundamental. Assim, a densidade eletrônica determina o número de elétrons, o potencial $\vartheta(r)$ e com isso, todas as propriedades do estado fundamental. Pode-se concluir também que se duas funções de onda do estado fundamental dão origem a uma mesma densidade eletrônica, obrigatoriamente as duas funções de onda serão iguais.

Referências Bibliográficas:

- [1] K.W., Capele, Brazilian Journal of Physics, 2006.
- [2] R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, 1989.