

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Química
Departamento de Físico-Química
Grupo de Química Teórica

**Novos Modelos para Cálculo de Energia Livre de Solvatação em
Simulações de Dinâmica Molecular**

Paulo Fernando Bruno Gonçalves

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de
Doutor em Química

O trabalho descrito na presente tese foi realizado entre março/1999 e fevereiro/2003, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do professor Dr. Hubert Stassen, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que aparecerão no texto.

Paulo Fernando Bruno Gonçalves

Dr. Hubert Stassen

Índice:

1. Introdução:	9
1.1. Aspectos Históricos	9
1.2. Descrição do Efeito do Solvente	10
1.3. Modelos de Contínuo (Implícitos)	14
1.4. Modelos Clássicos (Explícitos)	17
1.5. Formulação Básica da Energia Livre de Solvatação	19
2. Objetivo	23
3. Teoria	24
3.1. Elementos da Energia Livre de Solvatação	24
3.2. Cavidade do Solutu	24
3.2.1. Geração Poliédrica	25
3.2.2. Geração por Malhas (Voronoi-Delaunay)	28
3.3. Termo Eletrostático	37
3.4. Termo de Cavitação	40
3.5. Termo de Interação de Curta Distância	41
4. Metodologia	42
4.1. Estratégia	42
4.2. Características do Programa de Dinâmica Molecular	43
4.3. Desenvolvimento	46
5. Resultados	52
5.1. Cavidade Padrão (Geração Poliédrica)	54
5.2. Solvatação em n-Octanol	66
5.3. Cavidade de Voronoi-Delaunay	70
5.3.1. Solvatação Aquosa	73
5.3.2. Solvatação Não-Aquosa (Constante Dielétrica Baixa)	78
5.3.3. Solvatação Não-Aquosa (Constante Dielétrica Alta)	87
5.3.4. Solvatação em n-Octanol	92
5.3.5. Comentários	96
5.3.6. Aplicação em Farmacologia	98
6. Conclusão	102
7. Apêndices	104
7.1. Apêndice 1 Formulação do Termo Eletrostático	104
7.2. Apêndice 2 Elementos da <i>Scaled Particle Theory</i> (SPT)	108
7.3. Apêndice 3 Tópicos de Geometria Computacional	112
7.4. Apêndice 4 <i>Call-Tree</i>	116
8. Referências	118

Índice de Tabelas:

Tabela 1 Comparação entre campos de força TIPxP e SPC/E em simulação utilizando água como solvente e metanol como soluto	52
Tabela 2 Constantes Dielétricas dos solventes utilizados	53
Tabela 3 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Água.....	55
Tabela 4 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: DMSO.....	57
Tabela 5 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: THF.....	58
Tabela 6 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Clorofórmio	59
Tabela 7 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Tetracloro de Carbono	61
Tabela 8 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Dissulfeto de Carbono	63
Tabela 9 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Acetonitrila	64
Tabela 10 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Benzeno	65
Tabela 11 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Octanol.....	67
Tabela 12 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Água.....	77
Tabela 13 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: THF	79
Tabela 14 Resultados dos cálculos de energia livre de solvatação de solutos neutros em THF utilizando o método SM5.42R nos níveis AM1 e PM3.....	80
Tabela 15 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Benzeno.....	81
Tabela 16 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Tetracloro de Carbono	83
Tabela 17 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Clorofórmio.....	85
Tabela 18 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Dissulfeto de Carbono.....	86
Tabela 19 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Acetonitrila	88
Tabela 20 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Metanol	89
Tabela 21 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: DMSO	91
Tabela 22 Resultados dos cálculos de energia livre de solvatação de solutos neutros em DMSO utilizando o método SM5.42R nos níveis AM1 e PM3.....	91
Tabela 23 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Octanol	93
Tabela 24 Coeficientes de Partição água/octanol e pKa dos solutos em água.....	100

Índice de Figuras:

Figura 1 Descrição esquemática do processo de solvatação	20
Figura 2 Definições dos Tipos de Cavidades	25
Figura 3 Função de Distribuição Radial para Metanol em Água	26
Figura 4 Esquema de Intersecção de Esferas	27
Figura 5 Cavidade obtida por geração poliédrica para a cumarina-153 em água	28
Figura 6 Geração de Pontos-Amostra e Filtragem	30
Figura 7 Poliedro de Voronoi sobre THF	31
Figura 8 Molécula Exemplo	32
Figura 9 Alfa-Shape Correspondente	32
Figura 10 Alfa Shape de uma molécula complexa	32
Figura 11 Filtragem de Pontos com Plano de Intersecção	33
Figura 12 Diagrama de Voronoi	34
Figura 13 União do Diagrama de Voronoi e Triangulação de Delaunay	34
Figura 14 Cavidade Voronoi-Delaunay sobre molécula de Taxol em água	35
Figura 15 Comparação de cavidades construídas por geração poliédrica e por Voronoi-Delaunay para THF solvatado em água	36
Figura 16 Esquema de Integração do <i>Leapfrog</i>	44
Figura 17 Flutuação do Volume da Cavidade	47
Figura 18 Flutuação da Energia Potencial	48
Figura 19 Flutuação da Temperatura	48
Figura 20 Flutuação no Termo de Curta Distância	49
Figura 21 Flutuação no Termo de Cavitação	50
Figura 22 Flutuação no Termo Eletrostático	50
Figura 23 Flutuação na Energia Livre de Solvatação	51
Figura 24 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para a Água	56
Figura 25 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CHCl_3	60
Figura 26 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CCl_4	62
Figura 27 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CS_2	63
Figura 28 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o Benzeno	66
Figura 29 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o n-Octanol	67
Figura 30 Flutuação do Volume da Cavidade (Voronoi-Delaunay)	71
Figura 31 Flutuação do Termo de Cavitação (Voronoi-Delaunay)	71
Figura 32 Flutuação da Temperatura (Voronoi-Delaunay)	72
Figura 33 Flutuação da Energia Livre de Solvatação (Voronoi-Delaunay)	73
Figura 34 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para a Água	77
Figura 35 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o Benzeno	82
Figura 36 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CCl_4	84
Figura 37 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o Clorofórmio	86
Figura 38 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CS_2	87
Figura 39 Função de Distribuição Radial para Octanol-Octanol	94
Figura 40 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o n-Octanol	95
Figura 41 Caixa Cúbica contendo 256 moléculas de n-octanol e a respectiva superfície de Van der Waals de cada molécula	95
Figura 42 Correlação entre ΔG_{EI} e ΔG_{Solv} para pares Soluto-Água	97

Figura 43 Correlação entre ΔG_{EI} e ΔG_{Solv} para pares Solutos- CCl_4	97
Figura 44 Gráfico de Correlação $\text{LogP}_{(Calculado)}$ versus $\text{LogP}_{(Experimental)}$	100
Figura 45 Moléculas utilizadas nos cálculos de LogP água/octanol: Amitriptilina, Anfetamina, Aspirina, Atenolol, Atropina, AZT, Captopril, Diazepam, Efedrina, Escopolamina, Fluoxetine, Haloperidol, Ibuprofeno, Metoprolol, Midazolam, Omeprazol, Propranolol, Serotonina, Sumatriptano e Clorpromazina.....	101
Figura 46 <i>Convex Hull</i>	112
Figura 47 Diagrama de Voronoi.....	113
Figura 48 Triangulação de Delaunay	114
Figura 49 <i>Alfa-Hull</i>	114
Figura 50 a) Diagrama de Voronoi b) Triangulação de Delaunay c) <i>Alfa-Shape</i>	115
Figura 51 <i>Call-tree</i> para simulação de moléculas rígidas usando <i>Leapfrog</i>	116
Figura 52 <i>Call-tree</i> para simulação de moléculas flexíveis usando <i>Double-time Step</i>	117

Abreviações:

ASC: *Apparent Surface Charge*
COM: *Center of Mass (centro de massa)*
C-SPT: *Claverie-Scaled Particle Theory*
FEP: *Free Energy Perturbation*
GEPOL: *Generation of Polyhedra*
MC: *Monte Carlo*
MD: *Molecular Dynamics*
MEP: *Molecular Electrostatic Potential*
MPI: *Message Passing Interface*
MM: *Molecular Mechanics*
PCM: *Polarizable Continuum Model*
SCRF: *Self-Consistent Reaction Field*
SPT: *Scaled Particle Theory*

Resumo

Combinando métodos computacionais da eletrostática e dinâmica molecular, este trabalho teve como objetivo descrever processos de solvatação em sistemas quimicamente importantes. Foram obtidas propriedades termodinâmicas necessárias para o entendimento do processo de solvatação. Estão descritos e testados modelos para descrever a interação soluto-solvente, possibilitando, assim, aprimorar a descrição físico-química dos processos de solvatação. Utilizaram-se programas desenvolvidos em nosso grupo e programas comerciais que permitem os cálculos de dinâmica molecular e química quântica. Uma nova abordagem para o cálculo de energia livre de solvatação foi desenvolvida proporcionando a obtenção acurada e eficiente dessa propriedade, dentro do enfoque da dinâmica molecular. Nessa nova abordagem, novas metodologias para a geração de cavidades moleculares foram propostas e avaliadas. As energias livres de solvatação obtidas estão em boa concordância com os valores experimentais.

Abstract

Using an approach to the calculation of the free energy of solvation from trajectories obtained by molecular dynamics simulation, we present results of low and high dielectric constant solvents. The free energy of solvation is computed as the sum of three contributions originated at the cavitation of the solvent by the solute, the solute-solvent non-polar (repulsion and dispersion) interactions and the electrostatic solvation of the solute. The electrostatic term is calculated based on the broadly known continuum electrostatic, the cavitation contribution from the excluded volume by the Claverie-Pierotti model and the Van der Waals term directly from the molecular dynamics simulation. We present results from polyhedral cavity generation and mesh cavity generation. Obtained free energies of solvation are generally in very good agreement with experimental data.

1. Introdução:

O presente trabalho apresenta o resultado de estudos sobre novas metodologias voltadas para a predição teórica da energia livre de solvatação em simulações computacionais. O documento organiza-se da seguinte forma: na seção número 1, apresenta-se uma introdução contendo aspectos históricos da obtenção teórica da propriedade de interesse e uma breve descrição do significado físico da mesma, bem como breves descrições dos modelos atualmente utilizados. Segue-se com a apresentação do objetivo deste trabalho na seção 2. Aspectos teóricos relacionados com a metodologia são apresentados na seção 3. De posse desse embasamento, segue-se, na seção 4, a descrição pormenorizada das metodologias desenvolvidas e empregadas durante a parte prática do desenvolvimento deste trabalho. Apresenta-se, a seguir, na seção 5, os resultados obtidos para os modelos empregados e a discussão desses, comparando-os com resultados experimentais quando disponíveis. Finaliza-se o documento na seção 6 com as conclusões baseadas na análise dos resultados obtidos. Como adendo, apresenta-se na seção de apêndices a dedução formal de termos empregados no cálculo da energia livre de solvatação.

1.1. Aspectos Históricos

A energia livre de solvatação tem um aspecto central no entendimento dos processos de solvatação, onde essa descreve a tendência à associação, bem como a espontaneidade do processo de solvatação. Pode-se concluir, portanto, que a capacidade de prever o valor dessa propriedade usando modelos da química teórica é de enorme importância. Grandes progressos foram obtidos nos últimos anos na tentativa de desenvolver modelos para obtenção dessa propriedade dentro da simulação de dinâmica molecular (MD) e Monte Carlo (MC)¹. Destaca-se, nessas categorias supracitadas, os métodos de Perturbação de Energia Livre (FEP: *Free Energy Perturbation*) e Integração Termodinâmica. Essas metodologias foram inicialmente desenvolvidos por Zwanzig², Kirkwood³, Valleau e Torrie⁴ e posteriormente usados por Postma *et al*⁵ no estudo de solvatação de gases nobres, além da contribuição de Warshel⁶ no estudo de transferência eletrônica e Tembe e McCammon,⁷ demonstrando a utilidade do modelo FEP. A possibilidade de obtenção da energia livre de solvatação utilizando métodos *ab initio* ou semiempíricos também foi explorada. Após o desenvolvimento inicial de Born²⁵, Kirkwood²⁷ e Onsager²⁸ na teoria do Campo de Reação, grandes contribuições foram feitas por Tapia e Goscinski⁸ e Huron e Claverie,^{9,10,11} nos anos 70, na

consolidação desses modelos. Com a possibilidade de utilização de potentes computadores nos anos 80, o desenvolvimento de algoritmos para utilização prática dos modelos desenvolvidos tornou-se evidente com os trabalhos de Tomasi³⁰, Constanciel¹², Rivail¹³, Truhlar³⁹ e Klamt³⁴. Cada um dos supracitados desenvolveu novos algoritmos, principalmente envolvidos no cálculo da contribuição eletrostática da energia livre de solvatação, que permitiam a obtenção da energia livre de solvatação de maneira simples durante um cálculo *ab initio* ou semiempírico. Modelos utilizando métodos semi-clássicos para cálculo de energia livre eletrostática acoplados à simulação de Monte Carlo foram também propostos.¹⁴

Portanto, é possível separar o desenvolvimento histórico dos modelos para cálculo de energia livre de solvatação em modelos aplicados à química quântica e em modelos aplicados à simulação clássica. Obviamente, pelo fato de a energia livre de solvatação ser uma propriedade global do sistema, simulações clássicas podem ser consideradas formalmente mais rigorosas no que diz respeito à obtenção de propriedades coletivas. Esse fato sempre foi motivo de debates quando eram apresentados resultados utilizando modelos de contínuo, visto que o solvente é simulado como um campo elétrico polarizável ao redor do soluto e descrito somente pela sua constante dielétrica, embora forneça resultados bastante razoáveis quando comparados aos resultados experimentais. É possível dizer também que, atualmente, a utilização das metodologias já desenvolvidas para estudo de sistemas de interesse químico tem sido altamente explorada, enquanto que o desenvolvimento de novas metodologias não. Exceção pode ser feita quando se trata de aprimoramentos nos modelos existentes periodicamente publicados.

Excelentes revisões das metodologias empregadas para cálculo de energia livre foram publicadas por Kollman^{15,16} e Jorgensen¹⁷.

1.2. Descrição do Efeito do Solvente

O solvente tem uma participação de grande importância na termodinâmica e cinética das reações químicas. O entendimento de qualquer processo em solução não pode ser entendido sem uma acurada descrição do efeito do solvente¹⁸.

De uma forma rigorosa, o solvente não pode ser considerado um contínuo macroscópico caracterizado somente por alguma de suas propriedades físicas como densidade, constante dielétrica, índice de refração, entre outras, mas como um sistema descontínuo que consiste de sistemas individuais (moléculas consideradas explicitamente) interagindo entre si.¹⁹ De acordo com

a extensão dessas interações, esse solvente pode ter uma estrutura intermolecular consideravelmente organizada (água), ou não (hidrocarbonetos).²⁰ Essas interações intermoleculares entre as espécies tornam uma solução um sistema complexo demais para ser tratado pela teoria cinética dos gases e desordenado o suficiente para ser tratado pela física do estado sólido. As interações intermoleculares aqui consideradas são aquelas que ocorrem entre sistemas de camada fechada (não se consideram aqui estados excitados ou sistemas eletricamente carregados). Essas interações podem ser separadas em duas categorias distintas.²⁰ A primeira compreende a indução direcional e forças de dispersão não específicas. As interações direcionais são as forças de dipolo-dipolo e dipolo induzido. Nessas, uma distribuição de cargas assimétrica numa molécula neutra caracteriza um momento de dipolo, que pode ou não ser induzido pela vizinhança da molécula considerada. A segunda categoria compreende ligações de hidrogênio e transferências de carga.

Importante também é considerar determinados efeitos presentes em sistemas onde a distribuição de cargas na molécula é razoavelmente simétrica, tornando essa fracamente solúvel em sistemas polares como a água, por exemplo. A dissolução de um sistema como esse em solventes polares é normalmente associada ao acréscimo da energia livre de Gibbs do sistema. Sabendo-se que esse processo de dissolução é normalmente exotérmico, pode-se inferir que a entropia do sistema deve diminuir. Isso pode ser interpretado como consequência do sistema altamente ordenado encontrado em solventes polares, o qual deve ser também ordenado mesmo quando uma molécula fracamente polar é dissolvida, isto é, ao redor de cada molécula de soluto apolar, forma-se um sistema estruturado altamente ordenado de moléculas polares interagindo entre si, de uma maneira mais pronunciada que no solvente puro, de forma análoga a uma micela.²¹ Deve-se considerar também nesses sistemas, a restrição dos graus de liberdade do sistema, conduzindo a uma diminuição de entropia. Esse processo pode ser chamado de interação solvofóbica. O mesmo reflete claramente a desvantagem termodinâmica do contato direto entre grupo solvofóbicos e solvofílicos. Dessa forma, pode-se concluir que sistemas cuja solução é desfavorável ($\Delta G \gg 0$) se devem ao fato de existir uma grande diminuição de entropia ($\Delta S \ll 0$) quando existe uma contribuição entálpica favorável ($\Delta H < 0$).

Cabe agora ressaltar que a grande maioria desses efeitos observados em uma solução se devem a interações ocorridas na primeira camada de solvatação e em menor grau, na segunda camada. A magnitude do efeito da energia livre associada com qualquer fenômeno de primeira camada pode,

numa primeira aproximação, ser considerada proporcional ao número de moléculas nessa camada. Esse pode ser definido como proporcional a um número inteiro de moléculas, número esse que pode ser definido pela integral sobre a função de distribuição radial (átomo-soluto)-(átomo-solvente) ou (átomo-soluto)-(centro de massa-solvente).²²

A energia livre relacionada com todos esses processos pode ser considerada como a soma de processos relacionados com a formação de uma cavidade no interior do solvente, a energia correspondente a orientar as moléculas de solvente ao redor do soluto, a interação correspondente a forças de longa distância (eletrostática) e interações específicas como a ligação de hidrogênio e transferência de carga. Sabe-se que essas contribuições não são diretamente mensuráveis e que somente a energia livre final do processo é experimentalmente acessível. Portanto, previsões teóricas da energia livre de solvatação devem partir de modelos que possam separar de uma forma artificial a energia livre em suas contribuições para que o resultado final seja acessível.

A criação de uma cavidade no solvente muda a energia de dispersão soluto-solvente e a estrutura local do solvente. Assim, esses dois termos se inter-relacionam e, por terem sinais contrários (a cavitação desestabiliza o sistema e a dispersão o estabiliza), parcialmente se cancelam. Portanto, idealmente, esses termos deveriam ser calculados de forma unida; porém, nenhuma proposta teórica para tanto foi apresentada até o presente momento.

Cavitação e dispersão são os mais importantes fenômenos de curta distância que aparecem na primeira camada de solvatação, exceção feita às ligações de hidrogênio e transferência de carga. Em um caso mais geral, podem-se considerar também efeitos de perturbação feitos pelo soluto sobre a estrutura do solvente. Esses efeitos não são completamente independentes e devem ser considerados. Modelos implícitos, por exemplo, podem utilizar termos largamente parametrizados semiempiricamente para introduzir esses efeitos na energia livre de solvatação. Obviamente, modelos em que as moléculas de solvente são tratadas explicitamente já incluem esses efeitos de uma forma direta, porém calculados separadamente.

A interação eletrostática do soluto com o solvente depende sensivelmente da distribuição de cargas do soluto e de sua polarizabilidade.²³ Essa última reflete a relaxação auto-consistente da distribuição de cargas do soluto e do solvente quando um na presença do outro. Em modelos de contínuo, a capacidade do solvente de polarizar é descrita unicamente pela sua constante dielétrica.

Deve-se considerar que energia livre de solvatação pode, de uma forma rigorosa, ser expressa como um somatório de contribuições e essas relacionadas com as interações presentes no

sistema soluto-solvente? De uma forma rigorosa não. A energia livre de solvatação é uma propriedade global do sistema e depende rigorosamente do espaço de fase disponível ao sistema. Portanto, a energia livre de solvatação pode ser separada em contribuições individuais na mesma medida em que se pode separar um sistema global em seus componentes independentes. Isso pode ser demonstrado para um sistema no *ensemble* NVT, no qual a função de partição canônica é:

$$Q = \frac{1}{h^{3N} N!} \iint e^{-\frac{H(p,q)}{k_B T}} dpdq \quad (1)$$

e a energia livre de Helmholtz A para um composto puro é:

$$A(N, V, T) = -kT \ln \left(h^{3N} N! \right)^{-1} \iint e^{-\frac{H(p,q)}{k_B T}} dpdq \quad (2)$$

onde N é o número de partículas no sistema, V é o volume, T é a temperatura, h é a constante de Planck, k_B é a constante de Boltzmann, H é o hamiltoniano do sistema definido em termos do conjunto de *momenta* $p=(p_1, p_2, \dots, p_N)$ e $q=(q_1, q_2, \dots, q_N)$ o conjunto de coordenadas. Vê-se claramente que a integral múltipla do fator de Boltzmann integrada sobre todos valores possíveis de coordenadas e *momenta* relaciona-se com todo espaço de fase acessível, mostrando a característica global da energia livre.

A utilização de modelos da química teórica pode ajudar no entendimento de processos de solvatação, mas, infelizmente, o grande número de moléculas de solvente presente em uma solução limita o cálculo das propriedades dessa solução no nível mecânico-quântico. Essa limitação se deve principalmente ao fato do elevado custo computacional quando essa metodologia for utilizada para descrever sistemas líquidos com grande número de graus de liberdade interna, além de problemas de convergência, limitações de memória e interações de longa distância. Por outro lado, a dinâmica molecular e a simulação de Monte Carlo, baseadas em modelos clássicos, possibilitam o estudo desses sistemas considerando um grande número de moléculas de solvente, porém, com a desvantagem de não poder descrever determinados processos como a excitação eletrônica ou formação de estados de transição.

Uma outra forma de estudar os processos de solvatação está na utilização da eletrostática clássica aplicada à química quântica, o que normalmente é chamado de “modelos de contínuo”.^{30,39} A aplicabilidade dos modelos de contínuo é, porém, restrita. Essa restrição se deve ao fato de esses modelos não considerarem os efeitos da primeira camada de solvatação, a chamada região cibotática. Deve-se ter em mente que as propriedades de moléculas individuais do solvente na

região cibotática diferem das propriedades *bulk* do solvente. Nessa região, incluem-se efeitos importantes como ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, relaxação da distribuição eletrônica diretamente relacionada com a proximidade de moléculas de solvente, entre outros, já citados anteriormente. Esses efeitos só são observados quando existem moléculas de solvente explicitamente colocadas na primeira camada de solvatação. Recentemente,²⁴ foi reconhecido o fato de que o enfoque da "supermolécula", isto é, inclusão explícita de moléculas de solvente formando a primeira camada de solvatação e sobre essa a criação de uma cavidade com posterior uso de campo de reação, torna-se uma opção necessária para a correta previsão de propriedades em solução. Esse enfoque também é chamado de "semicontínuo". Além disso, efeitos importantes de dispersão estão localizados na região cibotática e, não existindo uma metodologia explícita para calculá-los, procede-se com modelos parametrizados.

Apresenta-se agora uma breve descrição dos modelos disponíveis na atualidade que possibilitam a obtenção da energia livre de solvatação de sistemas quimicamente importantes. Descrevem-se as principais características e a aplicabilidade de modelos aplicados à química quântica, os chamados modelos implícitos, e modelos aplicados às simulações clássicas de dinâmica molecular e Monte Carlo.

1.3. Modelos de Contínuo (Implícitos)

Os modelos do Contínuo têm sua origem em considerações físicas simples. Basicamente, trata-se de uma simplificação do sistema, onde o solvente é representado como um contínuo polarizável (ou não) interagindo eletrostaticamente com o soluto. A expressão original de Born²⁵ e Bell²⁶ para a energia de interação clássica de um simples soluto M com um dielétrico contínuo foi formalmente expandida por Kirkwood²⁷ em 1934 para a descrição quântica do soluto M. Com a contribuição de Onsager²⁸, esses métodos constituíram as principais ferramentas interpretativas empregadas por químicos durante muitos anos. A simplicidade das expressões formais estimulou a aplicação desses métodos a vários efeitos de solvente (desvios solvatocrômicos em espectros vibracionais e eletrônicos, análise conformacional, reatividade, etc...). Um enfoque similar foi desenvolvido para soluções iônicas por Debye e Hückel²⁹.

O desenvolvimento de métodos utilizando modelos de contínuo proporcionou a solução de muitos problemas, mas também inseriu novos problemas na sua execução. Destaca-se como novo problema a definição do limite entre soluto e solvente (superfície da cavidade) e a maneira como essa será utilizada para descrever o potencial de interação soluto-solvente. Além desses, a definição de quais termos devem ser utilizados para compor a energia livre de solvatação e como esses serão calculados é de suma importância. A análise desses fatos acaba por mostrar a tendência de inserir moléculas de solvente de forma explícita dentro da cavidade do soluto para possibilitar interações específicas não existentes num modelo de contínuo.²⁴

Tradicionalmente, modelos de contínuo têm seu enfoque voltado para o cálculo da contribuição eletrostática da energia livre de solvatação. Nesses, o solvente é tratado como um contínuo dielétrico, isotrópico e homogêneo caracterizado pela constante dielétrica ϵ . Esse modelo foi inicialmente desenvolvido por Born²⁵, Onsager²⁸ e Kirkwood²⁷. Posteriormente, propuseram-se vários modelos baseados nas propostas desenvolvidas pelos autores supracitados. Basicamente, os modelos de contínuo têm as seguintes características em comum: 1) uma interface artificial separando uma região que contém o soluto da restante, caracterizada pela constante dielétrica do solvente, o qual é chamada de cavidade; 2) uma metodologia particular para cálculo do termo eletrostático da energia livre de solvatação, 3) uma metodologia para cálculo do termo de cavitação e 4) uma metodologia para cálculo dos termos de interação de curta distância como troca-repulsão e dispersão. Em algumas metodologias, os itens 3 e 4 podem ser calculados de forma conjunta.

Tendo introduzido os elementos básicos dos modelos de contínuo, descrevem-se brevemente as principais características dos modelos mais utilizados, nomeadamente PCM (*Polarizable Continuum Model*), COSMO (*Conductor-like Screening Model*) e SM_x (*Solvation Model*, $x=1, \dots, 5$).⁴², esse último dentro da categoria GB (*Generalized Born*).

PCM: Desenvolvido inicialmente em Pisa por Tomasi e colaboradores^{30,31}, esse modelo é baseado na solução da equação de Poisson para sistemas dielétricos (não isolante, não condutor), onde essa é discretizada em seu operador diferencial pelo uso de elementos de contorno. A principal característica desse modelo é a utilização de cargas superficiais aparentes (ASC, *Apparent Surface Charges*) como representação do potencial eletrostático molecular do solvente na superfície da cavidade. Esse modelo divide a energia livre de solvatação em 3 principais contribuições: 1) termo eletrostático, calculado de forma auto-consistente, 2) termo de cavitação e 3) termo de dispersão-repulsão. Os dois últimos calculados de forma direta e adicionados ao

resultado do termo eletrostático. Esse modelo permite a otimização geométrica do soluto no nível *ab initio*, considerando-se o efeito de solvente pela inclusão de derivadas analíticas do termo eletrostático com relação à variação das coordenadas atômicas do soluto. Novas propostas para esse modelo foram desenvolvidas posteriormente, destacando-se o formalismo integral aplicado ao modelo³². Largamente utilizado em aplicações como cálculos de pKa, deslocamentos químicos em RMN, estados de transição de reações químicas e outros, o modelo mostra-se consistente como sua formulação teórica, desde que utilizado para aplicações para as quais foi planejado. Implementações junto à metodologia semiempírica também foram propostas.³³

COSMO: Modelo muito similar ao anteriormente apresentado, esse modelo inicialmente desenvolvido por Klamt e co-trabalhadores³⁴ admite que o solvente possa ser modelado como um condutor. A premissa de que o solvente possa ser modelado como um condutor simplifica o cálculo do termo eletrostático da energia livre de solvatação, e correções *a posteriori* são feitas para considerar o ambiente dielétrico. Contribuições não eletrostáticas podem ser incluídas após o cálculo eletrostático. Uma nova proposta mais geral baseada em formulações estatísticas chamada COSMO-RS (*COSMO for Real Solvents*) foi proposta para cálculo de energia livre de solutos neutros.³⁵

SMx: Modelos chamados GB (*Generalized Born*) baseiam-se na idéia de utilizar expansão de multipólo distribuído para representar a distribuição de cargas do soluto. Nos modelos SMx, somente monopólos (cargas atômicas parciais) são utilizados, e ao invés de resolver a equação de Poisson para esse sistema, utiliza-se uma aproximação do modelo de Born generalizada.³⁶ Para esse modelos SMx, x varia de 1³⁷ a 5.42³⁸ até o presente momento, representando a versão no modelo. Esses modelos diferenciam-se principalmente pela metodologia utilizada para o cálculo das cargas atômicas parciais e formas funcionais para tensão superficial atômica. A principal característica desses modelos está na tensão superficial atômica. Essa é parametrizada de forma semiempírica contra um grande conjunto de dados experimentais. Tensões superficiais geometricamente dependentes do local onde o átomo se encontra no soluto são automaticamente escolhidas, e funções contínuas analiticamente diferenciáveis da geometria molecular são variadas e ajustadas ao longo do caminho de reação, de forma análoga ao ajuste de funções. Esse enfoque é muito eficiente para o cálculo de energia livre de solvatação, possibilitando a obtenção de valores calculados muito acurados e próximos dos valores experimentais, porém derivados de uma metodologia semiempírica largamente parametrizada contra valores experimentais.

Várias extensões metodológicas foram desenvolvidas para esses modelos pelo próprio grupo que os desenvolveu e por colaboradores. Excelentes revisões sobre modelos de contínuo foram publicadas por Tomasi e Pésico³⁰, as quais mostram o desenvolvimento dos métodos até 1994 e outra revisão por Cramer e Truhlar³⁹, concentrado-se principalmente nos desenvolvimentos feitos no período de 1994 até 1999.

1.4. Modelos Clássicos (Explícitos)

A energia livre de solvatação pode ser calculada em simulações de dinâmica molecular (MD) ou Monte Carlo (MC). Apresenta-se aqui uma breve descrição dos principais métodos de cálculo dessa propriedade em simulações clássicas: a Integração Termodinâmica e a Perturbação de Energia Livre (FEP, *Free Energy Perturbation*).

Integração Termodinâmica: Esse modelo inicialmente desenvolvido por Zwanzig², baseia-se na seguinte equação:

$$\Delta G_{10} = \int_0^1 \frac{dG_\lambda}{d\lambda} d\lambda = \int_0^1 \left\langle \frac{dH_\lambda}{d\lambda} \right\rangle_\lambda d\lambda \quad (3)$$

onde $\Delta G_{10} = G_1 - G_0$ é a diferença na energia livre de Gibbs nos estados 1 e 0, G_λ é a energia livre do estado definido pelo parâmetro de acoplamento λ , onde esse pode variar entre 0 e 1, e H é o hamiltoniano do sistema. Os $\langle \dots \rangle$ indicam uma média de *ensemble* no estado com energia potencial definida por λ . As energias livres são calculadas admitindo-se que uma média temporal infinita é igual a uma média de *ensemble* (hipótese ergódica); um número finito de amostras é usado para estimar uma média temporal e uma integração é feita numericamente.

O chamado método *Slow Groth* procede de uma forma um pouco diferente. Nesse, λ é incrementado por $\delta\lambda = \pm 1/N_{\text{passos}}$ após cada passo de integração e a energia livre é estimada como sendo:

$$-\Delta G = \sum \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda} \right) \delta\lambda \quad (4)$$

Tipicamente, o *Slow Growth* é feito em ciclos de: equilíbrio para $\lambda=0$, mudança para $\lambda=1$, equilíbrio para $\lambda=1$ e mudança para $\lambda=0$. É usual estimar a precisão do *Slow Growth* a partir dos resultados de sucessivos ciclos.

Perturbação de Energia Livre (FEP): A Perturbação de energia Livre⁴⁰ baseia-se na seguinte equação:

$$\Delta G_{10} = -RT \ln \left\langle e^{\frac{-\Delta H_{10}}{RT}} \right\rangle_0 \quad (5)$$

onde R é a constante dos gases ideais, T é a temperatura, ΔH_{10} é a diferença de energia entre os estados 0 e 1, e $\langle \dots \rangle_0$ indica a média de *ensemble* para o estado 0. Um estado é sempre tomado como referência e o próximo estado é considerado perturbado.

Nos dois modelos apresentados acima, os cálculos são feitos utilizando métodos numéricos de alto custo computacional. Resultados obtidos com essas metodologias têm baixo erro quadrático médio, mesmo considerando-se que existem muitas maneiras diferentes de executar um mesmo cálculo, levando a resultados diferentes (por exemplo, diferentes números de "janelas" quando do uso de FEP). Cabe ainda citar metodologias como IPS⁴¹ (*Intermediate Perturbed State* – Estado Intermediário Perturbado), CRS⁴² (*Composite Reference State* – Estado de Referência Composto) e o Modelo de *Ensemble* Expandido.⁴³

1.5. Formulação Básica da Energia Livre de Solvatação

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

$$\mu_s = \left(\frac{\partial G}{\partial N_s} \right)_{P,T,N} = \left(\frac{\partial A}{\partial N_s} \right)_{V,T,N} \quad (6)$$

onde G é a energia livre de Gibbs, A é a energia livre de Helmholtz, N é o número de moléculas S do sistema, T é a temperatura, V é o volume e P é a pressão. Para o propósito de interpretação das várias contribuições ao μ , é útil introduzir uma quantidade auxiliar, à qual podemos nos referir como Pseudo-Potencial Químico (PPQ).¹⁸ Considerando um sistema de dois componentes a T e P constantes onde N_A e N_B são os números de moléculas de A e B , o caráter extensivo de μ permite que esse seja definido como:

$$\mu_A = G(T, P, N_A + 1, N_B) - G(T, P, N_A, N_B) \quad (7)$$

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

$$\mu_A^* = G(T, P, N_A + 1, N_B; R_0) - G(T, P, N_A, N_B) \quad (8)$$

Podemos relacionar μ com μ^* pela seguinte expressão:

$$\mu_s = \mu_s^* + kT \ln \rho_s \Lambda_s^3 \quad (9)$$

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

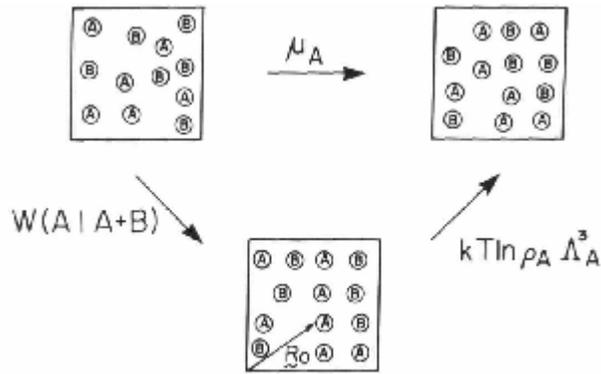


Figura 1 Descrição esquemática do processo de solvatação

A Figura 1 mostra a descrição esquemática do processo de solvatação de uma simples molécula esférica **A** em uma mistura de **A** e **B**. O centro de massa da partícula **A** é colocado em uma posição fixa do sistema, sendo a partícula logo após liberada. Quando uma partícula é liberada, essa adquire energia cinética translacional, podendo percorrer todo o volume que a contém originando o termo $-kT \ln V$.¹⁸ É importante ressaltar que esse processo de divisão da solvatação em dois processos distintos torna a partícula adicionada estatisticamente distinguível das demais.

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

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

$$\Delta G^* = \mu^{*l} - \mu^{*g} \quad (10)$$

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

$$\Delta S^* = - \left(\frac{\partial \Delta G^*}{\partial T} \right)_P \quad (11)$$

$$\Delta H^* = \Delta G^* + T \Delta S^* \quad (12)$$

A energia livre de solvatação total ΔG_{solv} para o processo de dissolver um soluto M em um solvente S pode ser separada no trabalho de criar o volume de exclusão para o S ao redor de M

(cavitação, ΔG_{cav}) e a energia livre relacionada com as novas interações intermoleculares entre M e S . Distinguindo entre as interações eletrostáticas (El), cavitação (Cav) e interações de curta distância (SR=*short-range*) do tipo dispersão e repulsão (van der Waals), ΔG_{solv} pode ser escrito como segue:³⁰

$$\Delta G_{solv} = W_{(M/S)} + \Delta G_{MM} = \Delta G_{El} + \Delta G_{Cav} + \Delta G_{SR} + \Delta G_{MM} + P\Delta V \quad (13)$$

onde $W(M/S)$ é o trabalho para trazer uma molécula de soluto do infinito para dentro do solvente, $P\Delta V$ é o trabalho de expansão reversível e ΔG_{MM} é o termo de movimento molecular, como segue:

$$\Delta G_{MM} = RT \ln \left(\frac{q_{rot.g} q_{vib.g}}{q_{rot.s} q_{vib.s}} \right) - RT \ln \left(\frac{\rho_{M.g} \Lambda_{M.g}^3}{\rho_{M.s} \Lambda_{M.s}^3} \right) \quad (14)$$

onde q é a função de partição para o sistema (rot=rotacional, vib=vibracional, s=solvente, M=soluto, g=fase gasosa), ρ é a densidade numeral e Λ é o comprimento de onda térmico de *de Broglie*. Considera-se aqui uma aproximação de Born-Openheimer. O primeiro termo do lado direito da equação (14) é relacionado ao movimento vibracional e rotacional do soluto e o segundo termo relacionado com o movimento translacional. Esse último também é chamado “energia de liberação de Gibbs”, e relaciona-se também com o aumento de entropia obtido na translação do soluto liberado no solvente. O termo de cavitação é um termo desestabilizador do sistema, possuindo um valor sempre positivo, relacionando-se com o processo de formar a cavidade no interior do solvente. O termo eletrostático normalmente é negativo (estabilizador), relacionando-se com a re-polarização do sistema, levando a um processo de relaxação da distribuição de cargas desse sistema. Esse termo pode ter caráter desestabilizador (positivo) quando um soluto altamente hidrofóbico for dissolvido em um solvente altamente polar. Por fim, o termo de curta distância, normalmente estabilizador (negativo), representa as interações de dipolo, dipolo induzido, dispersão e troca-repulsão no sistema soluto-solvente.

2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma nova abordagem para o cálculo da energia livre de solvatação dentro da metodologia da dinâmica molecular. Atualmente, dispõe-se de uma série de metodologias para obtenção dessa propriedade, porém, de elevado custo computacional quando aliados à dinâmica molecular, ou, no caso dos modelos de contínuo acoplados ao enfoque *ab initio*/semi-empírico, sem a descrição explícita das moléculas de solvente. Esse último fato abordado priva-nos da descrição de interações explícitas entre soluto e solvente. A energia livre de solvatação tem uma importância fundamental no entendimento do processo de solvatação, permitindo o entendimento da espontaneidade desse processo. Baseando-se nas metodologias empregadas para o cálculo dessa propriedade nos modelos de contínuo dielétrico, pode-se obter uma nova e simples abordagem para obtenção da mesma dentro da dinâmica molecular sem o custo computacional de modelos atualmente empregados. Para tanto, desenvolveu-se um modelo onde o soluto é colocado em uma cavidade molecular, análoga à usada em modelos de contínuo. Com o auxílio dessa cavidade, calculam-se os termos de cavitação e eletrostático do ΔG_{solv} para o sistema, tendo o processo de geração da cavidade um papel fundamental nessa metodologia. A seguir, adiciona-se ao termo gerado anteriormente o termo de interação de curta distância. Aqui propõe-se também uma nova abordagem de criação de “cavidade generalizada” que permite o cálculo do ΔG_{solv} para sistemas onde o solvente é geometricamente anisotrópico. Os algoritmos utilizados nos modelos de contínuo atualmente são limitados à geração de cavidades moleculares, levando em conta que a molécula de solvente tem a forma aproximadamente esférica, limitando o estudo da solvatação a esses sistemas. Baseando-se nessa deficiência, desenvolveu-se aqui essa nova abordagem para geração de cavidades.

Para esse fim, este trabalho propôs-se a fazer uma nova descrição de uma das propriedades mais importantes nos processos de solvatação, possibilitando, assim, uma nova abordagem para o cálculo de energia livre de solvatação. A idéia básica é caracterizar as interações soluto-solvente com a utilização de métodos da eletrostática clássica, inserindo-os no enfoque da dinâmica molecular, permitindo, assim, o cálculo de propriedades de soluções considerando o estado termodinâmico.

3. Teoria

3.1. Elementos da Energia Livre de Solvatação

Apresenta-se neste capítulo o significado de cada termo da energia livre de solvatação. O capítulo está organizado segundo a ordem de cálculo durante uma simulação. Optou-se pela seqüência aqui utilizada (criação da cavidade, termo eletrostático, termo de cavitação e, por último, o termo de curta distância) para permitir uma melhor compreensão de todos os passos envolvidos no processo, visto que o termo eletrostático da energia de solvatação e o termo de cavitação dependem de um forma direta da cavidade molecular.

Neste trabalho, optou-se por descrever a energia livre de solvatação como sendo a soma dos termos eletrostático, de cavitação e de curta distância. Despreza-se o termo de movimento molecular ΔG_{MM} e o termo de trabalho de expansão reversível $P\Delta V$ devido à pequena contribuição para a variação da energia livre de solvatação final³⁰. Portanto, calcula-se a energia livre de solvatação conforme a equação (15):

$$\Delta G_{Solv} = \Delta G_{El} + \Delta G_{Cav} + \Delta G_{SR} \quad (15)$$

Como os termos de cavitação e eletrostático dependem diretamente da cavidade, é natural que sua apresentação preceda os outros. O termo de cavitação tem uma dependência do volume da cavidade, enquanto que o termo eletrostático depende da distribuição das cargas na superfície da mesma. Por fim, apresenta-se o termo de curta distância.

3.2. Cavidade do Solute

Define-se como cavidade do soluto a região do espaço onde não é permitida a localização de nenhuma molécula de solvente, ou seja, a região de exclusão de solvente ao redor do soluto. Existem basicamente três tipos de cavidades, conforme apresentadas na Figura 2. Nesta figura, em a) tem-se a superfície de Van der Waals, em b) a superfície acessível ao solvente em e c) a superfície de exclusão de solvente.

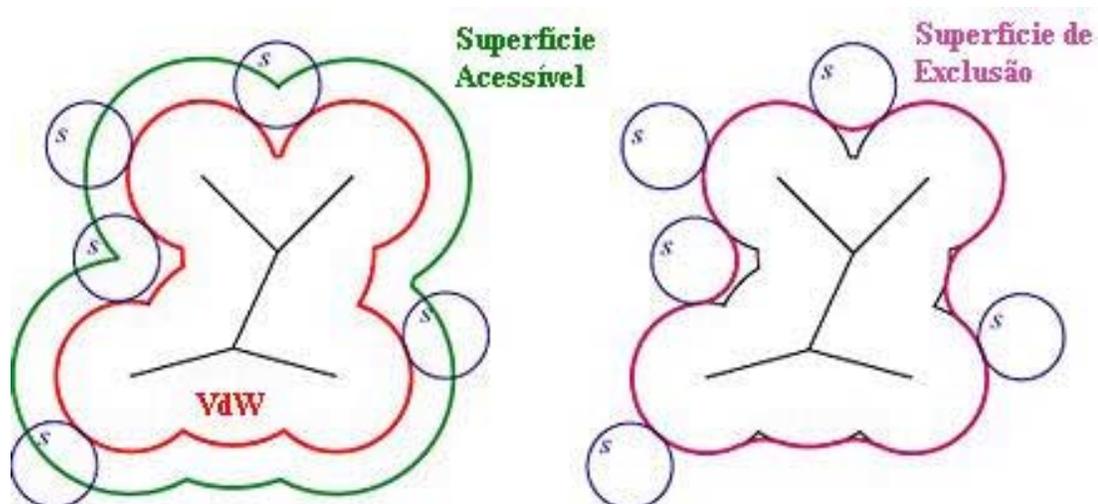


Figura 2 Definições dos Tipos de Cavidades

Essa cavidade é, nos modelos de contínuo (e, de forma análoga, no trabalho aqui apresentado), a interface que separa a molécula de soluto da região chamada de contínuo, e na superfície dessa ocorrerão os efeitos do chamado campo de reação, ou seja, a re-polarização de cargas oriundas da distribuição eletrônica do soluto devido à polarização do contínuo. A cavidade é, portanto, uma simplificação conceitual, pois na realidade não existe nenhum limite físico entre soluto e solvente. No modelo aqui apresentado, de uma forma análoga à utilizada nos modelos de contínuo, utiliza-se uma interface de separação entre a molécula de soluto e as moléculas de solvente. Na superfície dessa, após um processo de triangulação, são atribuídas cargas oriundas das cargas atômicas parciais do soluto. Essas cargas interagem com as cargas atômicas parciais das moléculas de solvente, gerando um efeito de re-polarização que gera a contribuição eletrostática da energia livre de solvatação (Seção 3.3). Utilizam-se neste trabalho duas metodologias: na seção 3.2.1, apresenta-se uma adaptação de um algoritmo largamente utilizado para geração de cavidades na metodologia de cálculo de ΔG_{Solv} aqui apresentada. Na seção 3.2.2, apresenta-se uma nova metodologia desenvolvida para a geração de cavidade, também aplicada à metodologia de cálculo de ΔG_{Solv} aqui desenvolvida.

3.2.1. Geração Poliédrica

O modelo de geração da cavidade inicialmente utilizado neste trabalho é o GEPOL.^{44,45,46,47} Esse modelo é o mesmo utilizado para geração de cavidades quando do uso de PCM no enfoque semi-empírico e/ou *ab initio*. Esse algoritmo mostrou-se confiável e estável no seu uso nesse modelo de contínuo e, por essa razão, é aqui utilizado. Para a utilização do modelo, deve-se obter as coordenadas de cada centro das esferas (coordenadas atômicas). Para cada átomo, é gerada uma esfera com centro na posição do núcleo e o raio dessa esfera é escolhido de acordo com o átomo em questão. No algoritmo GEPOL padrão, esses raios são os raios de Van der Waals tabelados⁹⁵ e são freqüentemente multiplicados por um fator arbitrário de ajuste para prevenir “escape de carga” da cavidade. Desenvolveu-se uma nova metodologia para estimar os raios durante uma simulação de dinâmica molecular sem dependência de fator de escalonamento arbitrário. A mais próxima molécula de solvente do *i*-ésimo átomo de soluto é identificada comparando a distância entre o átomo sobre consideração e os centros de massa (COM) das moléculas de solvente (esse é considerado, na média, esférico). Conforme mostra a Figura 3, para a função de distribuição radial para metanol em água, utiliza-se a distância onde se inicia o crescimento da função átomo-COM como distância. A correspondente distância é considerada como a menor extensão do volume excluído ao redor do átomo *i*, e metade dessa é utilizada como o raio atômico *r*.

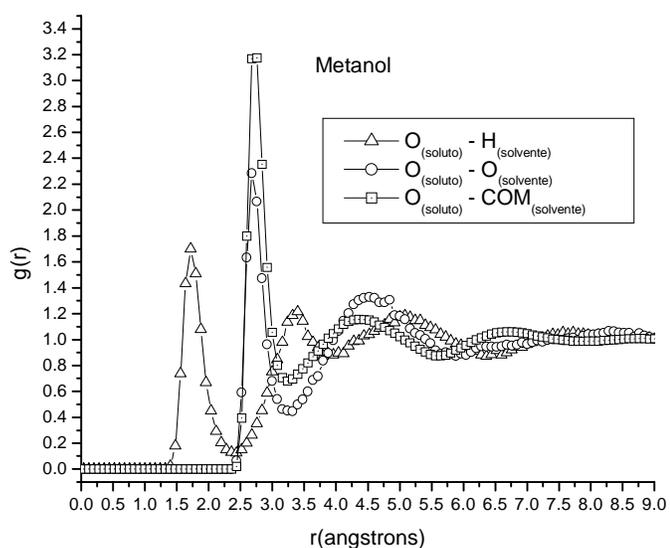


Figura 3 Função de Distribuição Radial para Metanol em Água

Cada esfera é, então, dividida em 60 triângulos esféricos (pentakisdodecaedro⁴⁸, cuja fórmula geodésica é $\{3,5\}_{1,1}$, significando um dodecaedro pentagonal em que cada pentágono é dividido em 5 triângulos e 1,1 significa que esses últimos triângulos não são subdivididos, 2,2 significaria que cada triângulo será dividido em 2, e assim sucessivamente), todos de igual área. Nesse algoritmo, preenchem-se as regiões não acessíveis ao solvente por novas esferas que são chamadas “esferas-fantasma”. A decisão de criar essas novas esferas para preencher os espaços não acessíveis ao solvente é feita por três tomadas de decisão (vide Figura 4):

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

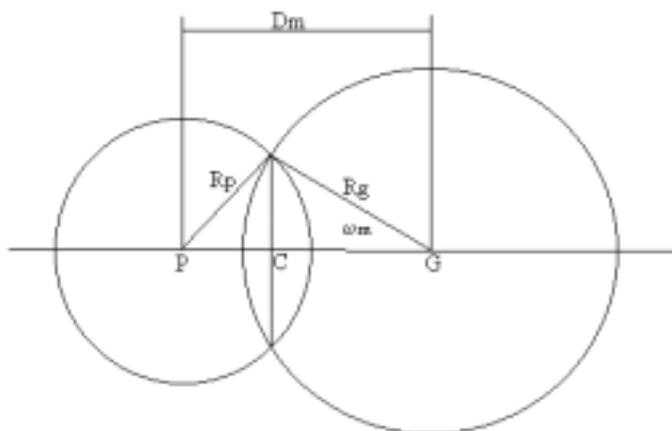


Figura 4 Esquema de Intersecção de Esferas

Esse processo é repetido para todas as esferas até o preenchimento total do volume de exclusão.

O próximo passo é calcular a distância entre o centro de um triângulo qualquer e o centro de cada esfera a qual esse triângulo não pertence. Se essa distância for menor ou igual ao raio dessa esfera, o triângulo será descartado, significando que esse pertence à região de intersecção entre duas esferas. Os triângulos remanescentes comporão a superfície da cavidade, e para cada um desses, seu centro é calculado e gera-se um vetor normal à superfície nesse ponto. A carga superficial aparente (ASC) será, então, atribuída a esse vetor normal. Um exemplo gráfico de cavidade poliédrica pode ser visto na Figura 5.

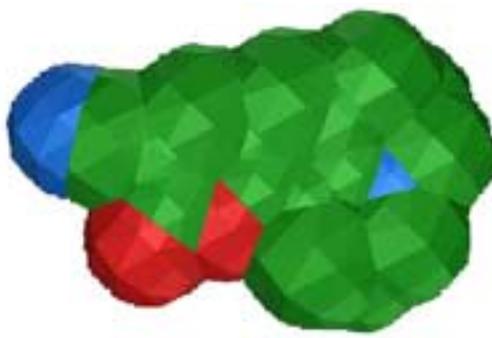


Figura 5 Cavidade obtida por geração poliédrica para a cumarina-153 em água

3.2.2. Geração por Malhas (Voronoi-Delaunay)

A construção de superfícies ou de volumes a partir de um conjunto uniforme ou não de pontos tem sido alvo de constantes desenvolvimentos no campo da computação gráfica e geometria computacional.^{49,50} Com o acelerado desenvolvimento de computadores mais potentes e de pequeno porte, tornou-se possível a implementação de algoritmos cada vez mais eficientes e robustos com esse propósito, visto que o interesse comercial em tais aplicações é enorme. Desde áreas de recreação (jogos 3D), geração gráfica de moléculas e até análise de escoamento de fluidos sobre superfícies aerodinâmicas utilizam algoritmos oriundos da geometria computacional. Para geração de superfícies, normalmente são utilizadas técnicas como diagramas de Voronoi^{51,52} e triangulação de Delaunay^{51,52} em conjunto de pontos, possibilitando, assim, a geração de malhas e, caso seja de interesse, inserção de texturas. O problema aqui apresentado não difere muito do contexto estudado normalmente no campo da geometria computacional. Tem-se um conjunto de

pontos ao redor da molécula de soluto e deseja-se obter uma superfície composta de uma malha na qual serão distribuídas cargas que interagirão com as cargas das moléculas de solvente. Para possibilitar a criação de um programa que resolva tal problema, tem-se disponível na simulação, para cada passo, 1) as coordenadas dos átomos componentes do soluto, 2) as coordenadas dos átomos componentes das moléculas de solvente e 3) as funções de distribuição radiais átomo-átomo entre soluto e solvente. Propõe-se, então, o seguinte algoritmo (definições de geometria computacional são encontradas no apêndice 3 na seção 7.3):

1. Para cada átomo do soluto, utilizar o primeiro máximo da função de distribuição radial (átomo de soluto – átomo de solvente) desse átomo como *cut-off*. Esse *cut-off* será utilizado como critério de máxima região para pesquisa de pontos amostrais. Considera-se este primeiro máximo como sendo o limite da primeira camada de solvatação.
2. Considerar um ponto-amostra todo aquele ponto que estiver na distância euclidiana média entre o átomo do soluto em questão e o mais próximo átomo do solvente dentro do *cut-off*.
3. Considerar para o passo 2 todas moléculas de solvente dentro do *cut-off*.
4. Utilizar um processo de filtragem de pontos para eliminar aqueles que não estiverem próximos da futura superfície a ser gerada. Isso pode ser feito utilizando-se algum algoritmo que analise a distância do ponto-amostra ao esqueleto da molécula com relação à distância média dos pontos-amostra.
5. Gerar um diagrama de Voronoi em R^3 dos pontos restantes.
6. Gerar uma triangulação de Delaunay entre os pontos-amostra e os vértices de Voronoi obtidos no passo anterior, que aqui será chamado de $S \cup V$ (S-união-V), onde S é o conjunto de pontos-amostra e V é o conjunto de vértices de Voronoi.

Segue uma explicação detalhada sobre cada item acima citado: primeiramente, deve-se obter um conjunto de pontos. Para isso, a cada 50 passos, a simulação de dinâmica molecular é desviada para o algoritmo que gera a cavidade (*gepol_suv.f*) e posteriormente calcula os termos da energia livre (*dgterms.f*). Nesse mesmo passo de simulação estão disponíveis as funções de distribuição radiais do sistema. Parte-se, então, da utilização dessas funções como *cut-off* para

geração de pontos conforme citado acima. Esse processo é repetido para cada átomo do soluto, onde é calculada a distância euclidiana média entre átomo-de-soluto e átomo-de-solvente. Todo esse processo resultará em um conjunto de pontos caracterizando a superfície da molécula de soluto e mais pontos “espúrios” próximos do esqueleto dessa molécula, exemplificado na Figura 6. Deve-se, portanto, eliminar esses pontos utilizando um algoritmo de filtragem de pontos.

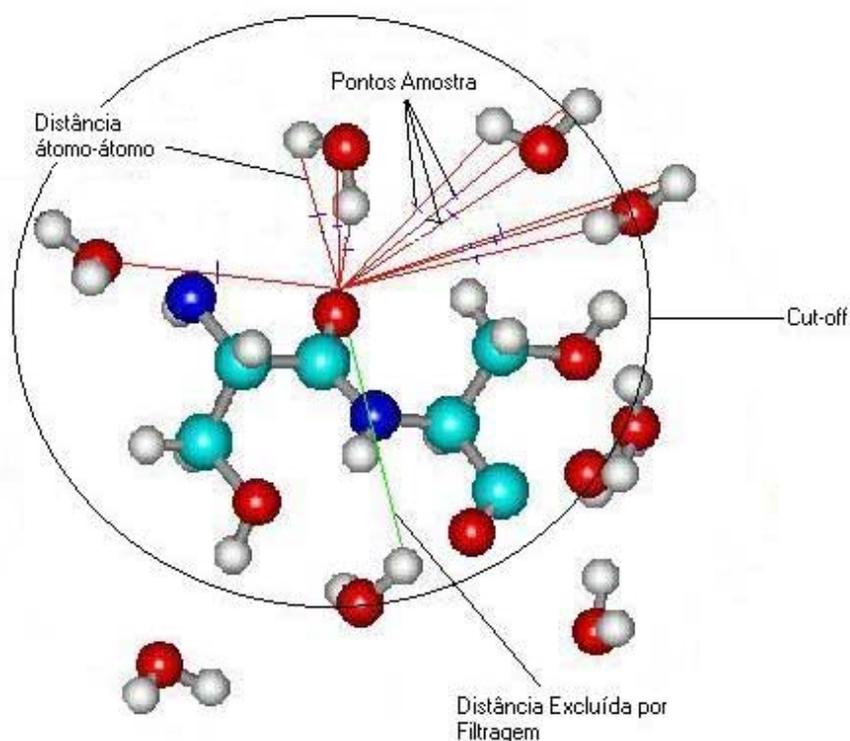


Figura 6 Geração de Pontos-Amostra e Filtragem

Considera-se uma boa amostragem aquela em que a densidade de amostragem é inversamente proporcional à distância ao eixo medial do sistema⁵¹, aqui o esqueleto covalente da molécula de soluto, critério obedecido nesse algoritmo.

Para o processo de filtragem de pontos “espúrios”, utilizaram-se quatro esquemas: Filtragem de Voronoi, Filtragem de *Convex-Hull*, Filtragem de *Alfa-Hull* e Filtragem de *Alfa-Shape* (definições no apêndice 3, seção 7.3). Em todos os casos acima, pontos que ficassem no interior dos

respectivos sólidos criados são descartados, restando somente os pontos no exterior. No caso da filtragem de Voronoi, essa presta-se bem para moléculas com forma simples, sem muitas cadeias laterais.

Na Figura 7, apresenta-se o poliedro de Voronoi gerado ao redor de uma molécula de THF como exemplo. Esse poliedro tem a superfície limite onde todos pontos dentro desses estão mais próximos da molécula que qualquer outro ponto no \mathbb{R}^3 . Nesse caso, a superfície final gerada estaria em boa concordância com o esperado (superfície suave com volume semelhante àquela obtida por GEPOL foi o critério inicial para teste dos esquemas de filtragem). Em casos onde a molécula de soluto possui geometria altamente anisotrópica, o esquema falhou. A utilização de filtragem por *convex-hull*⁵² mostrou comportamento pior que a filtragem de Voronoi, sendo, portanto, descartada.

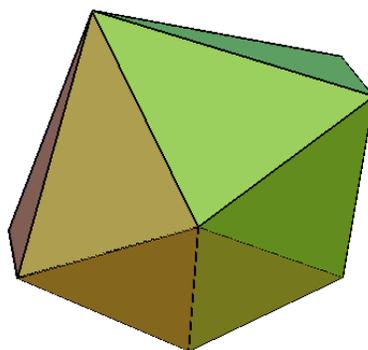


Figura 7 Poliedro de Voronoi sobre THF

Decidiu-se, então, utilizar-se formas *Alfa* para filtragem de pontos. Primeiramente, testou-se *alfa-hull* como sólido em que, caso houvessem pontos em seu interior, esses seriam descartados; porém, a cavidade gerada era extremamente irregular devido ao baixo número de pontos descartados, levando a pontos muito próximos do esqueleto da molécula a serem utilizados na geração da cavidade. Decidiu-se, então, utilizar outro de tipo de forma alfa, o chamado *alfa-shape*⁵³, conforme definido no apêndice 3, seção 7.3. Um *alfa-shape* pode ter diferentes ordens, dependendo do valor de alfa. Tem-se um *convex-hull*, isto é, todos os pontos estão no interior do poliedro gerado, quando se calcula um ∞ -*shape*, e tem-se o exato esqueleto covalente da molécula quando calcula-se um *0-shape* (*zero-shape*). Testes foram efetuados para obter o melhor valor de

alfa utilizando-se simulações curtas de pares soluto-solvente que fossem significativos para esse teste, respectivamente soluto-solvente: metanol-água, benzeno-água, butano-água, neopentano-água, metanol-benzeno, benzeno-benzeno, butano-benzeno, neopentano-benzeno, água-octanol, neopentano-octanol. Nesses testes, observou-se que valores para *alfa* entre 1 e 2 não produziam variação significativa do volume da cavidade gerada (variação na ordem de $1,0 \text{ \AA}^3$), optando-se, portanto, por *alfa* igual a 2. Na Figura 8, apresenta-se um molécula cujo *alfa-shape* (aqui 2-*shape*) é mostrado na Figura 9.

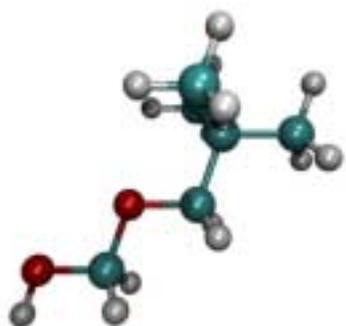


Figura 8 Molécula Exemplo

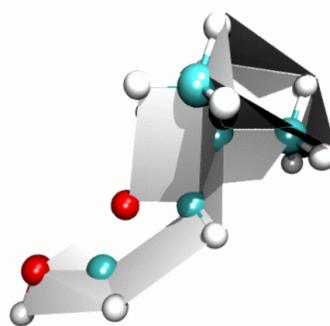


Figura 9 Alfa-Shape Correspondente



Figura 10 Alfa Shape de uma molécula complexa

Detalhando o algoritmo utilizado definitivamente para a filtragem:

1. Após gerado o *alfa-shape*, para cada ponto-amostra, é feito um teste para avaliar se este se encontra no interior de um poliedro formado pelo *alfa-shape* (importante notar que o *alfa-shape* pode formar planos, não somente um poliedro fechado); caso positivo, esse ponto é excluído; caso negativo, passa-se para o próximo teste.
2. Testa-se, para cada um dos pontos restantes, se esses têm um plano do *alfa-shape* no caminho entre o átomo do soluto ao qual esse ponto pertence e o átomo de solvente relacionado (cada ponto tem um índice relacionando o par [átomo-do-soluto]-[átomo-do-solvente] para o qual foi gerado). Caso a distância entre átomo-do-soluto até o plano do *alfa-shape* seja maior que a distância euclidiana média [átomo-do-soluto]-[átomo-do-solvente], esse será descartado. Mais precisamente, conforme a equação (16) e Figura 11:

$$\|P - a\| \geq \|\alpha - a\| \forall P \in S \quad (16)$$

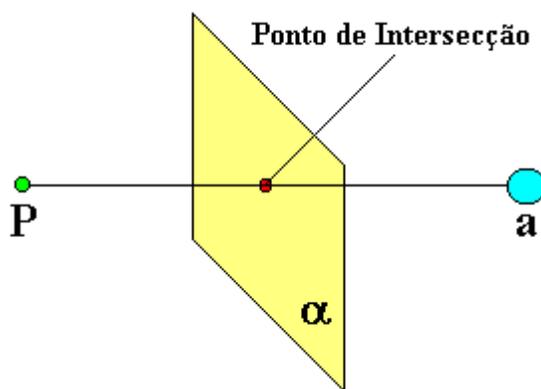


Figura 11 Filtragem de Pontos com Plano de Interseção

onde p é a coordenada cartesiana do ponto-amostra, α é o plano do *alfa-shape*, a é a coordenada cartesiana do átomo de soluto considerado e S é o conjunto de pontos-amostra.

Satisfeitos os testes, restam os pontos-amostra a serem considerados para geração da cavidade.

O próximo passo no algoritmo é iniciar o processo de geração de superfície por meio de uma triangulação. Inicia-se então uma diagramação de Voronoi para posterior triangulação de

Delaunay. Utiliza-se, para esse propósito, algoritmos baseados em aritmética exata.⁵⁴ A diagramação de Voronoi (Figura 12) é um processo necessário para a triangulação de Delaunay, visto que a última é o dual do diagrama de Voronoi⁵¹. Normalmente, a superfície final obtida é o resultado da triangulação de Delaunay, como normalmente procede-se na geração de malhas, gerando uma superfície como a apresentada na Figura 48, onde cada aresta da triangulação passa por um raio de Voronoi.

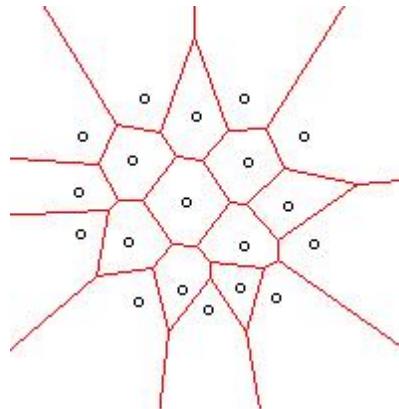


Figura 12 Diagrama de Voronoi

Neste trabalho, propôs-se uma metodologia diferente, onde a triangulação é feita entre os pontos-amostra e os vértices de Voronoi, conforme mostra a Figura 13.

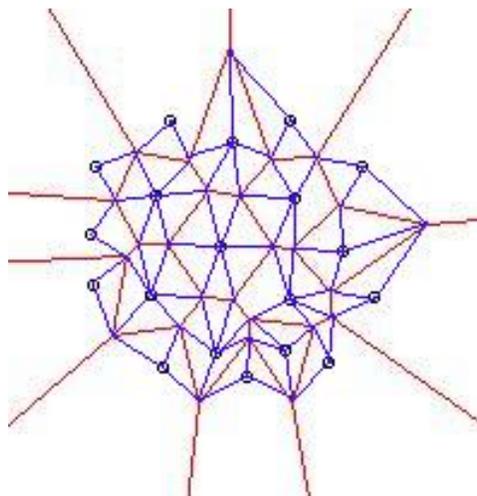


Figura 13 União do Diagrama de Voronoi e Triangulação de Delaunay

Esse tipo de triangulação será aqui chamado de Voronoi-Delaunay, ou $S \cup V$ (S -união- V , onde S é o conjunto pontos-amostra e V o conjunto de vértices de Voronoi). Esse processo resulta em uma malha mais “fina”, isto é, menores triângulos (tesserae) e de menor área, possibilitando

uma superfície menos irregular. Em cada um desses triângulos, calcula-se o vetor normal à superfície e nesse atribui-se uma carga superficial aparente, conforme discutido na seção 3.3. Um exemplo gráfico⁵⁵ da superfície resultante encontra-se na Figura 14.

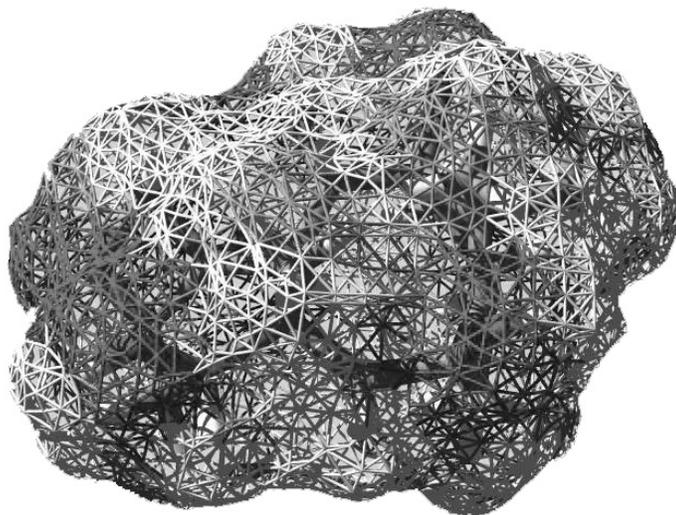


Figura 14 Cavityde Voronoi-Delaunay sobre molécula de Taxol em água

Na Figura 15, encontram-se as representações gráficas de duas cavidades: a primeira gerada pelo algoritmo de geração poliédrica e a segunda para geração pelo algoritmo de Voronoi-Delaunay, ambas para THF solvatado em água. Pode-se notar o maior número de facetas geradas pelo segundo algoritmo; além disso, para o primeiro caso, tem-se um volume de $162,37 \text{ \AA}^3$ e uma área superficial de $149,21 \text{ \AA}^2$ e, para o segundo caso, tem-se um volume de $163,12 \text{ \AA}^3$ e uma área superficial de $154,19 \text{ \AA}^2$.

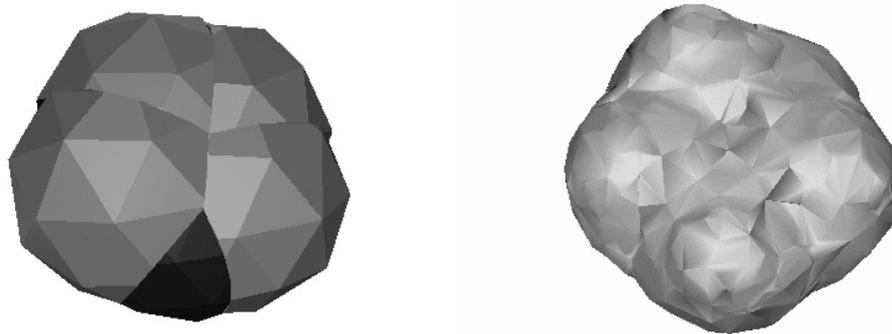


Figura 15 Comparação de cavidades construídas por geração poliédrica e por Voronoi-Delaunay para THF solvatado em água

3.3. Termo Eletrostático

Na formulação do termo eletrostático resolve-se a equação de Poisson do sistema. Podemos considerar que a solução dessa equação pode se apresentar em dois limites: para isolantes, isto é, constante dielétrica tendendo a zero, e para condutores,⁵⁶ com constante dielétrica tendendo ao infinito. Atualmente, as principais metodologias aplicam a resolução para isolantes, pois, como a maioria dos solventes utilizados em química (com exceção da água e outros poucos) apresentam constantes dielétricas baixas (normalmente abaixo de 20), o erro relacionado com a resolução da equação de Poisson é menor. A medida desse erro pode ser feita pela medida do erro no *Fator Dielétrico* ($1-1/\epsilon$): para modelos que resolvem a equação de Poisson para condutores, ao utilizar-se água como solvente, o erro no *Fator Dielétrico* é de apenas 2,3%, enquanto que esse erro aumenta muito para solventes apolares. Considerando-se de modelos que resolvem a equação de Poisson para isolantes, o erro no *Fator Dielétrico* é muito menor para solventes apolares e suficientemente pequeno para água ($\pm 3\%$). O modelo aqui apresentado utiliza essa formulação para constantes dielétricas tendendo a zero (isolantes), permitindo que esse seja utilizado em um intervalo de constantes dielétricas entre 0 e 100.

O termo eletrostático da energia livre de solvatação é aqui calculado com base na formulação apresentada por Böttcher¹¹⁹ para a energia livre associada com o processo de carregar uma superfície. Essa formulação foi primeiramente aplicada aos modelos de contínuo (mais precisamente, PCM), mas aqui apresenta um enfoque descontínuo. Utilizando a cavidade do soluto criada pela consideração explícita de moléculas de solvente como descrito na seção 3.2, projetam-se as cargas atômicas parciais do soluto no centro de cada *tesserae*, isto é, uma distribuição de cargas superficiais aparentes conforme vistas pelas moléculas de solvente do sistema. O potencial eletrostático agindo sobre as cargas superficiais é separado em um potencial de interação externa $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ originado das cargas parciais das moléculas de solvente, e um potencial interno $V_{\text{mol}}(\mathbf{r})$ originado da interação da carga considerada com as outras cargas da superfície. O potencial externo $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ introduz uma anisotropia eletrostática derivada da distribuição descontínua de cargas das moléculas de solvente no termo eletrostático da energia livre. Uma distribuição ASC de equilíbrio descrita por cargas q_i em cada *tesserae* pode ser obtida resolvendo a equação de Laplace:

$$q_i = -\frac{\varepsilon - 1}{4\pi\varepsilon} \frac{\partial (V_{ext}(r) + V_{mol}(r))}{\partial \hat{p}_i} A_i \quad (17)$$

onde o vetor normal \hat{p}_i encontra-se na *i*-ésima *tesserae* com área A_i . A correspondente energia livre eletrostática é dada pela nova carga superficial q_i :

$$\Delta G_{El} = \frac{1}{2} \sum_i q_i V_{mol}^*(r) - \sum_i q_i^0 V_{mol}^0 \quad (18)$$

com o * indicando a exclusão de auto-interações. A equação (17) já compreende a ponderação das cargas frente à área da *tesserae* segundo:

$$q_i = \sigma(s_i) A_{S_i} \quad (19)$$

onde $\sigma(s_i)$ é a densidade de carga inicial projetada na *tesserae* S_i com área A_{S_i}

Na equação (17), o potencial $V_{ext}(r)$ é produzido por todas as cargas parciais da moléculas de solvente que estão dentro do *cut-off* da simulação. Para calcular de forma acurada a fração da carga q_i para o potencial interna $V_{mol}(r)$, um algoritmo auto-consistente é iniciado a partir das cargas ASC geradas por projeção das cargas atômicas parciais iniciais. Essas cargas são projetadas ao centro de cada *tesserae* na base do vetor normal a essas. No primeiro passo do processo iterativo, assim que é obtido o primeiro potencial V_{mol}^1 , é subtraída a energia potencial correspondente à distribuição de cargas inicial em fase gasosa V_{mol}^0 (zero-ésimo passo) do termo de potencial V_{mol} calculado, conforme a equação (18). Novas cargas superficiais $q_i^{(k)}$ para a *k*-ésima iteração são calculadas pela equação (17) a partir do potencial interno $V_{mol}^{k-1}(r)$ produzido pela carga superficial na iteração *k-1*. O potencial externo $V_{ext}(r)$ é mantido constante durante o processo iterativo; desse modo, na iteração *k*, a equação (17) pode ser re-escrita como:

$$q_i^{(k)} = -\frac{\varepsilon - 1}{4\pi\varepsilon} \frac{\partial (V_{ext}(r) + V_{mol}^{(k-1)}(r))}{\partial \hat{p}_i} A_i \quad (20)$$

Nesse estágio, um processo de normalização de carga é aplicado para assegurar que a carga líquida do soluto Q_{mol} seja respeitada pressupondo que todas as cargas ASC correspondem à carga molecular real Q_{real} (aqui neutras). Utilizando a Lei de Gauss:

$$Q_{mol} = -\frac{\varepsilon - 1}{4\pi\varepsilon} Q_{Real} \quad (21)$$

e a diferença de carga líquida ΔQ :

$$\Delta Q = Q_{mol} - Q_{real} \quad (22)$$

assim, cargas positivas $q_{i,+}^{(k)}$ e cargas negativas $q_{i,-}^{(k)}$ são normalizadas segundo:

$$\left(q_{i,+}^{(k)} \right)^{nor} = q_{i,+}^{(k)} \left[1 + \frac{\Delta Q}{(2Q_+)} \right] \quad (23)$$

$$\left(q_{i,-}^{(k)} \right)^{nor} = q_{i,-}^{(k)} \left[1 + \frac{\Delta Q}{(2Q_-)} \right] \quad (24)$$

onde Q_+ e Q_- representam a soma de cargas ASC positivas e negativas respectivamente. Pelo uso desse processo de normalização, respeitando a Lei de Gauss, o excesso ou falta de carga é redistribuído respeitando-se a carga de cada *tesserae*. O algoritmo iterativo é considerado consistente quando ΔG_{el} da equação (18) para a iteração k difere em menos que 10^{-5} kcal.mol⁻¹ da energia livre eletrostática correspondente à iteração $k-1$ do processo iterativo. Como exemplo, apresenta-se a evolução do termo eletrostático para ácido acético dissolvido em tetracloreto de carbono durante o processo iterativo. Nesse caso particular, somente 5 iterações foram necessárias para atingir auto-consistência com uma tolerância de 10^{-5} kcal.mol⁻¹:

$$-5,263419 \rightarrow -5,411637 \rightarrow -5,437253 \rightarrow -5,437278 \rightarrow -5,437277$$

Esses valores indicam que o processo iterativo pode ser abortado rapidamente. A acuidade da amostragem do termo eletrostático é de aproximadamente $\pm 0,50$ kcal.mol⁻¹, como evidenciado nas tabelas da seção 5. Desse modo, pequenas incertezas derivadas do processo iterativo não afetam o resultado final.

O efeito de incluir explicitamente as cargas parciais das moléculas de solvente V_{ext} na equação (17) é elucidada mostrando como o processo iterativo se comporta quando esta é nula. Segue abaixo a convergência do termo eletrostático desconsiderando a presença de cargas nas moléculas de solvente, isto é, $V_{ext} = 0$ (considerando-se o mesmo exemplo acima citado e energias em kcal.mol⁻¹):

$$-4,987274 \rightarrow -4,832543 \rightarrow -4,8421723 \rightarrow -4,843299 \rightarrow -4,843543$$

Assim, para esse sistema em particular, as cargas atômicas parciais presentes nas moléculas de solvente produzem uma contribuição eletrostática de aproximadamente $-0,60$ kcal.mol⁻¹ no termo eletrostático, correspondente à acuidade da amostragem de ΔG_{El} a partir das trajetórias. Esta

observação comprova o efeito de anisotropia eletrostática introduzida pelo caráter descontínuo da distribuição de moléculas de solvente ao redor do soluto.

3.4. Termo de Cavitação

O termo de cavitação, o qual é a energia necessária para criar uma região de exclusão do volume do soluto dentro do solvente, é calculado conforme a SPT (*Scaled Particle Theory*), segundo a formulação proposta por Pierotti⁵⁷. Em essência, a SPT provê uma maneira de calcular o trabalho para criar uma cavidade esférica de raio R_S ao redor de um soluto também esférico com raio R_M em uma posição R_0 e $R_{MS}=(R_M+R_S)/2$. Maiores detalhes a respeito da teoria podem ser encontrados no apêndice da seção 7.2. A SPT leva à seguinte equação

$$\Delta G_{Cav}(R_i) = K_0 + K_1 R_{MS} + K_2 R_{MS}^2 + K_3 R_{MS}^3 \quad (25)$$

A expressão acima é válida somente para solutos esféricos, mas foi modificada por Claverie⁵⁸ para solutos de forma não esférica, chamada atualmente de Claverie-Pierotti, ou simplesmente C-SPT (*Claverie-Scaled Particle Theory*):

$$\Delta G_{CAV} = \sum_i^{Esferas} \frac{A_i}{4\pi R_i^2} \Delta G_{CAV}(R_i) \quad (26)$$

onde A_i é a área e R_i é o raio da esfera, criadas por algum algoritmo gerador de cavidades. Com a utilização dessa fórmula, o somatório da energia de cavitação de cada átomo é ponderado pela sua área da esfera acessível ao solvente. Cada uma das esferas consideradas corresponde a um átomo do soluto e incluem-se as esferas “fantasmas”, conforme explicado na seção 3.2.1. Para o cálculo da energia livre de cavitação utilizando o modelo de Voronoi-Delaunay, utiliza-se uma metodologia diferente, decorrente do fato de não existirem esferas “fantasmas” com raio R_i para a computação do volume total da cavidade. Determina-se o volume da cavidade por integração, o qual corrige o somatório de energia livres de cavitação para cada átomo, conforme a equação :

$$\Delta G_{Cav} = \frac{V_{Cav}}{V_{Bondi}} \sum_{i=1}^{Esferas} \Delta G_{Cav,i}(R_i) \quad (27)$$

onde o somatório é calculado sobre todas as esferas, V_{cav} é o volume da cavidade calculado por integração e V_{Bondi} é o volume correspondente à soma dos volumes das esferas formadas utilizando raios de Bondi⁹⁵. Optou-se pelo uso dos raios de Bondi devido ao seu amplo uso em modelos de contínuo ter mostrado sua confiabilidade.

3.5. Termo de Interação de Curta Distância

A terceira contribuição para a energia livre de solvatação ΔG_{solv} é o termo de curta distância ΔG_{SR} originado das interações dispersivas (flutuações de densidade eletrônica) e de troca-repulsão entre moléculas de soluto e solvente.^{59,60} Assim como o termo de cavitação da energia livre, o termo de curta distância (dispersão-repulsão) não depende da distribuição de cargas do soluto. Essa contribuição à energia livre de solvatação depende unicamente da distribuição de átomos de solvente ao redor da cavidade, podendo ser considerada uma contribuição estérica. Admitindo um caráter de sistema de dois corpos para essas interações e escrevendo a média da energia de interação soluto-solvente como uma média de *ensemble*, ΔG_{SR} pode ser expresso como a soma de todas as interações aos pares $u(r_{\alpha\beta})$ entre os sítios α do soluto e β do solvente separados por uma distância $r_{\alpha\beta}$. Desse modo, dissolvendo uma molécula de soluto em N moléculas de solvente, a contribuição de curta distância para a energia livre de solvatação pode ser expressa como

$$\Delta G_{SR} = \sum_{\alpha} \sum_{i=1}^N \sum_{\beta} u(r_{\alpha\beta}) \quad (28)$$

onde adota-se o potencial (6/12) de Lennard-Jones (LJ), (r^{-6} para dispersão e r^{-12} para repulsão), representando $u(r_{\alpha\beta})$. Especial atenção deve ser dada ao fato de que o termo de curta distância é fortemente dependente do campo de forças utilizado.

4. Metodologia

Descreve-se no presente capítulo a metodologia empregada para obtenção de energias livres de solvatação para sistemas soluto-solvente. Não é pretensão deste capítulo apresentar explicações detalhadas sobre metodologias largamente conhecidas de dinâmica molecular utilizadas e que podem ser encontradas em livros clássicos como Allen & Tildesley⁸⁵ ou Rapaport⁶¹. Aqui são apresentadas as características básicas do programa utilizado, sua funcionalidade e validação. Posteriormente, descrevem-se brevemente melhorias obtidas por otimização de código e paralelização. Por último, apresenta-se a metodologia de desenvolvimento dos cálculos apresentados, bem como suas características e estabilidade das simulações.

4.1. Estratégia

Para o desenvolvimento deste trabalho, é necessário um programa de dinâmica molecular com as seguintes características:

1. possibilidade de simulações nos *ensembles* NVE, NpT e NVT;
2. possibilidade de uso de campos de força comuns disponíveis na literatura;
3. possibilidade de trabalhar com misturas;
4. uso de termos de interação de longa distância (eletrostáticos) como somas de Ewald e/ou campo de Reação;
5. criação de configuração inicial em uma célula cúbica de face centrada com condições periódicas;
6. algoritmos de integração capazes de trabalhar com sistemas flexíveis e rígidos;
7. cálculo de funções de distribuição radiais átomo-átomo e átomo-COM;
8. geração de cavidades moleculares ao redor de uma molécula específica;
9. cálculo das componentes da energia livre de solvatação,
10. possibilidade de acoplamento a programas *ab initio*/semiempíricos (não explorado neste trabalho).

4.2. Características do Programa de Dinâmica Molecular

Foi desenvolvido um *software* de dinâmica molecular baseado no núcleo do programa M.DynaMix⁶² que permite descrever sistemas químicos em solução nos *ensembles* NVT, NpT e NVE. Desse programa, utilizaram-se sub-rotinas para somas de Ewald, *Shake* e sub-rotina de cálculo de forças com lista de vizinhança, que foram otimizadas⁶³ para resultar em melhor performance e uso de *libraries* como BLAS⁶⁴ e ATLAS⁶⁵. Sub-rotinas que não foram aproveitadas foram descartadas e novas foram programadas, como segue: funções de distribuição radial, *input* e *output*, geração de *inputs* para programas gráficos como GEOMVIEW⁵⁵ e POVRAY⁵⁵, campo de reação, *Rattle*, geração de cavidades poliédricas e de Voronoi-Delaunay, cálculos de aritmética exata para procedimentos de geometria computacional, cálculo do termo eletrostático da energia livre, cálculo do termo de cavitação da energia livre, células (fcc, bcc), *Leapfrog*⁶⁶, reprogramação de *Double-Time Step*. Esse *software* também pode ser acoplado ao programa MOPAC93 ou GAMESS para que seja possível o cálculo de propriedades eletrônicas em solução em determinados passos da simulação. Os termos de curta distância (repulsão-dispersão) e cavitação são calculados no enfoque clássico. Nesse programa, a cavidade sobre o soluto é gerada utilizando-se o algoritmo GEPOL ou de Voronoi-Delaunay, e sobre essa são geradas as cargas segundo o modelo ASC.

Em qualquer simulação de dinâmica molecular, resolve-se as equações de movimento Newtonianas para sistema de partículas considerado para estudo. As forças agindo sobre os átomos são definidas a partir dos gradientes da energia potencial (campos de forças) como funções da distância entre todos os sítios interagentes no sistema. Uma típica implementação é utilizada como forma funcional compatível com a maioria dos campos de força:

$$\begin{aligned}
V = & \sum_{\substack{\text{Ligações} \\ \text{Covalentes}}} K_b (r - r_{eq})^2 \\
& + \sum_{\substack{\text{Ângulos} \\ \text{Covalentes}}} K_a (\theta - \theta_{eq})^2 \\
& + \sum_{\substack{\text{Diedros} \\ \text{Próprios}}} \frac{1}{2} K_l (1 + \cos(m_l \phi - \gamma_l)) \\
& + \sum_{i < j} \left\{ 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right\}
\end{aligned} \tag{29}$$

onde o primeiro somatório é sobre as ligações, o segundo sobre os ângulos e o terceiro sobre as torsões próprias; r_{ij} é a distância entre os átomos i e j . O último somatório contém o termo de Lennard-Jones e o termo de interação Coulômbica. Calcula-se ϵ_{ij} e σ_{ij} segundo as regras de Lorentz-Berthelot⁸⁵. Diedros impróprios são tratados por um potencial torsional impróprio:

$$V_{imp} = \frac{K_d}{2} (\psi - \psi_{eq})^2 \tag{30}$$

Um potencial para água flexível no campo de força SPC também é implementado⁶⁷.

O algoritmo de integração *Leapfrog* (Figura 16) utiliza posições r no tempo t e velocidades v no tempo $t - \Delta t/2$, atualizando as posições e velocidades usando as forças determinadas no instante de tempo t , conforme as seguintes equações:

$$v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{F(t)}{m} \Delta t \tag{31}$$

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \Delta t \tag{32}$$

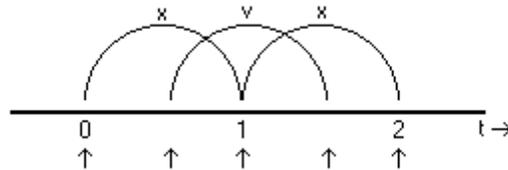


Figura 16 Esquema de Integração do *Leapfrog*

Com a possibilidade de aumento de performance de cálculo com a utilização de técnicas de paralelização, optou-se pelo uso dessa e da utilização de *Threads*^{68,69}. O programa utilizado inicialmente já possuía características de *software* paralelizado com o auxílio de MPI^{70,71} para o cálculo de forças em seu algoritmo. Foram feitas modificações, optando-se pela técnica de Decomposição Espacial⁷² para aumento de velocidade de cálculo. Para o cálculo de Funções de Distribuição Radiais, bem como a geração de cavidade e cálculo dos termos da energia livre de solvatação, optou-se por utilizar a técnica de *Threads*. *Threads* podem ser considerados “processos peso-leve”, onde esses utilizam a mesma área da memória onde está rodando o processo “pai”, ao contrário do uso de *fork()*⁷³, onde novos processos são iniciados a cada chamada. O início de novos processos implica na utilização de novas áreas na memória, aumentando o custo computacional. A utilização de *Threads* permite que o cálculo principal (aqui se considere como cálculo principal a geração de trajetórias) seja conduzido independente de cálculos onde é feita a análise dessas trajetórias ou cálculos de propriedades que variam com o tempo e/ou temperatura (como a energia livre de solvatação em um determinado passo temporal N). Assim, no passo temporal N onde se deseja calcular a propriedade X, inicia-se um *Thread* que se destina exclusivamente ao cálculo dessa propriedade, permitindo que ao mesmo tempo, continue a simulação do líquido sem prejuízo computacional. Essa técnica foi implementada no cálculo de funções de distribuição radiais, funções de correlação temporal (sem interesse direto neste trabalho) e chamadas às sub-rotinas que calculam o termo eletrostático e de cavitação da energia livre de solvatação, bem como a sub-rotina que gera a cavidade do soluto. A implementação dessa técnica permitiu uma melhoria de 10%-20% no tempo das simulações, visto que a geração da cavidade é feita inúmeras vezes e a mesma representa um acréscimo considerável no tempo da simulação. Para uma visão geral do programa, *call-trees* para simulação de sistemas rígidos na Figura 51 e sistemas flexíveis na Figura 52 estão presentes na seção 7.4. A validação⁷⁴ do programa seguiu os seguintes passos:

1. A força em cada átomo é igual ao gradiente negativo da energia;
2. A energia permanece constante após equilíbrio em um ensemble NVE;
3. A flutuação média quadrática da energia total $\Delta E_{tot} = \left\langle \left[E_{tot} - \langle E_{tot} \rangle \right]^2 \right\rangle^{\frac{1}{2}}$ é menor que a flutuação média quadrática da energia cinética ou energia potencial,
4. O *momentum* total do sistema é constante em uma simulação.

4.3. Desenvolvimento

Todas as simulações de dinâmica molecular foram feitas considerando-se uma caixa cúbica contendo 255 moléculas de solvente e uma molécula de soluto com as usuais condições periódicas. Propriedades dependentes de distância foram calculadas usando raio de corte (*cut-off*) correspondendo a meia caixa de comprimento. Interações eletrostáticas de longa distância foram incorporadas à simulação utilizando Campo de Reação.⁷⁵ Um termostato de Nosé-Hoover^{76,77} foi empregado nas simulações no *ensemble NVT* na temperatura de 298 K e volume correspondendo à densidade experimental do solvente empregado. O campo de força utilizado em todas as simulações foi o OPLS^{78,79,80,81}, salvo exceções explicitadas no texto. As equações de movimento foram integradas usando o algoritmo *Leapfrog* para sistemas rígidos e *Double Time-Step*⁸² para sistemas flexíveis. O tempo de integração foi de 2,0 fs (0,2 fs e 2,0 fs usando DTS) em todas as simulações e as listas de vizinhança foram atualizadas a cada 10 passos.

As geometrias iniciais dos solutos envolvidos foram obtidas através de otimização geométrica no nível *ab initio* usando funções de base aug-ccTVZ com MP2 auto-consistente no programa Gaussian98revA9⁸³. Cargas atômicas CHELPG⁸⁴ foram computadas e utilizadas para representar a distribuição de cargas dos solutos necessárias para obtenção das cargas superficiais e interações intermoleculares de longa distância. Essas cargas serviram como cargas iniciais na distribuição de cargas superficiais aparentes antes do início do esquema auto-consistente. Ressalta-se aqui que os cálculos *ab initio* foram utilizados somente para geração de geometrias para *input* da dinâmica molecular, assim como as cargas ChelpG. Durante a simulação de dinâmica molecular, nenhum cálculo *ab initio* foi efetuado.

Outros parâmetros descrevendo interações intermoleculares foram estabelecidos a partir dos parâmetros do campo de força OPLS, aplicando as regras de Lorentz-Berthelot⁸⁵ para obtenção de parâmetros de interação para pares de diferentes átomos.

Configurações iniciais para as simulações foram geradas arranjando-se 255 moléculas de solvente e uma de soluto em uma caixa cúbica de face-centrada (fcc) e as velocidades iniciais correspondendo a um banho termostático de 298 K foram escolhidas aleatoriamente. Para acelerar o período de equilibração, diversos passos de simulação foram executados num termostato Nosé-Hoover no *ensemble NpT*. Após re-escalamento para o correto volume da caixa, uma nova

equilíbrio foi executada no ensemble NVT. As trajetórias no ensemble NVT foram geradas em um tempo não inferior a 120 ps (pico-segundos), chegando, em alguns casos, a mais de 240 ps, tomando como critério de equilíbrio a não alteração das propriedades médias calculadas quanto a uma translação temporal. Em intervalos de 50 passos de simulação, a energia livre de solvatação foi calculada.

A estabilidade das simulações foi verificada acompanhando-se a flutuação da temperatura que, para o ensemble NVT, deverá ser constante, e as flutuações das propriedades foram calculadas. Utilizando o algoritmo GEPOL para geração da cavidade, pode-se verificar a flutuação do volume da cavidade na Figura 17 durante uma simulação de 120 ps, onde nenhuma variação superior a $1,0 \text{ \AA}^3$ é apresentada.

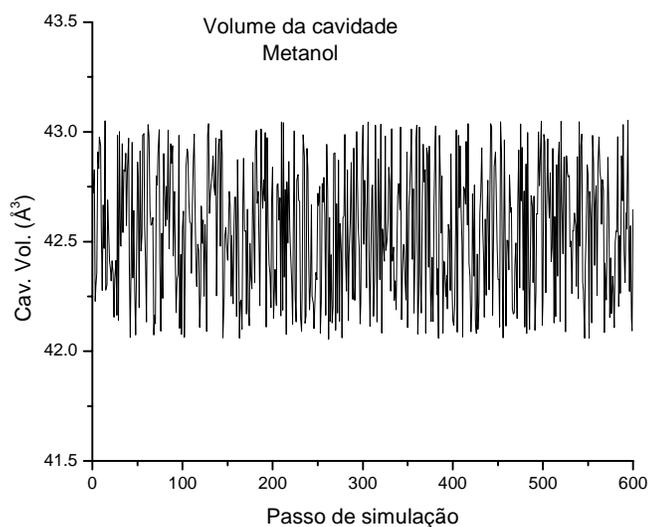


Figura 17 Flutuação do Volume da Cavidade

Comportamentos semelhantes são encontrados nos cálculos das energias: na Figura 18, apresenta-se a flutuação da energia potencial do sistema para uma simulação também de 120 ps com uma energia tendendo a $-11,040 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e com variações na ordem de $\pm 1,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

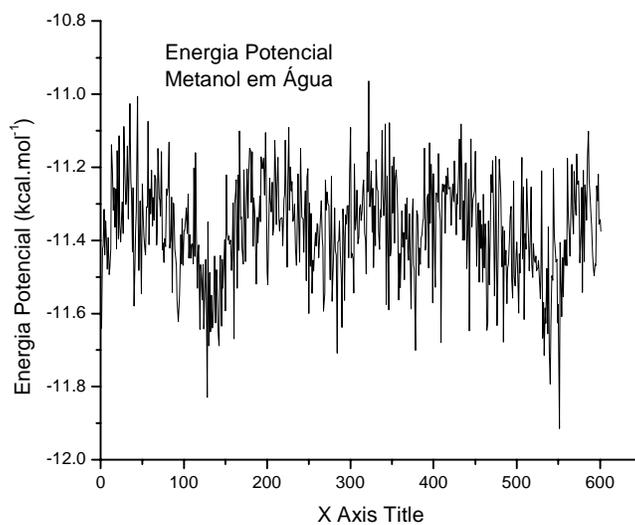


Figura 18 Flutuação da Energia Potencial

A temperatura também é verificada como dentro de limites satisfatórios, como pode ser visto na Figura 19, que mostra a tendência à temperatura de simulação de 298 K.

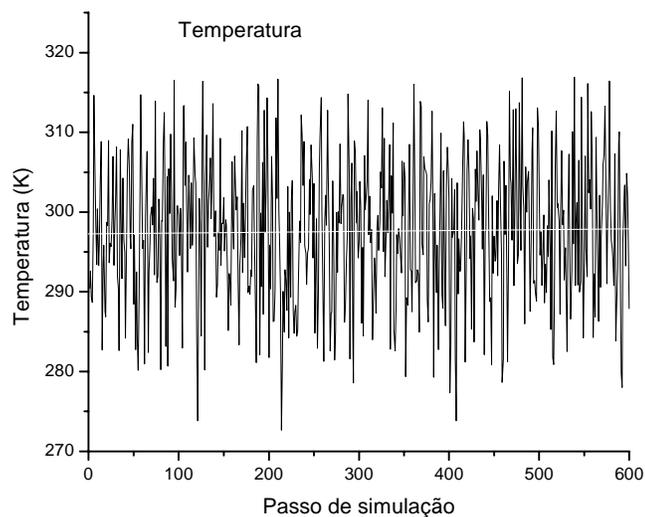


Figura 19 Flutuação da Temperatura

Para verificar a estabilidade das componentes da energia livre de solvatação, gráficos das suas flutuações são apresentados a seguir: para o termo de interação de curta distância, Figura 20, verifica-se comportamento estável durante a simulação, com uma flutuação na ordem de $1.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

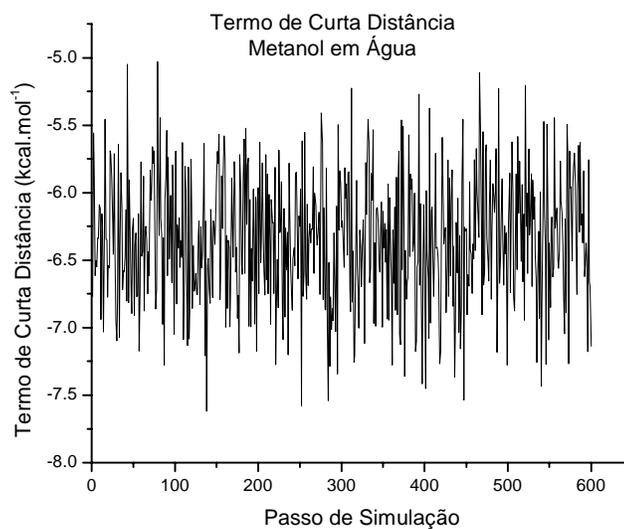


Figura 20 Flutuação no Termo de Curta Distância

Para o termo de cavitação, Figura 21, também verifica-se comportamento estável durante a simulação, com uma flutuação na ordem de $1,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

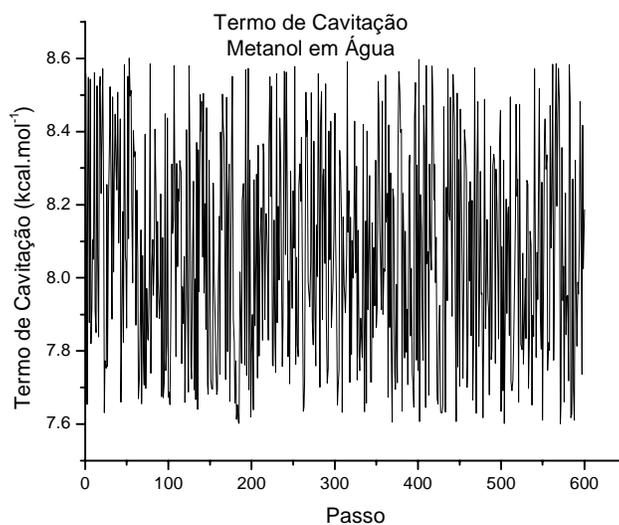


Figura 21 Flutuação no Termo de Cavitação

Para o termo eletrostático, Figura 22, também verifica-se comportamento estável durante a simulação, com uma flutuação na ordem de 1,00 kcal.mol⁻¹.

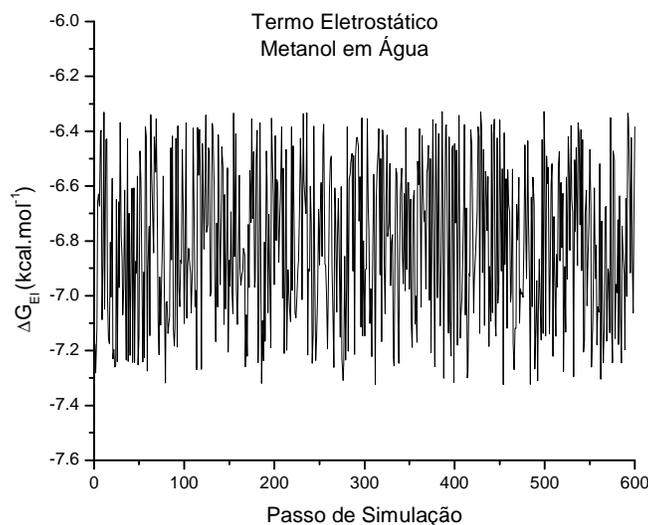


Figura 22 Flutuação no Termo Eletrostático

O somatório dos termos acima demonstrados gera a energia livre de solvatação, principal propósito do cálculo, na qual se verifica, na Figura 23, a constância da propriedade perante uma translação temporal.

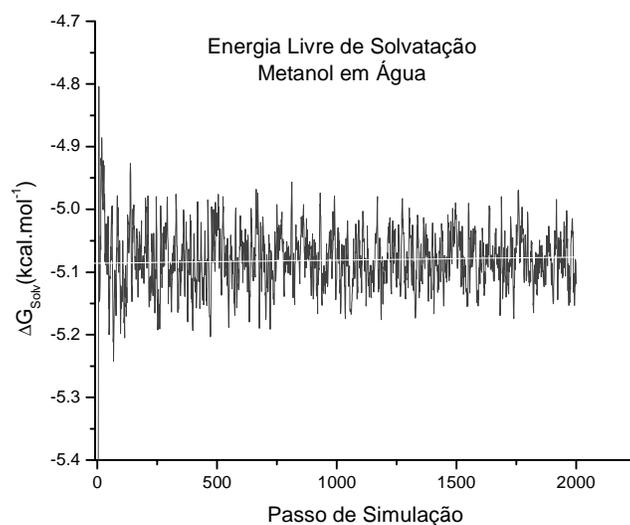


Figura 23 Flutuação na Energia Livre de Solvatação

A estabilidade das simulações foi verificada para todas as simulações apresentadas nesse documento e todas apresentaram comportamento estável frente à análise das flutuações das propriedades destacadas acima.

5. Resultados

Neste capítulo, apresentam-se, na seção 5.1 e 5.2, os resultados obtidos para as simulações utilizando-se o algoritmo GEPOD para geração de cavidades, chamado aqui de geração poliédrica, e na seção 5.3, os resultados obtidos utilizando-se o algoritmo de Voronoi-Delaunay para geração de cavidades.

Foram simuladas soluções de vários solutos em água, DMSO, THF, acetonitrila, CHCl_3 , CCl_4 , CS_2 , metanol, n-octanol e benzeno. Os campos de força utilizados para cada sistema foram:

Campo de Força do solvente (Água): SPC/E⁸⁶

Campo de Força do solvente (DMSO): Ref. 87

Campo de Força do solvente (CHCl_3): Ref. 88

Campo de Força do solvente (CCl_4): Ref. 89

Campo de Força do solvente (CS_2): Ref. 90

Campo de Força dos demais solventes: OPLS⁷⁸

Campo de Força dos solutos: OPLS

Para simulação em sistemas aquosos, poder-se-ia optar por vários campos de força como SPC ou TIPxP. Na Tabela 1, encontram-se testes feitos com 3 campos de força TIPxP^{91,92} e SPC/E, mostrando que a opção pelo SPC/E é adequada.

	SPC/E	TIP3P	TIP4P	TIP5P
ΔG_{solv}	-5,1±0,11	-4,8±0,67	-4,9±0,14	-5,2±0,07
ΔG_{el}	-6,8±0,27	-5,9±0,44	-6,3±0,32	-6,9±0,28
ΔG_{cav}	8,1±0,37	8,2±0,54	8,1±0,24	8,1±0,22
ΔG_{SR}	-6,4±0,24	-7,1±0,77	-6,1±0,64	-6,4±0,17
Energias em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 1 Comparação entre campos de força TIPxP e SPC/E em simulação utilizando água como solvente e metanol como soluto

Os dados experimentais nas condições padrão apresentados nas tabelas da seção 5 são encontrados na literatura^{93,94}. Sistemas soluto-solvente cuja energia livre de solvatação não é disponível na literatura têm seus resultados finais apenas apresentados sem comparação com dados experimentais. Raios de Van der Waals são obtidos do conjunto de Bondi⁹⁵, e diâmetros de

moléculas de solvente para os cálculos com geração poliédrica, bem como do termo de cavitação adicionado à energia livre de solvatação no modelo de Voronoi-Delaunay, são utilizados conforme encontrados no programa Gaussian98revA9⁸³. As constantes dielétricas dos solventes são encontradas na referência 96 e são apresentadas na Tabela 2.

Solvente	Água	DMSO	THF	CH ₃ CN	CHCl ₃	CCl ₄	Benzeno	CS ₂	Metanol	n-Octanol
ϵ	78,39	46,70	7,58	37,50	4,72	2,23	2,25	4,75	33,36	9,93

Tabela 2 Constantes Dielétricas dos solventes utilizados

Todas as simulações apresentadas na seção 5.1, perfazendo um total de 157 simulações, foram calculadas usando o programa descrito na seção 4.2 no modo serial e utilizando um computador ATHLON 800 MHz, com 64 Mbytes de RAM (*Random Access Memory*). Cada simulação de aproximadamente 120 ps utilizava, em média, 6 horas de CPU (*Central Process Unit*); portanto, cerca de 39 dias e 6 horas de CPU para todas as simulações apresentadas nesta seção. Na seção 5.3, são apresentadas mais 195 simulações, das quais a maioria foi feita no mesmo computador acima citado e em modo serial, com exceção das simulações para soluções cujos solventes eram metanol e n-octanol. Nessas últimas, utilizou-se o programa em modo paralelo em um mini *cluster* de 4 nodos DURON 800 MHz com 64 Mbytes de RAM. Cada simulação de cerca de 120 ps foi executada em aproximadamente 5 horas e meia, exceto soluções cujo solvente era n-octanol, que eram simuladas em cerca de 0,5 ns. O tempo total de CPU para esse conjunto pode ser estimado em cerca de 85 dias de CPU. Portanto, estima-se que o tempo total de CPU da parte prática desse trabalho é de aproximadamente 125 dias de CPU.

Simulações de pares soluto-*n*-octanol utilizando geração poliédrica foram feitas considerando-se os sistemas flexíveis e utilizando o algoritmo de integração *Double-Time Step*. Todas as outras simulações foram feitas considerando-se os sistemas rígidos e utilizando-se o algoritmo *Leapfrog*.

Simulação de pares soluto-*n*-octanol utilizando geração de Voronoi-Delaunay foram feitas considerando-se os sistemas flexíveis e utilizando-se o algoritmo de integração *Double-Time Step*.

Todas as outras simulações foram feitas considerando-se os sistemas rígidos e utilizando-se o algoritmo *Leapfrog*.

5.1. Cavidade Padrão (Geração Poliédrica)

Foram simuladas soluções dos seguintes solventes: água,¹¹⁶ DMSO, THF, n-octanol,¹¹⁴ Acetonitrila, clorofórmio,⁹⁷ tetracloreto de carbono⁹⁷, benzeno⁹⁷ e dissulfeto de carbono, os quais foram escolhidos pela sua relevância na química, formando pares com os seguintes solutos: 1,2-dimetóximetano, 1,2-etanodiol, acetamida, acetofenona, acetonitrila, ácido acético, ácido butanóico, ácido propanóico, água, amônia, anilina, anisol, benzaldeído, benzeno, benzenotiol, butanona, ciclohexano, cloreto de vinila, clorofórmio, clorometano, cloroetano, ciclorometano, dimetilamina, dioxano, DMSO, E-dicloroetano, etanol, etanotiol, éter dietílico, etilbenzeno, fenol, fluorbenzeno, glicerol, metanol, metanotiol, metilamina, metóxi-metano, m-xileno, neopentano, n-octano, n-octanol, o-xileno, piridina, piperidina, n-propanol, propano, p-xileno, THF, THP, tiofenol, tricloroetano, tricloroetano e tolueno. Os pares soluto-solvente foram escolhidos de acordo com a disponibilidade de dados experimentais de energia livre de solvatação. Pares cujas energias livres de solvatação não estavam disponíveis foram escolhidos aleatoriamente para simulação, a isso se deve o fato de que os conjuntos apresentados não sejam uniformes na escolha dos pares simulados.

A energia livre de solvatação ΔG_{solv} , conforme a equação (15), foi calculada a partir de simulações cujas médias sobre um grande número de configurações ao longo da trajetória dessas soluções foram calculadas. As configurações analisadas são temporalmente separadas por 50 passos de simulação e podem portanto, serem consideradas estatisticamente independentes. As energias de solvatação são apresentadas nas seguintes tabelas: Tabela 3: Água; Tabela 4: DMSO; Tabela 5: THF; Tabela 6: Clorofórmio; Tabela 7: Tetracloreto de Carbono; Tabela 8: Dissulfeto de Carbono, Tabela 9: Acetonitrila e Tabela 10: Benzeno. Também incluídos nas tabelas estão os valores de energias livres de solvatação experimentais, quando esses são disponíveis. Analisando os dados dessas tabelas, torna-se evidente que a metodologia empregada é capaz de fornecer energias livres em boa concordância com os achados experimentais para os solventes considerados. Para resultados cuja comparação com os achados experimentais é possível, erros em torno de 0,50 kcal.mol⁻¹ são apresentados. Na Tabela 3 encontram-se 30 pares soluto-água, onde o valor médio para energia livre eletrostática é de -5,21 kcal.mol⁻¹, para o termo de curta distância é de -8,22 kcal.mol⁻¹ e para o termo de cavitação é de 9,78 kcal.mol⁻¹. Nesse conjunto, deve-se esperar uma boa concordância com achados experimentais, visto que o modelo de geração de cavidade implica a

consideração da isotropia de forma da molécula do solvente; no caso da molécula de água, pode ser considerado quase ideal.

Água	Simulação MD				EXP
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,2-Etanodiol	-8,10±0,92	-7,89±0,22	8,33±0,56	-7,66±0,55	-7,70
Acetamida	-10,64±0,49	-10,62±0,25	11,28±0,32	-9,98±0,13	-9,70
Acetona	-5,99±0,66	-7,83±0,19	9,89±0,16	-3,83±0,60	-4,60
Acetonitrila	-5,89±0,46	-7,36±0,75	8,05±0,84	-4,36±0,41	-3,90
Ácido Acético	-7,52±0,33	-9,20±0,33	10,15±0,51	-6,57±0,21	-6,70
Ácido Butanóico	-8,39±0,54	-11,84±0,77	14,07±0,49	-6,16±0,48	-6,40
Ácido Propanóico	-7,50±0,85	-7,83±0,68	9,07±0,19	-6,26±0,38	-6,50
Água	-7,41±0,33	-4,12±0,15	4,79±0,20	-6,74±0,25	-6,30
Amônia	-6,23±0,82	-3,62±0,62	4,64±0,95	-5,21±0,15	-4,30
Benzenotiol	-3,84±0,72	-10,69±0,16	12,64±0,11	-1,89±0,07	-2,60
Ciclohexano	-0,10±0,35	-5,93±0,26	7,81±0,15	1,78±0,34	1,20
Cloreto de Vinila	-1,88±0,73	-6,69±0,60	8,15±0,35	-0,42±0,22	-0,60
Clorofórmio	-6,11±0,64	-5,92±0,68	10,03±0,62	-3,00±0,16	-1,10
Clorometano	-1,12±0,25	-8,69±0,48	9,08±0,64	-0,73±0,12	-0,60
Diclorometano	-3,47±0,13	-9,20±0,16	10,78±0,16	-1,88±0,15	-1,40
Dimetilamina	-5,10±0,85	-6,06±0,39	6,55±0,56	-4,61±0,40	-4,30
Dioxano	-7,33±0,94	-8,31±0,94	10,88±0,25	-4,76±0,35	-5,10
E-Dicloroeteno	-4,87±0,70	-4,34±0,26	7,37±0,22	-1,84±0,77	-0,80
Etanol	-6,44±0,63	-7,14±0,97	9,31±0,18	-4,27±0,50	-5,00
Glicerol	-11,86±0,52	-6,51±0,88	10,48±0,70	-7,89±1,01	-9,10
Metanol	-6,81±0,27	-6,38±0,24	8,09±0,37	-5,08±0,11	-5,10
Metanotiol	-3,77±0,21	-8,45±0,22	11,35±0,31	-0,89±0,28	-1,20
Metilamina	-5,88±0,27	-8,50±0,18	9,63±0,29	-4,81±0,23	-4,60
Metóxi-Metano	-2,51±0,73	-11,48±0,62	11,32±0,64	-2,67±0,11	-1,90
Neopentano	-0,03±0,62	-14,43±0,35	16,06±0,84	1,60±0,57	2,50
n-propanol	-6,69±0,36	-6,76±0,49	9,19±0,83	-4,26±0,33	-4,80
Propano	-0,05±0,14	-5,36±0,68	6,94±0,74	1,53±0,19	2,00
THF	-4,28±0,18	-14,84±0,96	15,30±0,70	-3,82±0,37	-3,50
Tiofenol	-4,11±0,33	-11,96±0,48	14,20±0,66	-1,87±0,08	-2,60
Tricloroetano	-1,12±0,43	-6,45±0,48	8,05±0,54	0,48±0,20	-0,30
Energias em kcal.mol ⁻¹ $\epsilon=78,36$ Diâmetro do solvente= 2,77 Å					

Tabela 3 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Água

Na Figura 24 está apresentado o gráfico de correlação entre os achados experimentais e os valores calculados apresentados na Tabela 3. Nota-se nesse gráfico que nenhum erro sistemático se

faz presente quando compara-se a linha tracejada representando $\Delta G_{Exp} = \Delta G_{Calc}$ com os resultados apresentados além do pequeno desvio padrão dos dados calculados.

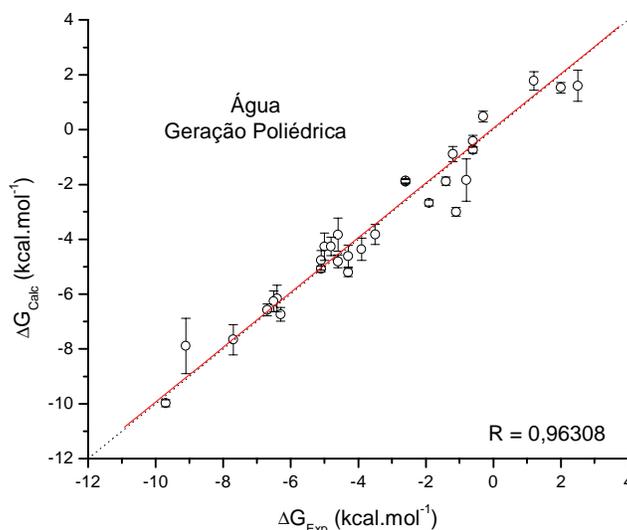


Figura 24 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para a Água

Para a Tabela 4, têm-se 19 simulações com DMSO como solvente, onde, para aqueles sistemas cuja energia livre de solvatação experimental é disponível, os erros são satisfatórios. A molécula de DMSO sai um pouco da idealidade da isotropia geométrica, fazendo com que a cavidade gerada não caracterize de forma também ideal o soluto, podendo, então, levar a resultados não tão satisfatórios como no caso ideal da água. A energia de cavitação média, nesse caso, é de $14,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Quando comparada à média da água ($9,78 \text{ kcal.mol}^{-1}$), mostra a evidência de maior trabalho para geração da cavidade, fato que se deve a o volume da molécula de DMSO ($70,94 \text{ \AA}^3$) ser consideravelmente maior que o volume de uma molécula de água ($18,07 \text{ \AA}^3$). O valor médio para energia livre de curta distância nesse caso é de $-12,72 \text{ kcal.mol}^{-1}$, enquanto que para água é somente $-8,09 \text{ kcal.mol}^{-1}$, mostrando que principalmente as interações de dispersão estabilizantes do sistema estão presentes em maior proporção para esse sistema. O valor médio para a energia livre eletrostática é de $-6,57 \text{ kcal.mol}^{-1}$, mais estabilizador do sistema que no caso da água ($-5,21 \text{ kcal.mol}^{-1}$), devido, possivelmente, à forte interação eletrostática dos grupos sulfóxido com o soluto.

DMSO	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	-5,31±0,32	-13,51±0,51	13,49±0,39	-5,79±0,81	-4,90
2-propanol	-8,21±0,70	-7,97±0,40	11,14±0,38	-5,04±0,52	-
Anisol	-10,15±0,43	-13,90±0,47	15,88±0,24	-8,17±0,66	-
Benzeno	-5,29±0,56	-12,39±0,62	12,71±0,34	-4,97±0,12	-
Butanona	-4,01±0,42	-14,04±0,40	13,24±0,50	-4,81±0,53	-4,23
Dietil éter	-6,11±0,37	-12,28±0,48	15,10±0,18	-3,29±0,10	-
Dimetil éter	-6,41±0,52	-8,60±0,44	9,84±0,45	-5,17±0,19	-
Etanol	-5,82±0,33	-10,24±0,34	10,38±0,61	-5,68±0,39	-5,52
Etilbenzeno	-5,47±0,49	-15,66±0,71	16,99±0,31	-4,14±0,52	-
Fenol	-11,40±0,67	-10,86±0,45	13,23±0,59	-9,03±0,42	-
Fluorobenzeno	-6,67±0,81	-12,07±0,51	13,61±0,71	-5,13±0,47	-
<i>m</i> -xileno	-5,80±0,42	-15,03±0,65	17,40±0,40	-3,43±0,33	-
<i>n</i> -butanol	-8,44±0,58	-11,15±0,41	14,41±0,43	-5,18±0,32	-
<i>n</i> -octano	-2,37±0,42	-23,26±0,61	22,67±0,30	-2,96±0,46	-2,84
<i>n</i> -propanol	-7,21±0,72	-9,62±0,42	12,16±0,41	-4,67±0,64	-
<i>p</i> -xileno	-5,78±0,38	-14,62±0,52	17,29±0,19	-3,11±0,51	-
THF	-9,01±0,48	-9,09±0,41	12,64±0,46	-5,46±0,69	-
THP	-8,22±0,45	-11,48±0,55	14,23±0,45	-5,47±0,39	-
Tolueno	-3,38±0,25	-16,12±0,45	14,93±0,55	-4,57±0,37	-4,42
Energias em kcal.mol ⁻¹ $\epsilon = 46,70$ Diâmetro do solvente= 4,91 Å					

Tabela 4 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: DMSO

No seguinte caso (Tabela 5), apresentam-se 20 simulações de pares soluto-THF. Poucos achados experimentais estão disponíveis para comparação, prejudicando a análise. Analisando o comportamento dos componentes da energia livre de solvatação com relação aos solventes já apresentados, o termo eletrostático apresenta um valor médio de $-7,67$ kcal.mol⁻¹, o termo de cavitação tem valor médio de $14,83$ kcal.mol⁻¹ e o termo de curta distância tem valor médio de $-12,82$ kcal.mol⁻¹. Nota-se, por exemplo, que sistemas como *n*-pentanol e anisol têm um valor muito alto (em módulo) quando comparados com etanol, embora exista um comportamento crescente (também em módulo) do valor da energia quando se analisa uma série homóloga como etanol, propanol, butanol e pentanol. O termo de curta distância elevado pode ser explicado pelo maior número de sítios de interação entre soluto-THF que nos casos anteriormente analisados, e o termo de cavitação elevado em média se deve ao fato do volume de exclusão do solvente ser mais elevado quando no uso desse solvente

THF	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	-7,31±0,37	-11,70±0,37	14,73±0,44	-4,28±0,63	-5,17
2-propanol	-8,69±0,38	-13,55±0,76	16,00±0,38	-6,24±0,24	-
Anisol	-9,17±0,43	-16,46±0,78	16,99±0,64	-8,64±0,87	-
Benzeno	-6,12±0,56	-12,94±0,96	13,76±0,68	-5,30±0,25	-
Butanona	-7,34±1,02	-11,49±0,87	14,82±0,50	-4,01±0,50	-4,54
Diclorometano	-6,49±0,64	-12,42±0,81	12,93±0,76	-5,98±0,22	-
Dietil éter	-6,68±0,76	-12,81±0,77	15,78±0,38	-3,71±0,67	-
Dimetil éter	-6,44±0,52	-12,31±0,93	12,84±0,45	-5,91±0,14	-
Etanol	-6,54±0,27	-12,76±0,31	14,08±0,71	-5,22±0,44	-4,56
Etilbenzeno	-6,68±0,64	-16,28±0,45	17,85±0,31	-5,11±0,33	-
Fenol	-9,05±0,67	-14,20±0,78	13,13±0,78	-10,12±0,21	-
<i>m</i> -xileno	-5,46±0,42	-17,77±0,46	18,86±0,46	-4,37±0,15	-
<i>n</i> -butanol	-9,76±0,53	-13,72±0,35	18,46±0,43	-5,02±0,15	-
<i>n</i> -octano	-7,05±0,40	-15,91±0,34	17,49±0,40	-5,47±0,21	-5,39
<i>n</i> -pentanol	-9,95±0,58	-11,13±0,45	15,05±0,93	-6,03±0,25	-
<i>n</i> -propanol	-8,05±4,11	-10,89±0,46	14,43±0,46	-4,51±0,23	-
<i>o</i> -xileno	-5,69±0,96	-16,93±0,76	17,96±0,19	-4,66±0,74	-
THF	-9,80±0,47	-11,00±0,54	14,06±0,46	-6,74±0,54	-
THP	-9,73±0,55	-11,49±0,55	15,34±0,64	-5,88±0,46	-
Tolueno	-7,38±0,27	-13,54±0,40	14,91±0,65	-6,01±0,64	-5,50
Energias em kcal.mol ⁻¹ $\epsilon = 7,58$ Diâmetro do solvente= 5,80 Å					

Tabela 5 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: THF

No seguinte conjunto apresentado na Tabela 6, apresenta-se 22 simulações de pares soluto-clorofórmio. Seguindo o protocolo de análise dos termos da energia livre com relação aos já apresentados, tem-se nesse conjunto um valor médio de $-6,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para energia livre eletrostática, valor compatível com a baixa polaridade desse solvente e uma distribuição de cargas que não se espera que gere uma componente eletrostática alta (sempre referindo-se ao módulo dessa). Espera-se que nesse caso o termo de curta distância prevaleça como realmente acontece (média de $-11,75 \text{ kcal.mol}^{-1}$) devido ao fato de esse solvente ter uma polarização considerável pela presença de três átomos de cloro, gerando um efeito de dispersão razoável. O termo de cavitação médio de $13,21 \text{ kcal.mol}^{-1}$ não tão elevado quanto no caso do THF relaciona-se com a isotropia de forma desse solvente. O clorofórmio não é um caso muito discrepante do solvente com forma ideal esférica para o algoritmo GEPOL, levando assim a uma cavidade mais próxima da realidade e a esse valor menor que no caso do THF. Nessas simulações os resultados de energia livre de solvatação são bastante aproximados dos achados experimentais como mostra a Tabela 6.

CHCl ₃	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	-6,54±0,35	-12,20±0,85	13,29±0,47	-5,45±0,18	-6,21
2-propanol	-7,04±0,75	-9,53±0,76	11,54±0,94	-5,03±0,24	-4,28
Ácido Acético	-6,43±0,42	-9,71±0,93	11,62±0,69	-4,52±0,84	-4,74
Água	-4,09±0,63	-10,59±0,44	11,89±0,35	-2,79±0,49	-2,05
Amônia	-3,88±0,66	-5,59±0,55	7,43±0,45	-2,04±0,21	-2,41
Anisol	-8,01±0,45	-14,28±0,46	15,08±0,71	-7,21±0,96	-6,24
Benzaldeído	-9,80±0,88	-9,15±0,61	12,11±0,49	-6,84±0,82	-7,09
Benzeno	-5,41±0,50	-12,53±0,93	12,81±0,43	-5,13±0,20	-4,64
Butanona	-6,82±0,43	-11,37±0,73	13,94±0,75	-4,25±0,46	-5,43
Dietil éter	-5,78±0,34	-15,01±0,94	16,10±0,14	-4,69±0,48	-4,32
Etanol	-4,04±0,38	-10,85±0,76	10,88±0,99	-4,01±0,39	-3,94
Etilbenzeno	-6,68±0,41	-17,87±0,92	17,99±0,71	-6,56±0,34	-5,94
Fenol	-6,76±0,62	-15,83±0,43	13,43±0,96	-9,16±0,21	-7,14
H ₂ S	-1,99±0,51	-4,56±0,76	5,44±0,38	-1,11±0,33	-0,51
<i>m</i> -xileno	-8,50±0,44	-12,51±0,91	16,50±0,56	-4,51±0,16	-5,86
<i>n</i> -butanol	-6,78±0,59	-13,22±0,96	14,01±0,42	-5,99±0,12	-5,28
<i>n</i> -octano	-7,54±0,41	-15,11±0,66	16,77±0,71	-5,88±0,73	-5,25
<i>n</i> -pentanol	-7,93±0,58	-13,13±0,39	14,29±0,98	-6,77±0,75	-5,90
<i>n</i> -propanol	-6,70±0,76	-9,76±0,43	12,36±0,73	-4,10±0,23	-4,41
<i>o</i> -xileno	-9,43±0,37	-10,65±0,52	15,19±0,94	-4,89±0,74	-6,23
Piridina	-8,79±0,47	-11,02±0,92	13,84±0,80	-5,97±0,57	-6,45
Tolueno	-6,55±0,27	-13,93±0,64	14,43±0,75	-6,05±0,93	-5,48
Energias em kcal.mol ⁻¹ $\epsilon = 4,72$ Diâmetro do solvente= 5,02 Å					

Tabela 6 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Clorofórmio

Na Figura 25, apresenta-se o gráfico de correlação entre os valores calculados e os achados experimentais para o conjunto simulado e apresentado na Tabela 6. Nota-se, nesse caso, que os resultados apresentam-se como um conjunto difuso de pontos ao redor da reta $\Delta G_{EXP} \times \Delta G_{Calc}$; porém sem nenhum desvio sistemático.

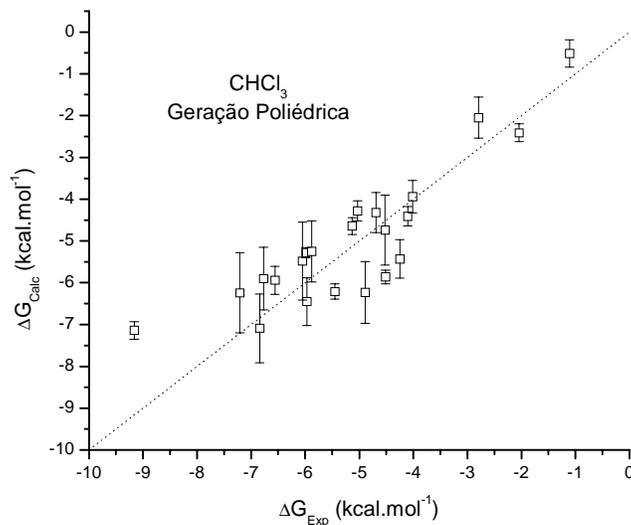


Figura 25 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CHCl₃

Na Tabela 7, apresentam-se 21 simulações de pares soluto-tetracloro de carbono. Nesse conjunto, os resultados experimentais disponíveis servem de comparação para os resultados das simulações e levam à conclusão que sistemas que se aproximam mais do comportamento ideal esférico do solvente são descritos de forma mais confiável pelo algoritmo GEPO. Os quatro átomos de cloro ligados ao carbono produzem uma molécula esferoidal (simetria Td) com grande volume, o que facilita sua descrição pelo algoritmo. Esse fato também se relaciona ao valor médio de energia livre de cavitação de 13,32 kcal.mol⁻¹. Esse valor pode ser considerado alto, mas, quando comparado com o valor médio para simulações de pares soluto-clorofórmio (13,21 kcal.mol⁻¹), pode-se concluir que seria esperado um valor superior. O conjunto de solutos difere, portanto é necessária uma análise independente dos resultados de energia de cavitação: nesse conjunto, assim como no conjunto do clorofórmio, discrepâncias como a alta energia de cavitação para água são observadas. Compara-se, por exemplo, butanona, que tem um valor dessa propriedade inferior ao valor apresentado quando o solvente utilizado é a água. Obviamente, esse é um comportamento anômalo do algoritmo, assim como a inversão observada quando se analisa tolueno e piridina nos dois conjuntos (CCl₄ e CHCl₃). Espera-se que o volume de ambas as cavidades aumente quando dissolvidos em CCl₄; porém, esse comportamento não é observado. Tolueno em CCl₄ mostra uma menor energia de cavitação que em CHCl₃, ao passo que piridina tem sua energia aumentada, como era de se esperar. No termo de curta distância, o maior número de átomos de cloro, no caso do clorofórmio, faz com que o sistema tenha interações de dispersão mais

pronunciadas, como mostra o valor médio de $-12,31 \text{ kcal.mol}^{-1}$. O termo eletrostático médio de $-5,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ satisfaz a expectativa e está em concordância com o fato da diferença de momento de dipolo entre CCl_4 e CHCl_3 . Mesmo sendo uma molécula que pode exibir dipolo induzido, o tetracloreto de carbono não tem a mesma interação eletrostática forte quando comparado com o CHCl_3 .

CCl_4	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	$-5,11 \pm 0,50$	$-13,03 \pm 0,99$	$12,89 \pm 0,67$	$-5,26 \pm 0,39$	$-4,97$
Ácido Acético	$-5,44 \pm 0,13$	$-9,11 \pm 0,38$	$11,07 \pm 0,38$	$-3,49 \pm 0,38$	$-3,64$
Água	$-1,38 \pm 0,43$	$-5,93 \pm 0,45$	$6,89 \pm 0,97$	$-1,15 \pm 0,55$	$-0,85$
Amônia	$-2,39 \pm 0,13$	$-5,93 \pm 0,85$	$6,17 \pm 0,98$	$-0,94 \pm 0,18$	$-1,06$
Anisol	$-7,97 \pm 0,73$	$-13,90 \pm 0,46$	$16,00 \pm 0,73$	$-5,87 \pm 0,64$	$-5,49$
Benzeno	$-6,69 \pm 0,44$	$-10,07 \pm 0,55$	$12,85 \pm 0,79$	$-4,81 \pm 0,34$	$-4,50$
Butanona	$-6,54 \pm 0,33$	$-11,58 \pm 0,41$	$13,23 \pm 0,64$	$-4,89 \pm 0,50$	$-4,09$
Dietil éter	$-7,99 \pm 0,82$	$-7,02 \pm 0,28$	$11,45 \pm 0,68$	$-3,56 \pm 0,18$	-
Dimetil éter	$-7,87 \pm 0,93$	$-5,40 \pm 0,46$	$9,86 \pm 0,25$	$-3,41 \pm 0,45$	-
Etanol	$-3,46 \pm 0,39$	$-9,74 \pm 0,24$	$10,11 \pm 0,85$	$-3,10 \pm 0,61$	$-2,96$
Etilbenzeno	$-9,01 \pm 0,76$	$-13,30 \pm 0,70$	$16,34 \pm 0,78$	$-5,98 \pm 0,31$	$-5,67$
Fenol	$-8,02 \pm 0,76$	$-16,38 \pm 0,59$	$13,36 \pm 0,75$	$-5,72 \pm 0,59$	$-6,14$
Metanol	$-4,13 \pm 0,10$	$-9,14 \pm 0,27$	$10,78 \pm 0,15$	$-2,91 \pm 0,45$	$-2,25$
Metilamina	$-3,22 \pm 0,34$	$-13,05 \pm 0,42$	$10,86 \pm 0,41$	$-3,44 \pm 0,71$	$-2,53$
<i>m</i> -xileno	$-6,73 \pm 0,28$	$-15,25 \pm 0,78$	$16,43 \pm 0,78$	$-5,70 \pm 0,40$	$-5,71$
<i>n</i> -butanol	$-5,96 \pm 0,61$	$-12,96 \pm 0,31$	$13,66 \pm 0,64$	$-4,90 \pm 0,43$	$-4,20$
<i>n</i> -octano	$-6,00 \pm 0,30$	$-18,42 \pm 0,81$	$19,61 \pm 0,66$	$-4,82 \pm 0,66$	$-5,25$
<i>n</i> -propanol	$-4,76 \pm 0,78$	$-11,24 \pm 0,40$	$11,87 \pm 0,28$	$-4,13 \pm 0,41$	$-3,64$
<i>o</i> -xileno	$-6,86 \pm 0,38$	$-15,29 \pm 0,79$	$16,28 \pm 0,52$	$-5,74 \pm 0,19$	$-6,07$
Piridina	$-6,34 \pm 0,45$	$-11,44 \pm 0,21$	$12,10 \pm 0,15$	$-5,68 \pm 0,46$	$-5,01$
Tolueno	$-7,05 \pm 0,61$	$-11,82 \pm 0,54$	$14,67 \pm 0,67$	$-4,21 \pm 0,71$	$-5,12$
Energias em kcal.mol^{-1} $\epsilon = 2,23$ Diâmetro do solvente = $5,38 \text{ \AA}$					

Tabela 7 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Tetracloreto de Carbono

Na Figura 26, apresentam-se o gráfico de correlação entre os valores calculados e os achados experimentais para o conjunto simulado e apresentado na Tabela 7. Nota-se, nesse caso, que os resultados apresentam-se como um conjunto não tão difuso de pontos ao redor da reta ΔG_{EXP} X ΔG_{Calc} como o apresentado para o conjunto de simulações de pares soluto-clorofórmio, fato decorrente da maior esfericidade do solvente, também sem nenhum desvio sistemático.

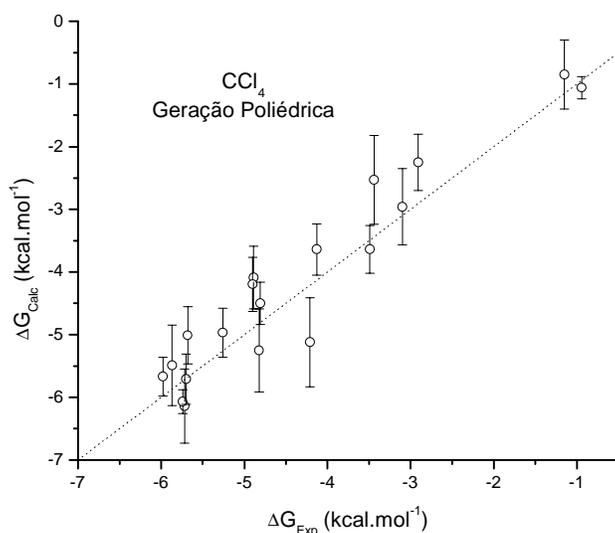


Figura 26 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CCl_4

Na Tabela 8, apresentam-se 10 simulações de pares soluto- CS_2 . Nesses sistemas, um solvente razoavelmente elipsoidal é utilizado. Como já comentado, solventes que não têm forma razoavelmente esférica podem levar a uma construção errônea de cavidade, mas, no caso do conjunto aqui apresentado, os resultados foram satisfatórios para a metodologia adotada. Um pequeno erro médio quando se comparam os dados experimentais é apresentado. O termo eletrostático médio de $-6,65 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pode ser considerado elevado; porém, em um sistema com solvente altamente polarizável, como nesse caso, pode-se esperar um valor como o apresentado. A energia de cavitação média de $12,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$ deve-se ao grande volume do solvente e, quando comparada a sistemas soluto- CCl_4 , essa é menor, comprovando a dependência formal do algoritmo ao volume do solvente. O termo de curta distância médio de $-10,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pode ser considerado inferior ao esperado. No caso de um sistema formado por um solvente contendo dois átomos de enxofre, deve-se esperar uma contribuição de curta distância mais elevada devido à dispersão. O termo repulsivo de curta distância pode estar relacionado com esse achado, diminuindo, assim, o valor final do termo de curta distância.

CS ₂	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	-4,69±0,45	-12,52±0,62	12,22±0,83	-4,99±0,62	-4,67
Ácido Acético	-4,55±0,16	-10,49±0,50	11,18±0,28	-3,86±0,85	-2,98
Benzeno	-8,98±0,37	-6,14±0,67	10,08±0,43	-5,04±0,77	-
Butanona	-4,45±0,55	-9,16±0,44	11,50±0,13	-2,11±0,67	-3,85
Etanol	-4,45±0,96	-10,72±0,61	11,49±0,94	-3,68±0,84	-2,95
Fenol	-8,78±0,78	-11,34±0,97	13,00±0,46	-7,12±0,90	-6,27
n-octano	-6,75±0,66	-14,81±0,66	16,45±0,43	-5,11±0,30	-5,68
THF	-9,00±0,19	-8,45±0,46	11,66±0,78	-5,79±0,64	-
THP	-8,78±0,78	-11,87±0,75	14,78±0,94	-5,87±0,68	-
Tolueno	-6,05±0,78	-9,22±0,55	10,38±0,51	-4,89±0,39	-5,39
Energias em kcal.mol ⁻¹ $\epsilon = 4,75$ Diâmetro do solvente= 5,10 Å					

Tabela 8 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Dissulfeto de Carbono

Na Figura 27, apresentam-se o gráfico de correlação entre resultados simulados e dados experimentais para o conjunto de simulações de pares soluto-CS₂. Poucos pares ΔG_{EXP} X ΔG_{CALC} estão disponíveis, mas é possível notar que nenhum desvio sistemático está presente.

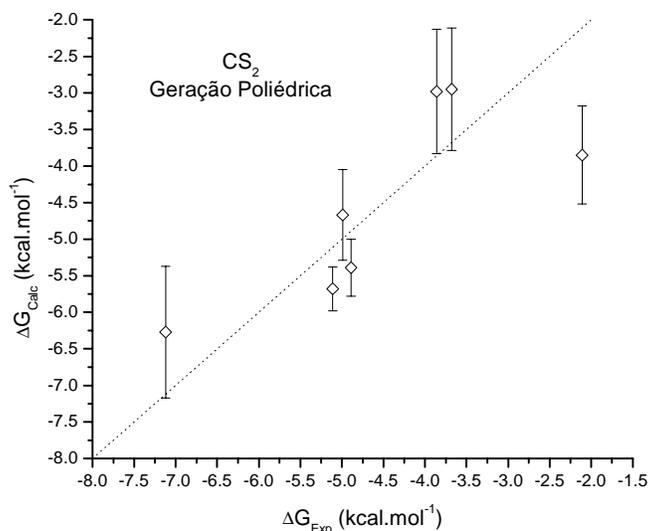


Figura 27 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} X ΔG_{calc} para o CS₂

Na Tabela 9, encontram-se 14 simulações de pares soluto-acetonitrila. Poucos resultados experimentais disponíveis para comparação tornam as conclusões impossíveis quanto à precisão dos resultados apresentados. Um termo médio eletrostático de $-7,06$ kcal.mol⁻¹ confere a esse

conjunto uma alta interação eletrostática. Essa interação alta oriunda da alta polarização da molécula do solvente devido ao grupamento nitrila é esperada, visto que todos solutos do conjunto simulado têm algum grupo altamente polarizável (carbonila, hidroxila). Pode-se notar que o alcano presente no conjunto (n-octano) apresenta um termo eletrostático bastante baixo quando comparado ao resto do conjunto, ao passo que o sistema tolueno-acetonitrila tem um termo eletrostático comparável aos restantes, fruto da interação com o sistema π do soluto. Os éteres presentes possuem um termo comparável em magnitude, podendo-se considerar esse fato uma discrepância. O termo de curta distância médio de $-13,37 \text{ kcal.mol}^{-1}$ é compatível com um sistema que pode apresentar interação de dispersão razoável devido ao grupamento nitrila, porém muito elevado para o sistema quando comparado com os sistemas anteriormente analisados. O termo de cavitação médio de $14,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$ é muito elevado para o conjunto. Pode-se considerar que essa seja uma falha na metodologia adotada. A molécula de acetonitrila tem um volume muito inferior ao volume de moléculas como CS_2 e exibe um termo de cavitação mais elevado. Considera-se, nesse caso, que resultados com boa concordância com valores experimentais possam ser fruto de cancelamento de erros entre os termos. Para aqueles pares soluto-acetonitrila cuja comparação com resultados experimentais é possível, observa-se um desvio sistemático negativo na energia livre de solvatação.

Acetonitrila	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	$-7,39 \pm 0,90$	$-12,92 \pm 0,54$	$14,50 \pm 0,64$	$-5,81 \pm 0,35$	$-5,33$
Anisol	$-7,11 \pm 0,37$	$-16,07 \pm 0,77$	$15,72 \pm 0,83$	$-7,46 \pm 0,84$	-
Benzeno	$-6,00 \pm 0,56$	$-11,99 \pm 0,41$	$13,82 \pm 0,41$	$-4,17 \pm 0,91$	-
Butanona	$-5,05 \pm 0,49$	$-14,59 \pm 0,73$	$14,46 \pm 0,47$	$-5,18 \pm 0,46$	$-4,73$
Dietil éter	$-6,80 \pm 0,47$	$-15,10 \pm 0,28$	$17,73 \pm 0,96$	$-4,17 \pm 0,61$	-
Dimetil éter	$-6,31 \pm 0,81$	$-11,89 \pm 0,37$	$11,91 \pm 0,73$	$-6,29 \pm 0,50$	-
Etanol	$-6,24 \pm 0,85$	$-10,56 \pm 0,51$	$11,64 \pm 0,99$	$-5,16 \pm 0,68$	$-4,43$
Fenol	$-9,84 \pm 0,42$	$-13,86 \pm 0,48$	$14,73 \pm 0,94$	$-8,97 \pm 0,55$	-
n-butanol	$-8,32 \pm 0,65$	$-12,55 \pm 0,45$	$15,84 \pm 0,80$	$-5,03 \pm 0,24$	-
n-octano	$-4,81 \pm 0,76$	$-18,74 \pm 0,45$	$19,45 \pm 0,64$	$-4,10 \pm 0,73$	$-3,57$
n-propanol	$-8,31 \pm 0,85$	$-9,57 \pm 0,77$	$13,70 \pm 0,95$	$-4,18 \pm 0,23$	-
THF	$-8,67 \pm 0,49$	$-12,26 \pm 0,98$	$14,60 \pm 0,71$	$-6,33 \pm 0,76$	-
THP	$-8,14 \pm 0,45$	$-12,95 \pm 0,54$	$14,68 \pm 0,45$	$-6,41 \pm 0,59$	-
Tolueno	$-6,01 \pm 0,73$	$-14,28 \pm 0,34$	$15,07 \pm 0,15$	$-5,22 \pm 0,93$	$-4,68$
Energias em kcal.mol^{-1} $\epsilon = 37,50$ Diâmetro do solvente = $3,74 \text{ \AA}$					

Tabela 9 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Acetonitrila

Na Tabela 10, apresenta-se 15 simulações para pares soluto-benzeno. Nesse caso, uma molécula discoidal é utilizada como solvente. Os valores finais para energia livre de solvatação não podem ser considerados como extremamente desviados dos valores experimentais; porém, nota-se um desvio sistemático onde todos os resultados calculados são superiores em módulo aos valores experimentais, comportamento esse que pode ser observado na Figura 28. Esse comportamento está relacionado com a construção da cavidade e a anisotropia de forma do solvente. O termo eletrostático médio de $-5,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ é bastante pequeno, mostrando uma baixa interação específica soluto-benzeno. A média do termo de curta distância mais pronunciado de $-13,53 \text{ kcal.mol}^{-1}$ concorda com a expectativa de fortes interações de Van der Waals nesse sistema. O termo médio de cavitação de $14,06 \text{ kcal.mol}^{-1}$ também é razoavelmente elevado. Conforme já foi comentado, esse sistema possui uma cavidade exageradamente grande, levando, também, a termos de energia livre de cavitação igualmente exagerados.

Benzeno	Simulação MD				Exp
	ΔG_{el}	ΔG_{SR}	ΔG_{cav}	ΔG_{Solv}	ΔG_{Solv}
1,4-Dioxano	$-7,15 \pm 0,46$	$-15,11 \pm 0,76$	$16,45 \pm 0,19$	$-5,81 \pm 0,75$	$-5,21$
1-Octanol	$-9,11 \pm 0,34$	$-16,01 \pm 0,80$	$16,13 \pm 0,73$	$-8,99 \pm 0,71$	$-8,06$
2-propanol	$-5,21 \pm 0,72$	$-11,67 \pm 0,90$	$12,68 \pm 0,98$	$-4,20 \pm 0,84$	$-3,48$
Água	$-3,41 \pm 0,25$	$-11,07 \pm 0,46$	$12,46 \pm 0,99$	$-2,02 \pm 0,44$	$-1,71$
Amônia	$-2,60 \pm 0,73$	$-15,38 \pm 0,75$	$15,79 \pm 0,17$	$-2,19 \pm 0,41$	$-1,12$
Benzeno	$-5,84 \pm 0,65$	$-12,59 \pm 0,83$	$13,43 \pm 0,87$	$-5,00 \pm 0,64$	$-4,55$
Butanona	$-5,00 \pm 0,80$	$-13,87 \pm 0,84$	$13,86 \pm 0,64$	$-5,01 \pm 0,46$	$-4,46$
Etanol	$-5,22 \pm 0,42$	$-9,66 \pm 0,94$	$10,01 \pm 0,65$	$-4,87 \pm 0,68$	$-3,42$
Fenol	$-9,40 \pm 0,44$	$-12,97 \pm 0,74$	$13,76 \pm 0,48$	$-8,61 \pm 0,56$	$-7,12$
Metanol	$-2,98 \pm 0,94$	$-16,38 \pm 0,61$	$16,10 \pm 0,58$	$-3,26 \pm 0,87$	$-2,58$
Metilamina	$-4,07 \pm 0,54$	$-13,05 \pm 0,46$	$13,39 \pm 0,45$	$-3,73 \pm 0,75$	$-2,66$
n-octano	$-6,75 \pm 0,66$	$-17,65 \pm 0,44$	$17,45 \pm 0,20$	$-6,95 \pm 0,73$	$-5,35$
n-propanol	$-5,51 \pm 0,83$	$-11,21 \pm 0,85$	$12,44 \pm 0,66$	$-4,28 \pm 0,99$	$-3,87$
Piridina	$-7,09 \pm 0,84$	$-11,50 \pm 0,44$	$12,28 \pm 0,55$	$-6,31 \pm 0,88$	$-5,28$
Tolueno	$-6,38 \pm 0,33$	$-14,81 \pm 0,87$	$14,64 \pm 0,26$	$-6,55 \pm 0,91$	$-5,32$
Energias em kcal.mol^{-1} $\epsilon = 2,25$ Diâmetro do solvente= $5,26 \text{ \AA}$					

Tabela 10 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Benzeno

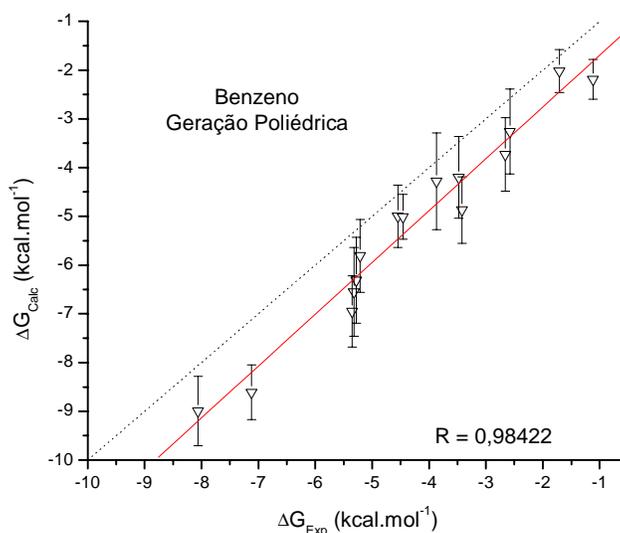


Figura 28 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o Benzeno

5.2. Solvatação em n-Octanol

Na Tabela 11, apresentam-se 6 simulações para pares soluto-octanol. Nesse caso, uma molécula oblonga é utilizada como solvente, caso não previsto pelo algoritmo de geração poliédrica aqui utilizado. O sistema soluto-octanol tem sido bastante desafiante para o estudo utilizando modelos de contínuo, visto que modelos como PCM utilizam cavidades geradas pelo mesmo algoritmo ora utilizado. A utilização do diâmetro do solvente como parâmetro para geração da cavidade não leva a maiores problemas quando o mesmo tem uma geometria aproximadamente esférica; porém, solventes com geometria altamente anisotrópica como o n-octanol levam a uma superestimação da cavidade molecular. Um comportamento semelhante é esperado quando se utiliza o algoritmo de geração poliédrica no modelo de cálculo de energia livre de solvatação aqui apresentado. Utilizou-se, nesse conjunto de simulações, uma constante dielétrica igual a 9,93⁹⁶ e um raio da molécula de solvente igual a 6,84 Å, o qual foi determinado pela análise da solubilidade de Xe em octanol utilizando a SPT.⁹⁸ Essas mesmas condições foram adotadas em estudos de solvatação em octanol utilizando modelos de contínuo.⁹⁹ Os valores finais para energia livre de solvatação distanciam-se muito dos achados experimentais; além disso, possuem um desvio sistemático onde se nota que os valores calculados são sempre mais positivos que os experimentais, comportamento esse que pode ser observado na Figura 29. Esse comportamento está relacionado

com a construção da cavidade e a anisotropia geométrica do solvente. Valores finais da energia livre de cavitação exageradamente positivos estão relacionados com uma cavidade exageradamente grande, e esse fato se deve à consideração de que a molécula de soluto é considerada uma esfera nesse algoritmo. Com a magnitude elevada desse termo, ocorre um desvio positivo da energia livre de solvatação. Os resultados apresentados na Tabela 11 comprovam que essa metodologia aplicada não é confiável para simulação de sistemas onde o solvente é geometricamente anisotrópico.

Octanol	Simulação MD				ΔG_{EXP}
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}	
n-Octanol	-8,55±0,73	-21,93±0,84	23,17±0,80	-7,31±0,41	-8,13
Água	-5,44±0,88	-10,18±0,78	14,39±0,63	-1,23±0,77	-4,43
Etanol	-3,18±0,86	-12,78±0,49	12,77±0,93	-3,19±0,27	-4,36
Metanol	-7,96±0,94	-11,33±0,66	18,12±0,91	-1,17±0,84	-3,87
Metilamina	-5,31±0,71	-13,49±0,53	15,91±1,17	-2,89±0,66	-3,78
n-propanol	-2,57±0,69	-16,03±0,66	14,09±0,86	-4,51±0,79	-5,02
Energia em kcal.mol ⁻¹					

Tabela 11 Energias de Solvatação (Geração Poliédrica) – Solvente: Octanol

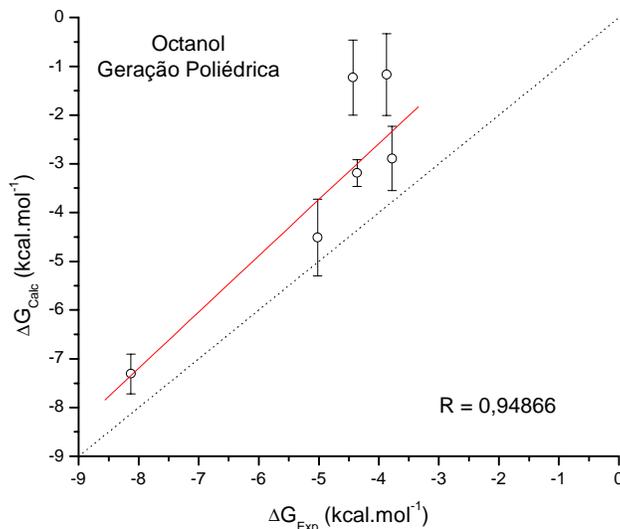


Figura 29 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o n-Octanol

Alternativamente, pode-se comentar os resultados aqui apresentados para os sistemas simulados utilizando cavidade construída por geração poliédrica, em termos dos campos de força utilizados. Existe sempre a possibilidade de desvios estatísticos nas propriedades calculadas e de

esses desvios estarem relacionados com o modelo de potencial utilizado. Nessas simulações, adota-se o campo de força OPLS, salvo exceções citadas no texto. Esses potenciais de interação para sistemas líquidos foram estabelecidos considerando-se parâmetros estruturais e termodinâmicos para o estado em que as simulações foram feitas. A energia livre de cavitação calculada representa uma propriedade de equilíbrio. Desse modo, deve-se esperar que os potenciais utilizados nas simulações tenham qualidade confiável. Testes feitos e apresentados na Tabela 1 mostram que, pelo menos para o sistema testado, a mudança de campo de forças não altera de maneira pronunciada o resultado final, desde que, obviamente, o campo de forças escolhido tenha sido feito para um propósito semelhante, que nesse caso é a simulação de líquidos. Pode-se, então, concluir que a energia livre de cavitação não é muito sensível ao modelo de potencial utilizado.

Termos de curta distância dependem diretamente dos campos de forças escolhidos, visto que são calculados a partir das interações aos pares usando potencial de Lennard-Jones. Num aspecto geral, as simulações mostraram que essa contribuição é mais pronunciada que o termo eletrostático da energia livre de solvatação. Pode-se também notar que os termos de cavitação e de curta distância têm magnitudes semelhantes e sinal contrário e, como foi anteriormente comentado, a inter-relação existente entre o processo de cavitação e as interações de dispersão pode levar a um efeito de cancelamento mútuo, não indicando necessariamente que o termo eletrostático é dominante.

O termo eletrostático da energia livre de solvatação está diretamente relacionado ao conjunto de cargas atômicas parciais utilizado inicialmente. Utilizou-se um conjunto de cargas ChelpG como cargas iniciais, por essas se tratarem de cargas derivadas de potencial eletrostático molecular, diminuindo, assim, sua dependência direta com o conjunto de funções de base utilizado no cálculo *ab initio*. A utilização de cargas de Mulliken poderia levar a discussões relacionadas com “qual o conjunto de funções de base ideal”, visto que essas variam muito com a escolha. Utilizou-se também correlação eletrônica no nível MP2 para obtenção dessas cargas. Cabe aqui ressaltar, mais uma vez, que a utilização de cálculos *ab initio* foi feita somente para obter geometrias e cargas a serem utilizadas na simulação, não sendo feita nenhuma derivação no programa para sub-rotinas *ab initio* durante a simulação MD. O conjunto de cargas utilizado mostrou-se efetivo como conjunto inicial para o cálculo do termo eletrostático, fato provado pelos resultados finais. O processo iterativo para autoconsistência das cargas superficiais aparentes também se provou efetivo.

O resultados finais podem ser considerados razoáveis; porém, desvios sistemáticos e discrepâncias foram observados. Desvios sistemáticos em sistemas cujo solvente tem forma anisotrópica (como o solvente discoidal representado pelo benzeno e o solvente oblongo representado pelo n-octanol) são apresentados. Discrepâncias em termos da energia livre de solvatação foram observadas em vários sistemas soluto-solvente e, em alguns casos, pode-se concluir que bons resultados podem estar relacionados com cancelamento de erros entre os termos da energia livre. O termo de curta distância não pode ser diretamente responsável por esses fatos, visto que é totalmente dependente do modelo de potencial utilizado e independente da cavidade gerada. O termo eletrostático tem dependência direta das cargas iniciais utilizadas e da cavidade gerada, assim como o termo de cavitação, o qual é diretamente relacionado com a geração da cavidade. A análise desses problemas leva a crer, então, que os problemas encontrados se devem à construção/descrição da cavidade molecular adotada nesse modelo. Propõe-se, então, um novo modelo cujos resultados são apresentados na seção 5.3.

5.3. Cavidade de Voronoi-Delaunay

Foram simuladas soluções dos seguintes solventes: água, DMSO, THF, acetonitrila, clorofórmio, tetracloreto de carbono, benzeno, metanol e dissulfeto de carbono com os seguintes solutos: 1,2-dimetóximetano, 1,2-etanodiol, acetamida, acetofenona, acetonitrila, ácido acético, ácido butanóico, ácido propanóico, água, amônia, anilina, anisol, benzaldeído, benzeno, benzenotiol, butanona, ciclohexano, cloreto de vinila, clorofórmio, clorometano, cloroetano, diclorometano, dimetilamina, dioxano, DMSO, E-dicloroeteno, etanol, etanotiol, éter dietílico, etilbenzeno, fenol, fluorbenzeno, glicerol, metanol, metanotiol, metilamina, metóxi-metano, m-xileno, neopentano, n-octano, n-octanol, o-xileno, piridina, piperidina, n-propanol, propano, p-xileno, THF, THP, tiofenol, tricloroetano, tricloroeteno e tolueno. Os pares soluto-solvente foram escolhidos de acordo com a disponibilidade de dados experimentais de energia livre de solvatação. Pares cujas energias livres de solvatação experimentais (as energias livres de solvatação experimentais disponíveis são apresentadas nas tabelas da seção 5.1) não estavam disponíveis foram escolhidos aleatoriamente para simulação. A isso se deve que os conjuntos apresentados não sejam uniformes na escolha dos pares simulados.

A energia livre de solvatação ΔG_{solv} , conforme a equação (15), foi avaliada a partir de simulações cujas médias sobre um grande número de configurações ao longo da trajetória dessas soluções foram calculadas. As configurações analisadas são temporalmente separadas por 50 passos de simulação e podem, portanto, serem consideradas estatisticamente independentes. As energias de solvatação são apresentadas nas tabelas apresentadas a seguir nesta seção. A energia livre de cavitação é calculada conforme a equação (27). Uma análise generalizada dos resultados apresentados nas tabelas mostra a evidência da boa concordância com os achados experimentais para os solventes considerados. Para resultados cuja comparação com experimento é possível, erros em torno de $0,25 \text{ kcal.mol}^{-1}$ são apresentados. A apresentação e discussão dos resultados divide-se em sub-itens de acordo com as constantes dielétricas dos solventes estudados, separando as simulações com água como solvente na primeira (seção 5.3.1), seguido da seção 5.3.2 com solventes de baixa constante dielétrica e, por fim, uma seção (5.3.3) com solventes cuja constante dielétrica é alta.

Nessa metodologia, também foi verificada a estabilidade das simulações acompanhando-se a flutuação nas propriedades calculadas que, para o *ensemble* NVT, a temperatura deverá ser

constante. Utilizando o algoritmo de Voronoi-Delaunay para geração da cavidade, pode-se verificar a flutuação do volume da cavidade na Figura 30 durante uma simulação de 120 ps, onde nenhuma variação superior a $1,0 \text{ \AA}^3$ é apresentada.

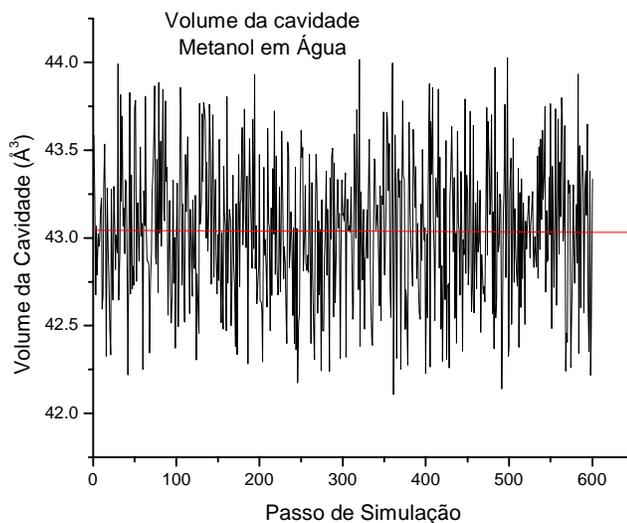


Figura 30 Flutuação do Volume da Cavidade (Voronoi-Delaunay)

Para o termo de cavitação (Figura 31) também se verifica comportamento estável durante a simulação, com uma flutuação na ordem de $1,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

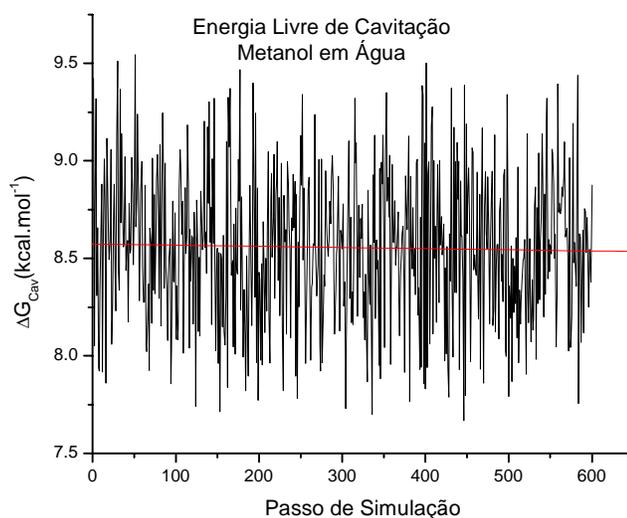


Figura 31 Flutuação do Termo de Cavitação (Voronoi-Delaunay)

A temperatura também é verificada como dentro de limites satisfatórios, como pode ser visto na Figura 32, que mostra a tendência à temperatura de simulação de 298 K.

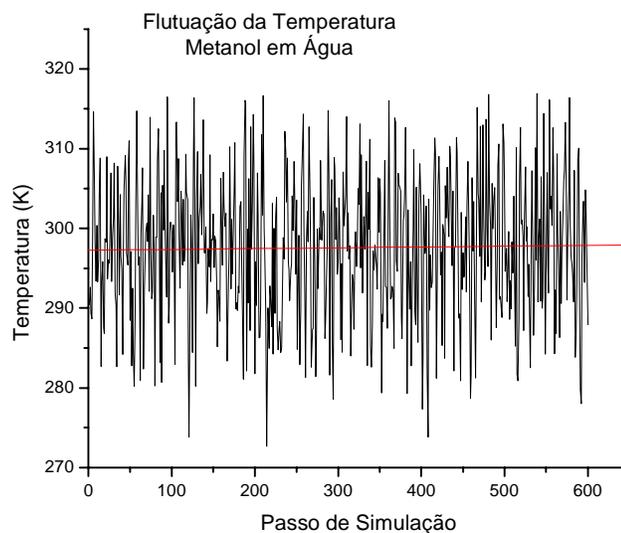


Figura 32 Flutuação da Temperatura (Voronoi-Delaunay)

O somatório dos termos acima demonstrados gera a energia livre de solvatação, principal propósito do cálculo, na qual se verifica na Figura 33 a constância da propriedade perante uma translação temporal.

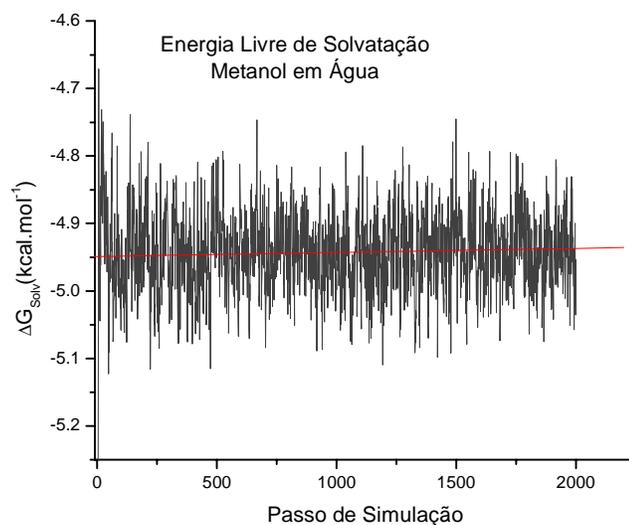


Figura 33 Flutuação da Energia Livre de Solvatação (Voronoi-Delaunay)

5.3.1. Solvatação Aquosa

Na Tabela 12, são apresentados os resultados para 34 simulações de pares soluto-água. Primeiramente, comparam-se os resultados com os obtidos na Tabela 3, onde o algoritmo para geração de cavidades difere do aqui apresentado: a primeira evidência a notar é o valor médio dos erros quando se compara a energia livre de solvatação calculada contra os achados experimentais de apenas $0,25 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Tem-se, portanto, uma melhora considerável, visto que, na média, os resultados são melhores e que o tempo de simulação é menor no caso aqui apresentado. Considera-se essa também a primeira evidência de que o novo algoritmo proposto representa uma vantagem para o cálculo de energia livre de solvatação em simulações MD. Nota-se, também, o valor médio de energia livre de cavitação de $9,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$ contra $9,78 \text{ kcal.mol}^{-1}$ quando do uso da geração poliédrica. Tem-se uma diminuição de aproximadamente $0,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (estatisticamente idêntico na média), evidenciando uma equivalência na energia de cavitação.

Um fato que deve ser observado primeiramente é a diferente distribuição local de moléculas de solvente ao redor do soluto (condição obviamente encontrada em novas simulações) e também ao fato de que, nesse algoritmo, a geração da cavidade não depende exclusivamente do valor onde a função de distribuição radial começa a crescer. Nesse algoritmo, a função de distribuição radial é utilizada somente como um *cut-off* para geração da cavidade, representando a primeira camada de

solvatação, como explicado na seção 3.2.2. Devido ao fato de considerarem-se todas as moléculas de solvente presentes na primeira camada de solvatação e também ao fato do pequeno volume da molécula de água (proporcionando um maior número de moléculas de solvente dentro da primeira camada), provoca-se uma equivalência na energia de cavitação. Cabe ressaltar que a formulação da energia livre de cavitação utilizada nesses conjuntos de simulações é diferente da utilizada quando do uso da geração poliédrica (vide equações (26) e (27)).

O termo de curta distância médio não sofre nenhuma alteração razoável, onde nessa metodologia é de $-8,08 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e para o algoritmo de geração poliédrica é de apenas $-8,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$. O termo de curta distância independe da cavidade gerada; pode-se, então, esperar que esse valor fosse idêntico àquele apresentado anteriormente. Uma nova simulação foi utilizada; porém, nas mesmas condições termodinâmicas e com mesmo sistema soluto-solvente. Portanto, pode-se considerar que as trajetórias sejam estatisticamente equivalentes, gerando resultados idênticos (dentro de limites do erro numérico e do desvio padrão da simulação).

Como no caso aqui apresentado ocorre uma mudança do processo de geração de cavidade, uma alteração na distribuição de cargas é esperada, e, como previsto, alterações no termo eletrostático são apresentadas. Um valor médio de $-4,86 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para esse conjunto de pares soluto-água contra um valor médio de $-5,21 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para a geração poliédrica é apresentado. O termo eletrostático da energia livre tornou-se mais positivo na média, indicando uma diminuição da interação eletrostática entre soluto e solvente. Um aumento do termo eletrostático, tornando-o mais positivo, é sempre esperado com o aumento da energia de cavitação quando da utilização da mesma formulação para cavitação, mas conforme citado acima, essa metodologia foi alterada. De acordo com o que já foi apresentado, a energia livre de cavitação média para os dois modelos é equivalente, porém, existe uma mudança da forma da cavidade devido à nova metodologia de geração. A nova cavidade não tem a superfície tão uniforme quanto aquela apresentada pelo algoritmo de geração poliédrica. Essa mudança de forma leva à alteração das distâncias médias entre o esqueleto covalente do soluto e a superfície da cavidade, bem como entre as moléculas de solvente e a superfície. Esse fato gera uma alteração do potencial eletrostático de interação composto pelo potencial molecular V_{mol} e o potencial externo gerado pelas moléculas de solvente V_{ext} . Nesse caso aqui apresentado, pode haver aumento ou diminuição da cavidade quando comparada àquela apresentada anteriormente, sem que haja relação direta na comparação do termo de cavitação da energia livre de solvatação. Quanto a essa variação de volume, ocorre uma difusão

da densidade de carga na superfície quando o volume da cavidade aumenta e vice-versa. Deve-se salientar, também, que uma cavidade com volume tendendo ao infinito equivale a uma simulação em fase gasosa, tendo, portanto, um termo eletrostático nulo devido à ausência de uma distribuição de cargas produzindo o potencial externo V_{mol} nulo. A interação desse potencial nulo com o potencial gerado pelas cargas superficiais aparentes anula o termo eletrostático.

Comentando casos independentes, pode-se notar, para os três ácidos, simulados um aumento da energia de cavitação com o crescimento da cadeia alifática dos mesmos. O termo eletrostático desses apresenta valores muito semelhantes para ácido acético e propanóico e um termo mais positivo para o ácido butanóico. O diferencial para a energia livre de solvatação nesses casos é dado pela contribuição de curta distância e pela cavitação. Na série de álcoois, apresentam-se, também, um diol e um triol. Para esses dois últimos, acompanha um alto valor em módulo para o termo eletrostático do glicerol, comportamento esperado para sistemas altamente polarizáveis com duas ou três hidroxilas, enquanto que os valores para esse termo apresentados para etanol e n-propanol mostram uma contribuição mais positiva para o etanol. Na simulação de água-água, tem-se um efeito de cancelamento parcial se considerarmos a magnitude dos termos de cavitação e curta distância, esse último pequeno para essa molécula devido à pequena interação do tipo Van der Waals quando se compara à interação eletrostática. O termo de cavitação da água apresenta o menor valor desse conjunto simulado junto com a amônia, acompanhando o pequeno volume da molécula de soluto, e um valor razoavelmente alto para o termo eletrostático quando comparados à média. Cabe também notar o valor mínimo do termo eletrostático apresentado para sistemas como propano-água, clorometano-água, tricloroetano-água e ciclohexano-água, representando sistemas com muito baixa solubilidade, conforme mostra a energia livre de solvatação (experimental e calculada). Sistemas alceno-água têm energia livre de solvatação positiva, mostrando que o processo de solvatação é forçado e nenhuma contribuição eletrostática considerável estabiliza o sistema. Têm-se nesses casos somente interações de dispersão (curta distância) fracas que poderiam tentar estabilizar o sistema e uma alta energia de cavitação quando comparada à componente eletrostática. Nos casos de moléculas altamente apolares como as últimas citadas, interações hidrofóbicas são as grandes responsáveis pela estabilização do líquido, representadas pela componente de curta distância. A interação solvofóbica é representada pela baixa interação eletrostática entre soluto e água nesses casos. Como na soma dessas contribuições o termo

predominante é a energia de cavitação, a parcela não estabilizante do processo predomina, fazendo com que as mesmas sejam insolúveis no solvente considerado.

Determinadas discrepâncias mostradas no conjunto simulado com geração poliédrica não aparecem nesse conjunto como determinadas inversões de comportamento de energia de cavitação nos ácidos orgânicos simulados e alta energia de cavitação apresentada para moléculas de pequeno volume.

Água	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
Dimetóximetano	-5,94±0,44	-8,44±0,21	9,48±0,86	-4,91±0,84
Etanodiol	-7,89±0,21	-7,87±0,34	8,37±0,62	-7,39±0,56
Acetamida	-10,70±0,90	-10,58±0,26	11,27±0,34	-10,01±0,25
Acetofenona	-8,02±0,70	-7,22±0,26	10,37±0,77	-4,87±0,68
Acetonitrila	-4,83±0,47	-6,36±0,88	7,00±0,48	-4,18±0,11
Ácido Acético	-7,69±0,28	-4,85±0,37	6,05±0,81	-6,49±0,79
Ácido Butanóico	-6,68±0,85	-11,86±0,91	12,04±0,01	-6,50±0,21
Ácido Propanóico	-7,54±0,65	-9,21±0,70	10,14±0,11	-6,61±0,96
Água	-7,02±0,62	-4,14±0,36	4,79±0,52	-6,36±0,58
Amônia	-5,09±0,92	-3,67±0,77	4,64±0,54	-4,12±0,42
Benzenotiol	-4,55±0,56	-10,67±0,82	12,67±0,96	-2,55±0,55
Ciclohexano	-0,77±0,60	-5,92±0,65	7,85±0,68	1,16±0,97
Cloreto de Vinila	-2,59±0,84	-6,74±0,31	9,17±0,24	-0,15±0,75
Clorofórmio	-6,21±0,73	-5,89±0,98	11,04±0,27	-1,15±0,18
Clorometano	-0,71±0,53	-8,73±0,06	9,11±0,85	-0,32±0,97
Diclorometano	-2,87±0,26	-9,24±0,59	10,76±0,39	-1,36±0,12
Dimetilamina	-4,49±0,69	-6,08±0,88	6,51±0,34	-4,05±0,93
1,4-Dioxano	-8,06±0,27	-8,33±0,70	10,93±0,60	-5,45±0,40
E-Dicloroeteno	-8,79±0,38	-4,33±0,12	12,42±0,79	-0,70±0,14
Etanol	-6,72±0,25	-7,09±0,16	9,26±0,86	-4,55±0,20
Etanotiol	-3,95±0,67	-7,33±0,29	10,71±0,94	-0,97±0,26
Glicerol	-13,00±0,82	-6,52±0,83	10,47±0,60	-9,05±0,07
Metanol	-6,65±0,73	-6,35±0,46	8,06±0,94	-4,94±0,99
Metanotiol	-2,64±0,14	-8,41±0,23	10,33±0,52	-0,73±0,03
Metilamina	-3,98±0,65	-7,54±0,49	6,67±0,41	-4,85±0,84
Metóxi-Metano	-1,86±0,32	-11,46±0,94	11,30±0,97	-2,02±0,20
Neopentano	-0,02±0,11	-15,82±0,81	18,79±0,70	2,95±0,20
Piperidina	-9,16±0,02	-9,34±0,66	13,02±0,80	-5,49±0,73
n-propanol	-7,68±0,48	-6,77±0,14	9,21±0,45	-5,24±0,90
Propano	-0,07±0,14	-4,61±0,82	6,96±0,40	2,28±0,26
THF	-3,56±0,29	-14,81±0,91	15,34±0,22	-3,02±0,39

Tiofenol	-4,36±0,47	-12,00±0,16	14,20±0,74	-2,16±0,72
Tricloroetano	-6,17±0,31	-7,39±0,19	13,05±0,31	-0,42±0,78
Tricloroeteno	-1,07±0,33	-12,72±0,48	13,95±0,87	0,16±0,95
Energia em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 12 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Água

Na Figura 34, apresentam-se o gráfico de correlação entre os achados experimentais e os resultados simulados para sistemas soluto-água. Não se pode notar nenhum desvio sistemático à reta $\Delta G_{\text{Calc}} = \Delta G_{\text{Exp}}$, e a distribuição dos pontos é razoavelmente uniforme, como demonstra o coeficiente de correlação igual a 0,975. Esses resultados, quando comparados àqueles apresentados na Figura 24, demonstram uma sensível melhoria na metodologia. Pode-se concluir, com base nesses resultados, que, para simulações utilizando água como solvente, as duas metodologias apresentadas fornecem resultados confiáveis. Quanto à performance, para um sistema no qual a molécula de solvente tem apenas 3 átomos, tanto um algoritmo quanto o outro é capaz de fornecer resultados sem grande acréscimo ao tempo total de cálculo

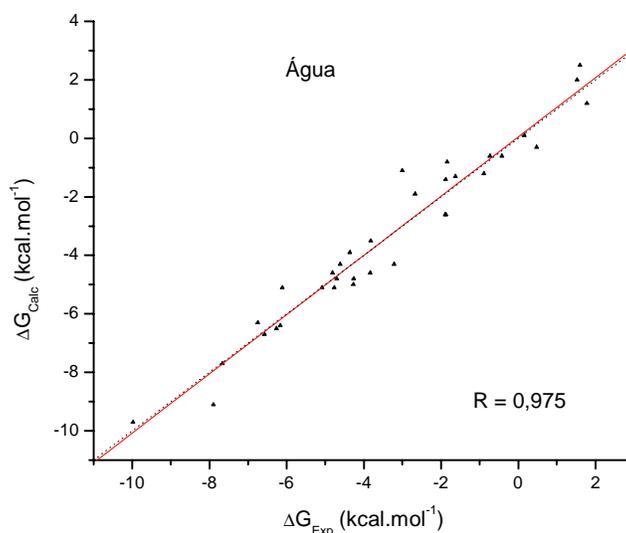


Figura 34 Gráfico de correlação entre ΔG_{Exp} e ΔG_{Calc} para a Água

5.3.2. Solvatação Não-Aquosa (Constante Dielétrica Baixa)

Na Tabela 13, são apresentados os resultados para 20 simulações de pares soluto-THF. Torna-se difícil estimar o quanto a metodologia é eficiente nesse caso, devido à falta de dados experimentais disponíveis. Na comparação contra os resultados obtidos quando da utilização do método de geração poliédrica apresentados na Tabela 4, nota-se que os resultados finais para energia livre de solvatação variam sensivelmente. O erro médio apresentado ao comparar-se resultados calculados com dados experimentais é igual a $0,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$, resultado que não pode ser considerado conclusivo devido à insuficiência de padrões. Decidiu-se, portanto, comparar os resultados obtidos com alguma metodologia teórica largamente utilizada para cálculo de energia livre. Métodos relacionados à mecânica clássica são muito dispendiosos. Então, optou-se pelo uso dos métodos SMx, particularmente SM5.42.⁹⁴ Os resultados para esses cálculos são apresentados na Tabela 14.¹⁰⁰ Cálculos no nível semiempírico PM3 são geralmente mais positivos que os apresentados no nível semiempírico AM1. Nota-se que, ao comparar esses dados com os resultados das simulações aqui realizadas para THF, os resultados são semelhantes. Desses, oito simulações têm seus resultados com valores intermediários aos resultados de AM1 e PM3, três simulações têm resultado mais negativo que os calculados no método AM1 e oito são mais positivos que os resultados para o método PM3. Dessas comparações, somente o n-octano tem uma diferença superior a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (exatamente $1,45 \text{ kcal.mol}^{-1}$) quando comparado ao limite mais próximo (PM3). Obviamente, não se pode tomar um resultado de cálculo teórico como padrão para validação de um modelo, mas, nesse caso, a comparação é válida quando entre metodologias.

O valor médio de energia livre de cavitação de $15,38 \text{ kcal.mol}^{-1}$ contra $14,83 \text{ kcal.mol}^{-1}$ quando do uso da geração poliédrica mostra um aumento de aproximadamente $0,55 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em média. O termo eletrostático médio é igual a $-7,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$ contra um termo médio de $-7,67 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para a geração poliédrica, um aumento de $0,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Nota-se nesse caso uma pequena variação do termo eletrostático. Essa variação, nesse caso, acompanhou diretamente o aumento da energia de cavitação. Os termos de curta distância podem ser considerados constantes quando comparados aos resultados apresentados na Tabela 5. Séries homólogas de álcoois apresentaram um crescimento proporcional em energia de cavitação considerando-se o desvio padrão do resultado. Os sistemas com maior energia de cavitação são aqueles cujo volume

molecular é maior, correspondendo à expectativa. Analisando os sistemas aromáticos, nota-se também um crescimento da energia livre de cavitação com o aumento do tamanho das moléculas, comportamento seguido também pelos éteres presentes no conjunto de simulações.

THF	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
Dioxano	-8,36±0,26	-11,67±0,46	14,76±0,73	-5,28±0,21
Isopropanol	-6,18±0,43	-11,52±0,98	14,04±0,49	-3,66±0,73
Anisol	-6,34±0,99	-16,46±0,63	16,97±0,83	-5,82±0,46
Benzeno	-8,61±0,55	-12,95±0,85	16,08±0,47	-5,48±0,75
Butanona	-8,29±0,33	-11,49±0,23	14,84±0,58	-4,94±0,86
Diclorometano	-2,79±0,85	-12,43±0,59	12,93±0,74	-2,29±0,60
Dietil éter	-6,67±0,11	-12,78±0,90	15,78±0,27	-3,68±0,80
Dimetil éter	-6,18±0,77	-12,36±0,81	12,79±0,39	-5,74±0,93
Etanol	-5,37±0,47	-12,80±0,18	14,08±0,17	-4,08±0,30
Etilbenzeno	-7,50±0,32	-16,28±0,19	17,89±0,33	-5,90±0,23
Fenol	-10,05±0,20	-14,20±0,78	16,78±0,98	-7,47±0,90
m-xileno	-6,76±0,69	-17,77±0,03	18,90±0,36	-5,63±0,61
n-butanol	-8,73±0,04	-13,70±0,25	17,49±0,94	-4,95±0,71
n-octano	-7,21±0,37	-15,93±0,67	17,49±0,12	-5,65±0,72
n-pentanol	-9,80±0,28	-12,10±0,61	16,08±0,93	-5,83±0,25
n-propanol	-8,53±0,27	-10,89±0,26	14,43±0,65	-5,00±0,72
o-xileno	-6,48±0,52	-16,88±0,72	17,95±0,45	-5,41±0,04
THF	-6,34±0,93	-10,97±0,47	14,07±0,56	-3,24±0,21
THP	-8,66±0,05	-11,51±0,74	15,34±0,45	-4,83±0,75
Tolueno	-7,91±0,02	-13,58±0,58	15,91±0,75	-5,59±0,19
Energia em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 13 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: THF

Soluto	AM1	PM3	Soluto	AM1	PM3
n-octano	-4,13	-4,20	Benzeno	-6,37	-5,14
Tolueno	-6,71	-5,50	Etilbenzeno	-6,96	-5,88
Etanol	-4,95	-4,32	m-xileno	-7,07	-5,87
1,4-dioxano	-6,61	-4,99	p-xileno	-7,04	-5,86
Butanona	-5,98	-5,26	Fluorobenzeno	-6,16	-4,98
n-propanol	-5,34	-4,81	Clorobenzeno	-7,01	-5,62
n-butanol	-5,87	-5,40	Clorometano	-3,43	-2,22
n-pentanol	-6,37	-5,94	Cloroetano	-4,15	-3,18
2-propanol	-4,55	-4,14	Acetamida	-5,59	-4,57
Fenol	-8,91	-7,41	Acetato de metila	-6,67	-5,37

Cloropropano	-4,42	-3,56	Ácido Acético	-7,98	-7,11
Clorobutano	-4,97	-4,15	Propanona	-5,55	-4,85
Dimetil éter	-2,36	-1,32	Acetonitrila	-4,42	-4,71
Dietil éter	-3,88	-3,04	Acrilonitrila	-4,04	-4,10
Anisol	-7,37	-5,63	Anilina	-8,56	-6,83
THF	-5,13	-4,09	Etilamina	-3,73	-2,84
THP	-5,17	-4,34	Metilamina	-3,56	-2,38
Metilbenzoato	-9,73	-7,93	Tiofenol	-6,64	-5,55
Ácido Benzoico	-11,03	-9,57	Cloreto de Etila	-5,40	-4,32
Etanotiol	-2,09	-1,99	Dietil sulfeto	-3,36	-3,72
Energias em kcal.mol ⁻¹					

Tabela 14 Resultados dos cálculos de energia livre de solvatação de solutos neutros em THF utilizando o método SM5.42R nos níveis AM1 e PM3.

Na Tabela 15, estão apresentados os resultados para 15 simulações de pares soluto-benzeno. Nesses sistemas, observou-se um erro médio para energia livre de solvatação quando comparada à energia livre de solvatação experimental de 0,18 kcal.mol⁻¹. O termo de cavitação médio para essas simulações é igual a 10,02 kcal.mol⁻¹ contra uma média de 14,06 kcal.mol⁻¹ para os apresentados na Tabela 10. Da mesma forma, o valor médio para o termo eletrostático é igual a -3,96 kcal.mol⁻¹ contra -5,70 kcal.mol⁻¹ para a geração poliédrica. O termo de curta distância médio é -13,54 kcal.mol⁻¹, constante quando comparado aos -13,53 kcal.mol⁻¹ do modelo anterior. Com esses resultados, conclui-se que, na média, houve uma variação substancial do termo eletrostático da energia livre, onde as interações eletrostáticas são menos pronunciadas que no caso da geração poliédrica. Também é importante notar a diminuição da energia livre de cavitação. Tem-se na totalidade dos casos o termo de curta distância como termo mais fortemente estabilizador. As energias de cavitação são compatíveis com as expectativas intuitivas relacionadas com os volumes das moléculas.

Benzeno	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
1,4-Dioxano	-5,31±0,38	-10,49±0,92	10,48±0,32	-5,32±0,07
1-Octanol	-6,14±0,52	-18,99±0,43	17,17±0,89	-7,96±0,68
Isopropanol	-2,99±0,43	-9,52±0,61	9,50±0,35	-3,01±0,41
Água	-1,69±0,39	-3,27±0,44	3,44±0,54	-1,52±0,72
Amônia	-1,12±0,81	-3,38±0,35	3,76±0,20	-0,74±0,96
Benzeno	-6,06±0,95	-8,89±0,83	10,44±0,08	-4,51±0,35
Butanona	-3,37±0,59	-12,01±0,67	10,89±0,33	-4,49±0,23
Etanol	-3,62±0,68	-8,62±0,07	8,80±0,73	-3,48±0,11
Fenol	-7,04±0,75	-12,18±0,73	11,78±0,56	-7,44±0,04
Metanol	-2,72±0,93	-8,32±0,81	8,31±0,92	-2,73±0,90
Metilamina	-2,77±0,38	-6,79±0,10	6,98±0,78	-2,58±0,82
n-octano	-5,50±0,92	-17,68±0,99	17,62±0,90	-5,56±0,74
n-propanol	-3,66±0,26	-9,40±0,95	9,12±0,06	-3,94±0,86
Piridina	-4,85±0,48	-11,55±0,81	11,33±0,37	-5,07±0,61
Tolueno	-4,58±0,19	-13,73±0,88	12,65±0,45	-5,66±0,46
Energia em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 15 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Benzeno

O fato mais importante a ser notado nesse conjunto de simulações está na comparação dos gráficos presentes na Figura 28 e na Figura 35. Nos resultados para simulações de pares soluto-benzeno utilizando o modelo descrito naquela seção, apresenta-se um notável desvio sistemático no sentido dos resultados calculados, decorrente principalmente de termos de cavitação pequenos e superestimação dos termos eletrostáticos. Esse fato resulta em uma superestimação da energia livre de solvatação, mais negativa que os resultados experimentais. Esse comportamento decorre da construção da cavidade ao redor dos solutos. Naquele caso, a molécula de benzeno é tratada como uma esfera de diâmetro igual a 5,26 Å (a distância PM3 entre os hidrogênios mais distantes é de 4,96 Å) correspondendo à “rolagem” de uma esfera de 76,20 Å³ na superfície de cada soluto. Esse algoritmo resulta em uma boa descrição no caso de solventes esferoidais, mas, no caso de solventes oblongos ou planos (discoidal, como no caso do benzeno), esses continuam com o mesmo tratamento. Esse processo resulta numa energia de cavitação errônea. Mostra-se nesse caso uma diminuição da energia de cavitação e um termo eletrostático tornando-se mais positivo. A diminuição da energia de cavitação acompanha uma melhor descrição da cavidade considerando-se a anisotropia da forma do solvente. Resulta desses fatos o desaparecimento do desvio sistemático

ocorrido nas simulações apresentadas na Tabela 10. Consideram-se portanto, os resultados apresentados naquela tabela como inválidos na metodologia, isto é, não é aconselhável o uso daquela metodologia para estudo de sistemas onde o solvente é geometricamente anisotrópico.

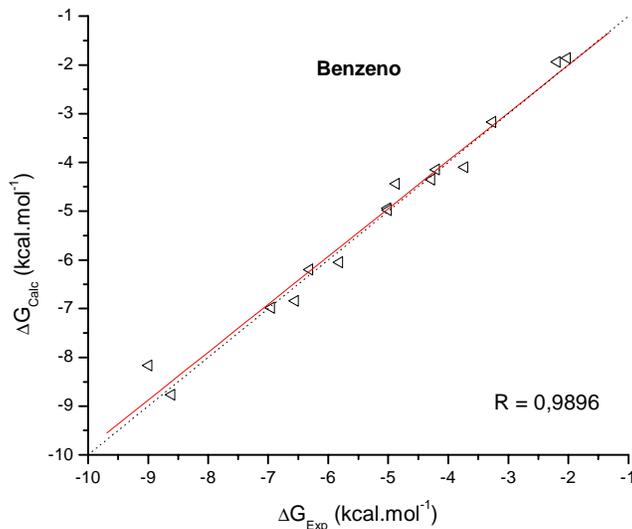


Figura 35 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o Benzeno

Na Tabela 16, apresentam-se os resultados de 22 simulações de pares soluto-tetracloro de carbono. Nesse conjunto, o termo de curta distância permanece constante quando comparado aos resultados da Tabela 7, o termo de energia de cavitação apresenta, na média, um valor de 12,53 kcal.mol⁻¹ contra 13,32 kcal.mol⁻¹ no modelo anteriormente utilizado. O termo eletrostático da energia livre mostra um valor médio de -6,20 kcal.mol⁻¹ e no modelo anterior é igual a -5,70 kcal.mol⁻¹. O erro médio apresentado na energia livre de solvatação é de 0,22 kcal.mol⁻¹. No modelo anterior, o erro apresentado é igual a 0,39 kcal.mol⁻¹, bastante aproximado. Esses valores próximos mostram que os modelos são praticamente equivalentes, motivados pelo fato de o solvente ser esferoidal e resultando numa cavidade equivalente para a energia de cavitação e termo eletrostático. Analisando individualmente os sistemas simulados, tem-se uma concordância com o aumento dos volumes moleculares quando se observam os termos de cavitação para os sistemas aromáticos presentes. A série de álcoois e os dois éteres simulados também têm comportamento semelhante. As energias livres eletrostáticas para os sistemas têm uma baixa magnitude quando comparadas às apresentadas em sistemas onde o solvente é polar, fato concordante com a expectativa.

CCl ₄	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
1,4-Dioxano	-4,63±0,55	-13,08±0,25	12,63±0,52	-5,08±0,07
Ácido Acético	-6,67±0,99	-9,55±0,44	12,17±0,75	-4,05±0,72
Água	-3,68±0,74	-5,96±1,00	8,81±0,91	-0,83±0,82
Amônia	-4,96±0,52	-3,99±0,87	7,41±0,49	-1,54±0,26
Anisol	-8,43±0,05	-13,25±0,35	16,07±0,16	-5,61±0,81
Benzeno	-6,33±0,88	-11,09±0,95	13,20±0,16	-4,22±0,44
Butanona	-5,30±0,68	-10,89±0,17	11,80±0,27	-4,39±0,19
Dietil éter	-7,59±0,49	-6,98±0,01	11,45±0,49	-3,12±0,36
Dimetil éter	-7,95±0,84	-5,42±0,22	9,84±0,31	-3,53±0,73
Etanol	-5,57±0,59	-9,70±0,66	11,89±0,80	-3,38±0,63
Etilbenzeno	-8,43±0,93	-13,37±0,11	15,87±0,23	-5,93±0,85
Fenol	-9,46±0,59	-11,42±0,39	14,32±0,74	-6,56±0,01
Metanol	-3,75±0,22	-9,10±0,80	10,80±0,12	-2,05±0,19
Metilamina	-3,43±0,67	-10,02±0,58	10,71±0,26	-2,74±0,15
m-xileno	-5,69±0,99	-15,01±0,60	15,02±0,19	-5,68±0,19
n-butanol	-5,60±0,35	-11,63±0,09	13,46±0,35	-3,77±0,15
n-octano	-3,58±0,42	-17,62±0,75	16,08±0,46	-5,12±0,22
n-propanol	-3,86±0,26	-11,25±0,38	11,75±0,32	-3,36±0,24
o-xileno	-7,14±0,76	-15,52±0,69	16,40±0,17	-6,26±0,30
Piridina	-5,73±0,30	-12,24±0,31	12,35±0,57	-5,12±0,06
Tolueno	-7,61±0,69	-11,86±0,76	14,63±0,60	-4,84±0,67
Energia em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 16 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Tetracloreto de Carbono

A concordância com os resultados experimentais pode ser vista analisando-se o gráfico apresentado na Figura 36, o qual mostra o comportamento sem desvios sistemáticos e a boa correlação entre os valores experimentais e calculados.

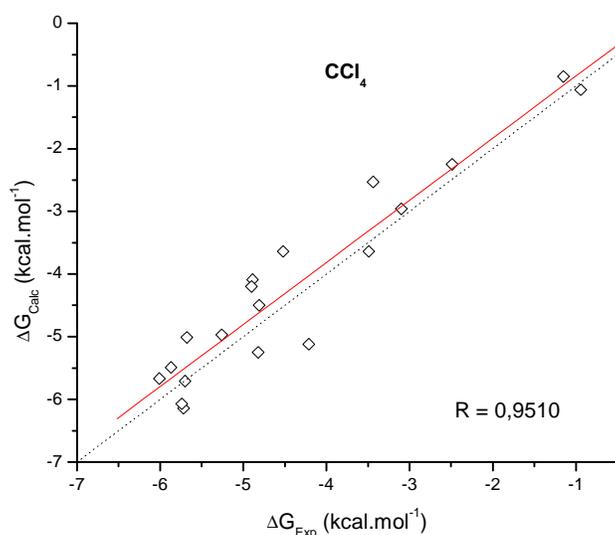


Figura 36 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CCl_4

Na Tabela 17, apresentam-se os resultados de 22 simulações de pares soluto-clorofórmio. Nesse conjunto, o termo de curta distância permanece constante quando comparado aos resultados da Tabela 6. O erro médio para a energia livre de solvatação também se situa na ordem de 0,25 kcal.mol⁻¹. Observam-se variações nos termos eletrostático e de cavitação levando a essa melhor aproximação dos resultados. A magnitude dos termos de cavitação concorda com os volumes dos solutos. Pode-se notar um aumento da energia de cavitação com o aumento da cadeia alifática dos álcoois simulados e uma concordância na comparação desses termos na análise dos solutos aromáticos. Um aumento médio da magnitude das interações eletrostáticas nos sistemas quando comparados às simulações de pares soluto- CCl_4 é observada, fato decorrente do maior momento de dipolo do clorofórmio.

Clorofórmio	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
1,4-Dioxano	-6,47±0,85	-11,17±0,35	11,32±0,30	-6,32±0,29
Isopropanol	-4,10±0,10	-9,52±0,73	9,54±0,10	-4,12±0,05
Ácido Acético	-5,86±0,74	-9,81±0,65	10,65±0,29	-5,02±0,05
Água	-3,42±0,93	-4,55±0,76	5,88±0,72	-2,09±0,90
Amônia	-3,76±0,18	-4,59±0,31	6,38±0,35	-1,97±0,36
Anisol	-6,59±0,81	-14,25±0,41	15,08±0,25	-5,76±0,04
Benzaldeído	-8,11±0,14	-13,12±0,94	14,14±0,70	-7,09±0,11
Benzeno	-6,27±0,20	-11,55±0,57	12,80±0,16	-5,02±0,46
Butanona	-7,29±0,18	-11,40±0,95	12,98±0,07	-5,71±0,90
Dietil éter	-4,84±0,49	-13,03±0,66	13,14±0,81	-4,73±0,09
Etanol	-5,07±0,03	-6,88±0,70	8,09±0,54	-3,86±0,72
Etilbenzeno	-6,32±0,79	-15,88±0,50	15,98±0,24	-6,22±0,66
Fenol	-9,02±0,26	-11,85±0,51	13,41±0,10	-7,46±0,57
H ₂ S	-0,98±0,22	-7,57±0,14	8,42±0,48	-0,13±0,73
m-xileno	-9,44±0,02	-12,54±0,82	16,47±0,15	-5,51±0,19
n-butanol	-5,90±0,41	-11,25±0,84	11,98±0,10	-5,17±0,70
n-octano	-7,24±0,38	-16,98±0,10	18,80±0,72	-5,42±0,31
n-pentanol	-6,36±0,30	-12,89±0,63	12,93±0,32	-6,32±0,61
n-propanol	-4,76±0,68	-8,81±0,72	9,36±0,56	-4,21±0,83
o-xileno	-8,92±0,18	-12,68±0,83	15,23±0,60	-6,37±0,48
Piridina	-8,87±0,99	-10,99±0,94	13,80±0,88	-6,06±0,49
Tolueno	-5,83±0,48	-13,92±0,86	14,44±0,33	-5,31±0,93
Energia em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 17 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Clorofórmio

A concordância com os resultados experimentais pode ser observada analisando-se o gráfico apresentado na Figura 37, o qual mostra o comportamento sem desvios sistemáticos e a boa correlação entre os valores experimentais e calculados.

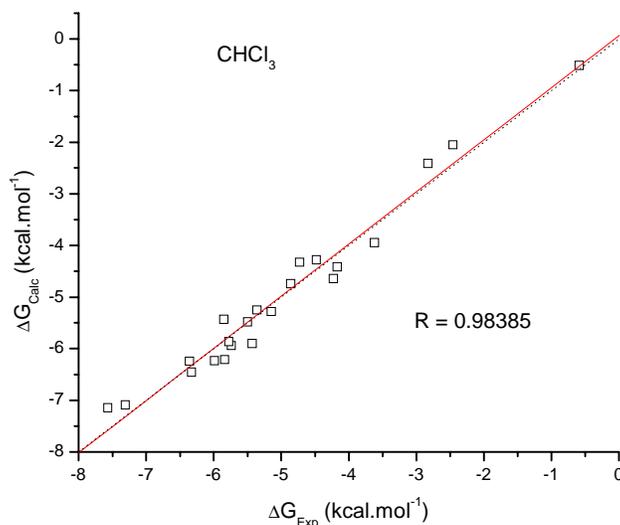


Figura 37 Gráfico de correlação entre ΔG_{Exp} e ΔG_{Calc} para o Clorofórmio

Na Tabela 18, apresentam-se os resultados para 10 simulações de pares soluto-dissulfeto de carbono. O termo eletrostático médio para essas simulações tem o valor de $-5,64 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e o termo de cavitação médio igual a $12,25 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Nas simulações apresentadas na Tabela 8, esses valores são respectivamente $-6,65 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $12,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Pode-se, assim, considerar que a maior variação foi na contribuição eletrostática, fato esse decorrente da nova cavidade, levando a um erro médio de $0,02 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

CS ₂	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
Dioxano	$-4,53 \pm 0,76$	$-12,49 \pm 0,90$	$12,25 \pm 0,08$	$-4,78 \pm 0,15$
Ácido Acético	$-3,91 \pm 0,81$	$-9,51 \pm 0,95$	$10,17 \pm 0,92$	$-3,26 \pm 0,47$
Benzeno	$-9,07 \pm 0,71$	$-6,19 \pm 0,67$	$10,03 \pm 0,71$	$-5,23 \pm 0,14$
Butanona	$-5,65 \pm 0,44$	$-9,14 \pm 0,31$	$10,45 \pm 0,80$	$-4,34 \pm 0,36$
Etanol	$-2,57 \pm 0,51$	$-9,71 \pm 0,89$	$9,45 \pm 0,08$	$-2,83 \pm 0,80$
Fenol	$-7,03 \pm 0,42$	$-11,29 \pm 0,43$	$12,00 \pm 0,63$	$-6,33 \pm 0,13$
n-octano	$-6,85 \pm 0,54$	$-14,84 \pm 0,84$	$16,44 \pm 0,41$	$-5,24 \pm 0,19$
THF	$-5,61 \pm 0,94$	$-8,42 \pm 0,62$	$10,67 \pm 0,79$	$-3,36 \pm 0,94$
THP	$-4,15 \pm 0,48$	$-11,91 \pm 0,36$	$11,77 \pm 0,73$	$-4,29 \pm 0,55$
Tolueno	$-6,17 \pm 0,41$	$-10,23 \pm 0,82$	$11,40 \pm 0,19$	$-4,99 \pm 1,00$
Energia em kcal.mol^{-1}				

Tabela 18 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Dissulfeto de Carbono

Quando os resultados para pares soluto-CS₂ são comparados aos poucos resultados experimentais, comparação que não pode ser considerada viável devido à insuficiência de dados experimentais, nota-se uma boa concordância. Os resultados analisados individualmente apresentam-se razoáveis quando se analisa os termos da energia livre de solvatação.

Na Figura 38, mostram-se o gráfico de correlação entre os resultados dos cálculos e os dados experimentais. Embora sejam muito poucos pares, nota-se a ausência de desvio sistemático e uma correlação razoável entre os valores.

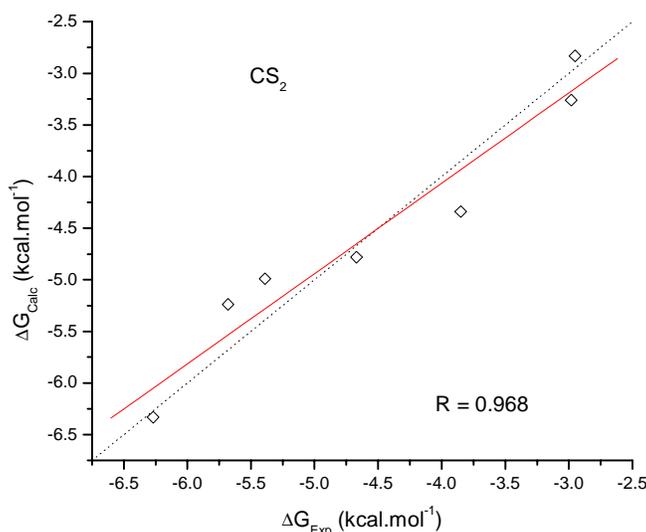


Figura 38 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o CS₂

5.3.3. Solvatação Não-Aquosa (Constante Dielétrica Alta)

Na Tabela 19, a seguir, constam os resultados para 13 simulações de pares soluto-acetonitrila. Nesse caso, a insuficiência de dados experimentais prejudica a comparação dos resultados obtidos, mas, para os disponíveis, o erro médio na energia livre de solvatação é de 0,27 kcal.mol⁻¹, enquanto que, para os resultados apresentados na Tabela 9, o erro é de 0,19 kcal.mol⁻¹. O valor médio do termo de cavitação é igual a 14,84 kcal.mol⁻¹ contra 14,85 kcal.mol⁻¹ para os resultados apresentados anteriormente. Para o termo eletrostático, -6,42 kcal.mol⁻¹ é apresentado, enquanto que -7,06 kcal.mol⁻¹ é fornecido anteriormente como valor médio para esse termo. Tem-

se aqui, novamente, uma equivalência nos termos de cavitação e $0,64 \text{ kcal.mol}^{-1}$ de diferença no termo eletrostático. Esses resultados levam à conclusão de que os dois modelos apresentados são equivalentes para aqueles cuja comparação com resultados experimentais é possível.

Acetonitrila	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
1,4-Dioxano	$-7,07 \pm 0,09$	$-12,89 \pm 0,36$	$14,53 \pm 0,22$	$-5,44 \pm 0,76$
Anisol	$-5,28 \pm 0,51$	$-16,11 \pm 0,95$	$15,68 \pm 0,88$	$-5,71 \pm 0,04$
Benzeno	$-6,48 \pm 0,32$	$-11,97 \pm 0,54$	$13,79 \pm 0,39$	$-4,66 \pm 0,96$
Butanona	$-3,34 \pm 0,80$	$-14,57 \pm 0,57$	$13,44 \pm 0,58$	$-4,46 \pm 0,60$
Dietil éter	$-3,04 \pm 0,69$	$-15,15 \pm 0,18$	$13,73 \pm 0,85$	$-4,45 \pm 0,04$
Etanol	$-5,84 \pm 0,33$	$-10,58 \pm 0,85$	$11,66 \pm 0,49$	$-4,75 \pm 0,66$
Fenol	$-7,77 \pm 0,71$	$-13,86 \pm 0,79$	$14,76 \pm 0,78$	$-6,87 \pm 0,23$
n-butanol	$-9,08 \pm 0,83$	$-12,54 \pm 0,61$	$15,81 \pm 0,41$	$-5,82 \pm 0,76$
n-octano	$-3,87 \pm 0,49$	$-18,76 \pm 0,97$	$19,46 \pm 0,80$	$-3,17 \pm 0,67$
n-propanol	$-8,46 \pm 0,38$	$-9,59 \pm 0,47$	$13,70 \pm 0,67$	$-4,35 \pm 0,79$
THF	$-5,82 \pm 0,36$	$-12,26 \pm 0,92$	$14,59 \pm 0,88$	$-3,49 \pm 0,64$
THP	$-6,48 \pm 0,04$	$-12,92 \pm 0,50$	$14,69 \pm 0,97$	$-4,71 \pm 1,00$
Tolueno	$-5,69 \pm 0,52$	$-14,26 \pm 0,47$	$15,07 \pm 0,92$	$-4,88 \pm 0,48$
Energia em kcal.mol^{-1}				

Tabela 19 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Acetonitrila

Na Tabela 20, apresentam-se os resultados de 27 simulações de pares soluto-metanol. Esse conjunto não possui nenhum sistema comparável na seção 5.1, onde não foram realizadas simulações utilizando metanol como solvente. Nesse sistema, não são feitas comparações com resultados experimentais. O que motivou sua simulação foi o fato de esse solvente ter como característica a constante dielétrica alta, pequeno volume, algum grupamento polar (hidroxila) e ser facilmente tratável por dinâmica molecular. Preenchendo esses requisitos, esse solvente participaria como teste para a metodologia no seu uso em soluções onde o solvente tem alta constante dielétrica. O resultados são compatíveis com as expectativas.

Metanol	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
1,4-Dioxano	-7,45±0,86	-10,72±0,76	12,77±0,76	-5,40±0,95
2-propanol.	-7,92±0,87	-10,08±0,16	13,22±0,71	-4,78±0,47
Acetamida	-8,81±0,90	-8,47±0,02	12,08±0,14	-5,20±0,58
Acetona	-5,27±0,72	-12,40±0,13	12,37±0,83	-5,30±0,99
Ácido Acético	-10,56±0,76	-9,33±0,12	12,90±0,12	-6,99±0,84
Amônia	-6,82±0,57	-4,58±0,10	7,87±0,72	-3,53±0,16
Anilina	-8,83±0,70	-13,42±0,27	15,51±0,03	-6,74±0,83
Anisol	-6,50±0,71	-15,34±0,26	16,27±0,56	-5,57±0,46
Benzeno	-5,30±0,77	-13,19±0,26	14,27±0,37	-4,22±0,08
n-Butanol	-7,70±0,92	-13,27±0,23	14,90±0,48	-6,07±0,29
Butanona	-5,71±0,23	-13,69±0,49	13,99±0,79	-5,41±0,82
Clorobutano	-4,60±0,90	-14,64±0,33	15,12±0,02	-4,12±0,43
Cloroetano	-4,82±0,60	-10,97±0,68	12,55±0,58	-3,24±0,57
Clorometano	-5,29±0,06	-9,38±0,91	12,35±0,40	-2,32±0,83
Etanol	-7,02±0,57	-9,95±0,07	11,08±0,95	-5,89±0,07
Dietil éter	-4,75±0,55	-12,54±0,18	14,63±0,43	-2,66±0,59
Etilamina	-6,23±0,37	-9,13±0,63	11,43±0,18	-3,93±0,05
Fenol	-10,13±0,39	-12,62±0,69	14,80±0,57	-7,95±0,17
Metilamina	-6,50±0,51	-7,03±0,47	9,90±0,84	-3,63±0,51
m-xileno	-5,48±0,32	-15,87±0,96	16,42±0,72	-4,93±0,87
n-octano	-2,68±0,35	-21,44±0,38	20,82±0,14	-3,30±0,47
n-propanol	-7,36±0,93	-11,48±0,51	13,20±0,75	-5,64±0,10
p-xileno	-5,47±0,43	-15,86±0,88	16,46±0,23	-4,87±0,73
THF	-2,00±0,96	-14,18±0,69	12,46±0,96	-3,72±0,52
THP	-4,83±0,93	-13,75±0,60	13,91±0,66	-4,67±0,47
Tolueno	-5,43±0,16	-15,00±0,82	15,87±0,26	-4,56±0,95
Energias em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 20 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Metanol

Na Tabela 21, apresentam-se os resultados para um conjunto de 20 simulações de pares soluto-DMSO. O erro na energia livre de solvatação quando comparada a resultados experimentais é igual a 0,20 kcal.mol⁻¹. A comparação com resultados experimentais também é limitada nesse caso onde se têm disponíveis somente cinco valores experimentais para a energia livre de solvatação experimental. Por esse motivo, da mesma forma que com o conjunto do THF, comparam-se os resultados aos resultados de cálculos semiempíricos utilizando o modelo de solvatação SM5.42. Comparando-se os resultados, tem-se que, do conjunto de 20 solutos, pode-se comparar somente 19, visto que o diclorometano não é comum aos conjuntos. Dos 19 solutos comparados, 10 deles situam-se num valor intermediário aos resultados de AM1 e PM3, 7 solutos

têm energia livre de solvatação mais positiva que resultados PM3 e 2 solutos têm energia livre de solvatação mais negativa que resultados AM1. Conforme já comentado, resultados PM3 são em geral mais positivos que os resultados AM1 para o conjunto apresentado na Tabela 22.¹⁰⁰ Nesse conjunto de resultados analisados, somente os pares n-octano-metanol e diclorometano-metanol apresentaram um desvio superior a 1,0 kcal.mol⁻¹. Novamente, cabe ressaltar que essa comparação vale somente como uma análise entre metodologias, não como comparação com um padrão. Os valores apresentados para energia livre de cavitação média de 14,08 kcal.mol⁻¹ são estatisticamente idênticos aos apresentados para o modelo de geração poliédrica de 14,07 kcal.mol⁻¹. Para o termo eletrostático, tem-se um valor médio igual a -6,55 kcal.mol⁻¹, enquanto que para o modelo poliédrico é igual a -6,71 kcal.mol⁻¹. Pode-se, com essas comparações, notar uma equivalência entre os modelos para esse solvente. Nenhuma discrepância nos valores isolados desses termos pode ser encontrada, onde, por exemplo, as energias de cavitação para a série de álcoois cresce com o aumento da cadeia alifática, os solutos aromáticos também seguem a tendência de crescimento da energia de cavitação com o tamanho da molécula. Um pequeno termo eletrostático é encontrado no n-octano e o maior termo eletrostático é encontrado no fenol. Os termos de curta distância são equivalentes considerando-se os desvios padrão aos apresentados na Tabela 4.

DMSO	Simulação MD			
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}
1,4-Dioxano	-5,04±0,36	-13,48±0,50	13,52±0,22	-5,01±0,10
Isopropanol	-7,80±0,57	-8,00±0,91	11,12±0,31	-4,69±0,87
Anisol	-6,59±0,98	-13,91±0,27	15,91±0,97	-4,59±0,31
Benzeno	-5,77±0,87	-12,43±0,73	13,74±0,98	-4,46±0,47
Butanona	-3,65±0,59	-14,09±0,16	13,23±0,65	-4,51±0,65
Dietil éter	-6,25±0,79	-12,27±0,88	15,08±0,49	-3,44±0,93
Dimetil éter	-7,07±0,67	-9,64±0,85	11,80±0,63	-4,91±0,21
Etanol	-5,26±0,47	-10,23±0,50	10,36±0,47	-5,13±0,66
Etilbenzeno	-6,08±0,42	-15,70±0,81	16,99±0,68	-4,79±0,60
Fenol	-9,43±0,46	-10,89±0,67	13,24±0,72	-7,07±0,11
Fluorobenzeno	-5,67±0,74	-12,12±0,52	13,62±0,61	-4,17±0,71
m-xileno	-6,91±0,38	-15,00±0,41	17,40±0,75	-4,51±0,15
n-butanol	-7,04±0,85	-12,11±0,94	13,44±0,57	-5,71±0,32
n-octano	-0,15±0,42	-23,28±0,45	22,70±0,53	-0,72±0,66
n-propanol	-6,79±0,38	-9,64±0,96	11,15±0,49	-5,27±0,82
p-xileno	-7,48±0,54	-14,58±0,70	17,27±0,64	-4,79±0,95
THF	-6,40±0,31	-9,14±0,26	12,61±0,95	-2,92±0,03

THP	-6,61±0,26	-11,50±0,63	14,28±0,43	-3,83±0,32
Tolueno	-4,03±0,58	-16,65±0,07	13,88±0,34	-4,80±0,54
Energia em kcal.mol ⁻¹				

Tabela 21 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: DMSO

Soluto	AM1	PM3	Soluto	AM1	PM3
n-octano	-2,27	-2,36	Benzeno	-5,82	-4,39
Tolueno	-5,97	-4,57	Etilbenzeno	-5,97	-4,72
Etanol	-5,45	-4,73	m-xileno	-6,14	-4,76
1,4-dioxano	-6,38	-4,50	p-xileno	-6,11	-4,74
Butanona	-5,56	-4,69	Fluorobenzeno	-5,69	-4,30
n-propanol	-5,61	-5,00	Clorobenzeno	-6,38	-4,75
n-butanol	-5,94	-5,39	Clorometano	-3,33	-1,94
n-pentanol	-6,22	-5,73	Cloroetano	-3,82	-2,71
2-propanol	-4,71	-4,25	Cloropropano	-3,82	-2,84
Fenol	-9,24	-7,49	Clorobutano	-4,17	-3,23
Dimetil éter	-2,01	-0,81	Propanona	-5,30	-4,46
Dietil éter	-3,11	-2,14	Acetonitrila	-4,09	-4,48
Anisol	-6,73	-4,71	Acrilonitrila	-3,48	-3,58
THF	-4,66	-3,46	Anilina	-8,43	-6,44
THP	-4,43	-3,47	Acetato de Metila	-6,73	-5,20
Acetamida	-5,56	-4,39	Ácido Acético	-8,99	-7,96
Metilbenzoato	-9,29	-7,15	Metilamina	-3,65	-2,31
Ácido benzóico	-11,53	-9,78	Tiofenol	-5,36	-4,08
Etanotiol	-0,84	-0,71	Cloreto de Etila	-5,12	-3,83
Etilamina	-3,54	-2,53	Dietil sulfeto	-1,81	-2,20
Energias em kcal.mol ⁻¹					

Tabela 22 Resultados dos cálculos de energia livre de solvatação de solutos neutros em DMSO utilizando o método SM5.42R nos níveis AM1 e PM3.

5.3.4. Solvatação em n-Octanol

Na Tabela 23, encontram-se os resultados de 15 simulações de pares soluto-octanol. Tradicionalmente, cálculos envolvendo octanol como solvente sempre foram um desafio para os modelos de contínuo. Esse fato decorre do tratamento dado ao solvente na maioria desses modelos quando da geração da cavidade. Modelos como os SMx são largamente parametrizados e produzem resultados confiáveis⁹⁴. Modelos que dependem da geração de uma cavidade poliédrica dependente do raio do solvente normalmente apresentam problemas derivados da superestimação da cavidade gerada. Essa estimativa gera problemas como um termo de energia de cavitação exageradamente grande e um termo eletrostático muito positivo.

Apresentam-se, aqui, os resultados de um modelo no qual um termo componente da energia livre de solvatação é análogo aos utilizados nos modelos de contínuo (termo eletrostático) aplicado a um problema largamente estudado. A simulação de solutos em octanol, além do conhecimento básico obtido no estudo do processo de solvatação em um álcool de cadeia longa, tem aplicações de grande importância nas aplicações da química teórica/computacional à farmacologia (exemplo na seção 5.3.6).

Na Tabela 23, são apresentados os resultados para 15 simulações de pares soluto-octanol. O erro obtido da comparação com dados experimentais é igual a $0,23 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Nenhuma discrepância nos termos de energia livre de cavitação é observada. Os termos de curta distância são compatíveis para sistemas onde a interação predominante é a de Van der Waals. Os termos eletrostáticos de pequena magnitude refletem a pequena interação eletrostática existente nos sistemas.

Octanol	Simulação MD				
	ΔG_{EL}	ΔG_{SR}	ΔG_{CAV}	ΔG_{SOL}	ΔG_{EXP}
Água	-3,89±0,75	-9,06±0,32	8,46±0,84	-4,49±0,53	-4,43
Benzeno	-4,98±0,74	-15,58±0,67	16,41±0,64	-4,15±0,79	-3,72
Butanona	-1,49±0,11	-18,88±0,43	16,82±0,75	-3,55±0,50	-3,78
Dioxano	-4,48±0,16	-17,08±0,94	16,48±0,17	-5,09±0,87	-4,98
Etanol	-4,06±0,95	-12,68±0,10	11,97±0,53	-4,78±0,80	-4,36
Fenol	-4,20±0,75	-20,97±0,82	16,76±0,36	-8,41±0,05	-8,69
Isopropanol	-4,39±0,87	-13,69±0,42	13,73±0,72	-4,35±0,57	-4,62
Metanol	-4,82±0,96	-10,41±0,61	11,10±0,80	-4,13±0,70	-3,87
Metilamina	-4,62±0,44	-13,02±0,85	13,42±0,04	-4,23±0,64	-3,78
n-octano	-3,89±0,72	-19,67±0,40	19,45±0,81	-4,12±0,95	-4,18
n-octanol	-6,45±0,03	-21,99±0,25	20,12±0,12	-8,32±0,57	-8,13
n-propanol	-2,44±0,42	-16,18±0,89	13,45±0,29	-5,18±0,05	-5,02
Piridina	-4,49±0,21	-16,45±0,05	15,32±0,06	-5,63±0,69	-5,34
THF	-4,19±0,87	-15,43±0,57	15,82±0,57	-3,80±0,93	-3,93
Tolueno	-5,22±0,71	-16,79±0,22	17,60±0,25	-4,40±0,19	-4,55
Energia em kcal.mol ⁻¹					

Tabela 23 Energias de Solvatação (Voronoi-Delaunay) - Solvente: Octanol

Na Figura 39, encontra-se o gráfico da função de distribuição radial para o sistema octanol-octanol, isto é, uma molécula de octanol considerada como soluto e as restantes consideradas como solvente. São mostradas as funções $g(r)$ para oxigênio-oxigênio e para hidrogênio-oxigênio. Uma estrutura de cadeia é observada quando se analisa as funções de distribuição O-O e O-H. O primeiro pico em 1,8 Å apresentado representa a ligação de hidrogênio intermolecular e o pico em 2,8 Å representa os dois oxigênios vizinhos à esse ligação de hidrogênio. A Figura 41 mostra uma caixa cúbica contendo 256 moléculas de n-octanol (utilizada para simular o par n-octanol-n-octanol). Quando se observa a superfície de Van der Waals de todas as moléculas na caixa, nota-se a formação de *clusters* de ligações de hidrogênio¹⁰¹ (regiões vermelhas e brancas). A simulação que deu origem à figura foi de 0,5 ns e utilizou campo de reação para interações de longa distância. Em simulações utilizando somas de Ewald (ou *Particle Mesh Ewald*) com mais de 1,0 ns, observa-se essa característica de clusters de ligações de hidrogênio com mais facilidade, formando o que pode ser chamado de “micelas invertidas”.¹⁰¹ Em simulações contendo água (n-octanol contém normalmente até 30% de água, portanto, razoavelmente hidrofílico) a formação dessas micelas é mais pronunciada.

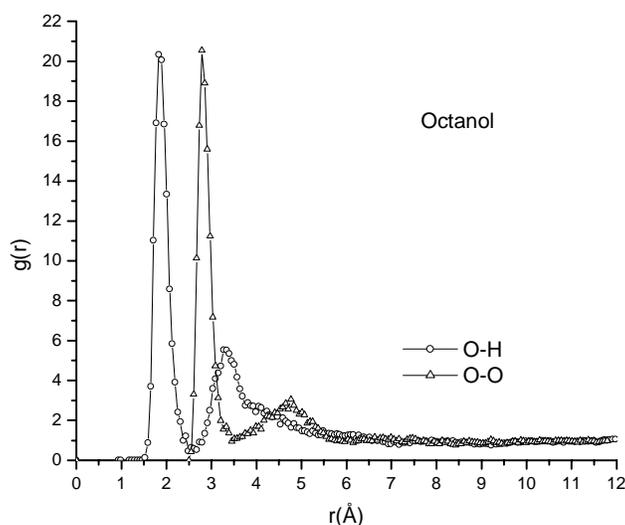


Figura 39 Função de Distribuição Radial para Octanol-Octanol

No gráfico apresentado na Figura 40, é mostrada a correlação entre os resultados calculados e os dados experimentais para o conjunto simulado. Nota-se que nenhum desvio sistemático é encontrado e uma correlação razoável é encontrada ($R=0,99$).

A comparação dos resultados apresentados na Tabela 23 com os apresentados na Tabela 11 permite mostrar que o atual algoritmo possibilita uma melhor descrição de sistemas geometricamente anisotrópicos como o aqui apresentado. Devido ao fato de que poucos sistemas foram apresentados na Tabela 11, uma análise pode ser feita no comportamento dos gráficos de correlação apresentados na Figura 29 e na Figura 40. Nota-se que na primeira existe um grande desvio sistemático no sentido de energias livres de solvatação mais positivas, enquanto que no último esse comportamento não é observado. Esse fato se deve principalmente à grande diminuição da energia livre de cavitação, que, independentemente da formulação um pouco diferente (vide equações (26) e (27)), deriva de uma grande diminuição do volume da cavidade. Como foi anteriormente comentado, n-octanol normalmente contém alguma concentração de água, fato que poderia prejudicar a previsão da energia livre de solvatação com a metodologia aqui empregada. Uma pequena diferença na ordem de $0,2-0,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ é observada quando a energia livre de solvatação é determinada em n-octanol anidro e saturado de água, fato que justifica o uso de energia livre de solvatação determinada em n-octanol hidratado para comparação com os resultados calculados.^{102,103,104,105,106}

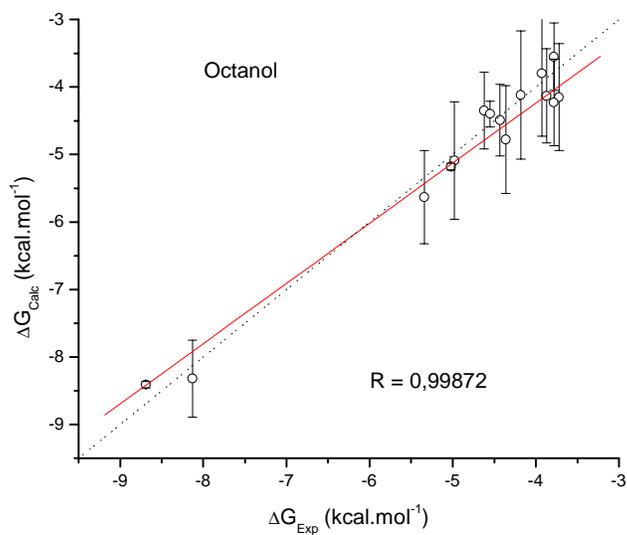


Figura 40 Gráfico de correlação entre ΔG_{exp} e ΔG_{calc} para o n-Octanol

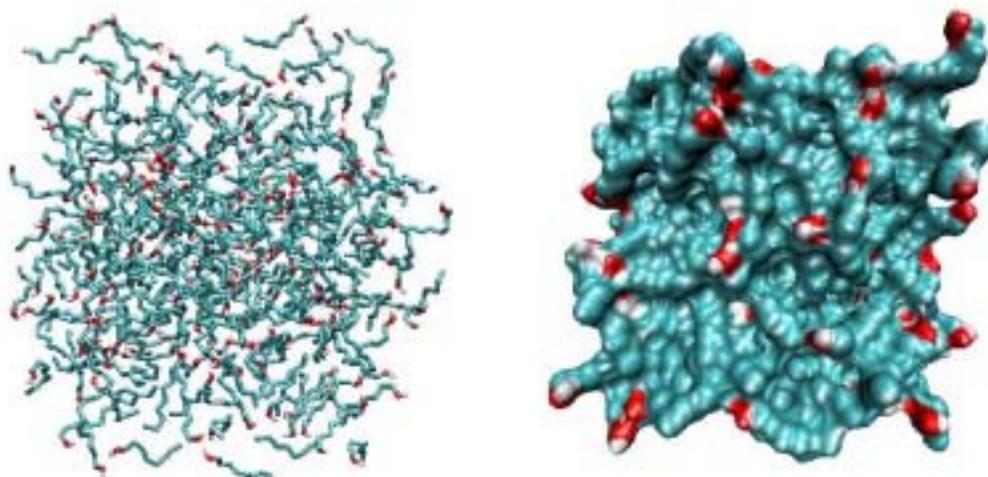


Figura 41 Caixa Cúbica contendo 256 moléculas de n-octanol e a respectiva superfície de Van der Waals de cada molécula

5.3.5. Comentários

Os resultados apresentados nesta seção representam o desenvolvimento de uma nova metodologia implementada para a geração de cavidades moleculares. A nova cavidade gerada tem, normalmente, um volume equivalente à cavidade poliédrica. Porém, na grande maioria das vezes, apresenta forma e área superficial diferentes. Essa pode ser considerada como mais “rugosa” que a anterior. A geração poliédrica não é nada mais que a triangulação uniforme sobre um conjunto de esferas intercaladas, gerando, assim, uma superfície “suave”. O fato de o novo modelo gerar uma cavidade que pode ter a superfície irregular não significa que essa não possa ser utilizada, visto que a utilização de cavidades nada mais é que um artifício metodológico para permitir a geração de uma interface (artificial) separando soluto de solvente. Essa metodologia provou-se equivalente ao modelo de geração poliédrica em alguns casos e melhor em outros. Não se obtiveram, em nenhum dos casos, desvios sistemáticos e, em todos os casos em que a energia livre de solvatação está disponível, os erros são aceitáveis.

Não poderia ser considerado como “novo” o modelo utilizado para cálculo do termo eletrostático, mas como “adaptado”. Esse modelo deriva de teorias apresentadas por Böttcher¹¹⁹ e adaptadas por Tomasi³¹ para os modelos de contínuo. Fez-se, aqui, uma adaptação para um sistema descontínuo de forma iterativa e eficiente.

O termo de cavitação sofreu uma adaptação necessária devido à inexistência de esferas “fantasmas” para o cálculo correto conforme Claverie⁵⁸. Na maioria das vezes, o resultado desse termo é equivalente àquele obtido da geração poliédrica, em outros casos não. Com a formulação ligeiramente diferente, não se espera que os valores da primeira sejam idênticos à última.

O termo de curta distância pode ser considerado como o grande diferencial entre os modelos aqui apresentados e os modelos de contínuo¹¹⁶. Nos modelos de contínuo, pela impossibilidade do cálculo desse termo de forma auto-consistente, normalmente utiliza-se uma parametrização, mesmo quando esse termo é separado numa componente dispersiva e outra repulsiva. Utilizando dinâmica molecular, tem-se diretamente do potencial entre pares o valor desse termo.

A principal correlação entre os termos da energia livre de solvatação e a própria pode ser notado na Figura 42 e na Figura 43. Apresenta-se como exemplo, as correlações para pares soluto-água e pares soluto-CCl₄. No primeiro caso, tem-se alta correlação entre o termo eletrostático e o valor final da energia livre de solvatação, fato decorrente da alta polaridade do solvente em

consideração. No segundo caso, observa-se uma baixa correlação. A pequena interação eletrostática entre o solvente CCl_4 (constante dielétrica baixa) faz com que essa contribuição seja de menor importância neste caso, predominando as interação de curta distância e cavitação.

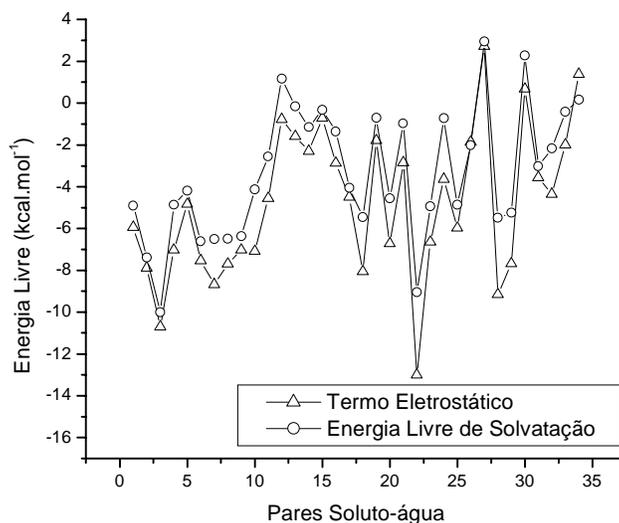


Figura 42 Correlação entre ΔG_{EI} e ΔG_{Solv} para pares Solutos-Água

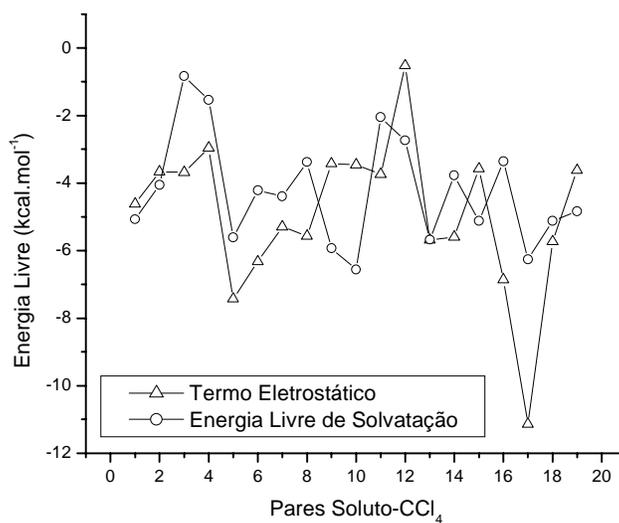


Figura 43 Correlação entre ΔG_{EI} e ΔG_{Solv} para pares Solutos- CCl_4

5.3.6. Aplicação em Farmacologia

Como aplicação da química teórica/computacional na farmacologia, apresenta-se aqui uma série de cálculos de coeficiente de partição água/octanol para fármacos. O logaritmo do coeficiente de partição entre a água e n-octanol, introduzido em 1964 por Hansh e Fujita,¹⁰⁷ representa uma medida da interação lipofílica de uma molécula. A principal característica do n-octanol que o leva a sua importância é seu caráter anfipático. A aplicação dessa medida na farmacologia é de extrema importância. Sabe-se que, para um fármaco agir sobre algum sistema de reações em uma célula qualquer, esse fármaco deve entrar na célula. Para que ocorra essa entrada, existem vários mecanismos conhecidos, como a interação com proteínas carreadoras (transporte ativo) e como as proteínas canais. Um mecanismo possível para isso é a difusão transmembrana. Para que ocorra esse processo, o fármaco deve ter alguma interação com a membrana celular. Sabe-se que essa é formada por uma dupla camada lipídica onde as extremidades polares encontram-se nas regiões interna e externa da parede celular. Portanto, as regiões externas da membrana possuem caráter hidrofílico, enquanto que a região interna da mesma tem caráter fortemente hidrofóbico. Para que um fármaco atravessasse essa barreira, é necessário que esse tenha alguma interação favorável com essa membrana. Um fármaco altamente hidrofílico não atravessaria a membrana devido à sua região hidrofóbica e, para esses, o transporte ativo é uma opção (aquaporinas e poros carreadores de glicerol são dois exemplos).¹⁰⁸ Fármacos altamente hidrofóbicos teriam interação com a região interna da membrana; todavia, teriam que romper o potencial atrativo entre as extremidades polares dos lipídios da membrana. Para estudar esses processos, um meio de mimetizar o comportamento da membrana é estudar o comportamento de uma molécula quando solvatada em água (hidrofilia) e quando em n-octanol (hidrofobia), bem como a partição entre esses.

Diversos modelos já foram propostos para cálculo do coeficiente de partição água/octanol, praticamente todos relacionados com a soma de contribuições de grupos¹⁰⁹. Todas essas metodologias desenvolvidas são testadas em enormes grupos de moléculas e apresentam, em geral, ótimos resultados com coeficientes de correlação acima de 0,90 e desvios padrão de cerca de 0,40 para conjuntos de mais de 1500 moléculas, e, também cabe citar, com um custo computacional infinitamente pequeno. Não se pretende, portanto, apresentar aqui uma metodologia que substitua os modelos já existentes, mas apresentar uma possibilidade de uso dos modelos desenvolvidos. O

uso desses modelos permite obter o coeficiente de partição formalmente definido como derivado da energia livre de transferência entre a fase aquosa e a fase não aquosa, conforme a equação (33):

$$\Delta G_{tr} = \Delta G_o - \Delta G_w \quad (33)$$

onde ΔG_o é a energia livre de solvatação em octanol, ΔG_w é a energia livre de solvatação em água e ΔG_{tr} é a energia livre de transferência. Define-se a partição como a exponencial da energia de transferência ΔG_{tr} , como na equação (34):

$$P_{ow} = \exp\left(\frac{-\Delta G_{tr}}{RT}\right) \quad (34)$$

O coeficiente de partição é o logaritmo da partição e é definido como:

$$\text{Log}P = \log_{10} P_{ow} \quad (35)$$

Na Tabela 24, são apresentados resultados para os coeficientes de partição para uma série de fármacos, cujas estruturas são apresentadas na Figura 45. Nessa tabela, também são apresentados os coeficientes de partição experimentais^{109,110,111}, os valores experimentais para pKa e a respectiva atividade biológica de cada fármaco.

Molécula	LogP Exp	LogP Calc	pKa^{109,112,113}	Atividade
Acetaminofen	0,46	0,37	9,38	antitérmico-analgésico
Anfetamina	1,76	1,99	10,10 (293 K)	estimulante SNC
Amitriptilina	4,92	4,88	-	antidepressivo tricíclico
Aspirina	1,23	1,19	3,49	analgésico
Atenolol	0,16	0,03	-	β_1 -bloqueador adrenérgico
Atropina	1,79	1,82	9,43	estimulante SNC
AZT	0,05	0,17	-	Anti-retroviral
Captopril	0,34	0,64	-	Inibidor da ECA
Clorpromazina	5,35	5,28	9,30	antipsicótico
Diazepam	2,66	2,69	3,40	ansiolítico
Efedrina	1,56	1,49	10,30	estimulante
Enalapril	2,45	2,01	7,75	inibidor da ECA
Escopolamina	1,24	1,26	8,66	antiespasmódico
Haloperidol	4,30	4,23	4,91	antipsicótico
Ibuprofeno	3,51	3,47	5,50	antiinflamatório
Metoprolol	2,34	2,40	-	β_1 -bloqueador adrenérgico
Midazolam	4,33	4,61	-	Hipnótico
Omeprazol	2,23	2,98	-	antagonista de receptores H ₁
Propranolol	3,14	2,99	-	β -bloqueador adrenérgico

R-fluoxetina	4,05	4,41	-	antidepressivo
Serotonina	0,21	0,12	9,97	neurotransmissor
Sumatriptano	0,93	0,77	-	anti-enxaqueca

Tabela 24 Coeficientes de Partição água/octanol e pKa dos solutos em água

Na Figura 44, apresentam-se o gráfico de correlação entre os resultados calculados e os achados experimentais. Observa-se uma boa concordância representada pelo coeficiente de correlação bastante próximo da unidade (0,98987).

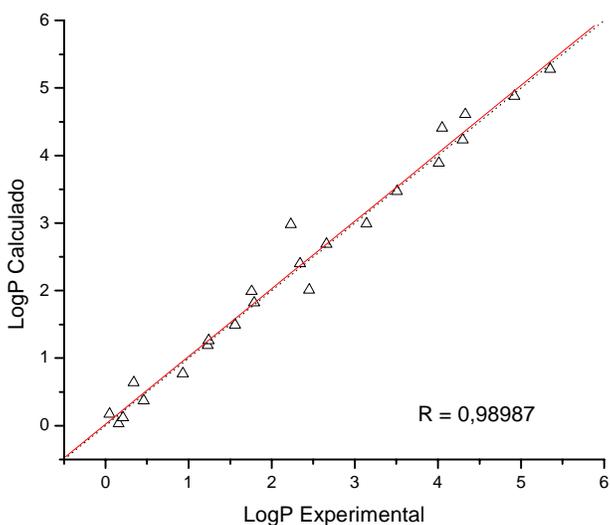


Figura 44 Gráfico de Correlação $\text{LogP}_{(\text{Calculado})}$ versus $\text{LogP}_{(\text{Experimental})}$

Analisando-se os valores de pKa para cada fármaco apresentado, pode-se notar que alguns desses podem ser considerados fracamente ácidos. Estruturas como, por exemplo, diazepam (pKa=3,40) e aspirina (pKa=3,49) podem dissociar em solução; porém, não foi feita nenhuma consideração nesse aspecto durante as simulações, onde esses sistemas foram simulados como espécies neutras. Comparando-se os valores de pKa das estruturas simuladas com os valores apresentados em sistemas como alfa-haloácidos, cujos valores de pKa para o ácido acético (pKa=4,75), ácido cloroacético (pKa=2,85), ácido dicloroacético (pKa=1,48) e ácido tricloroacético (pKa=0,64) são apresentados entre parênteses, pode-se concluir que, para os sistemas simulados, a fração molar de soluto ionizado nos procedimentos experimentais é desprezível. Exceção pode ser feita para o caso dos dois sistemas supracitados (diazepam e aspirina), além de moléculas como captopril que possui um grupamento carboxila.

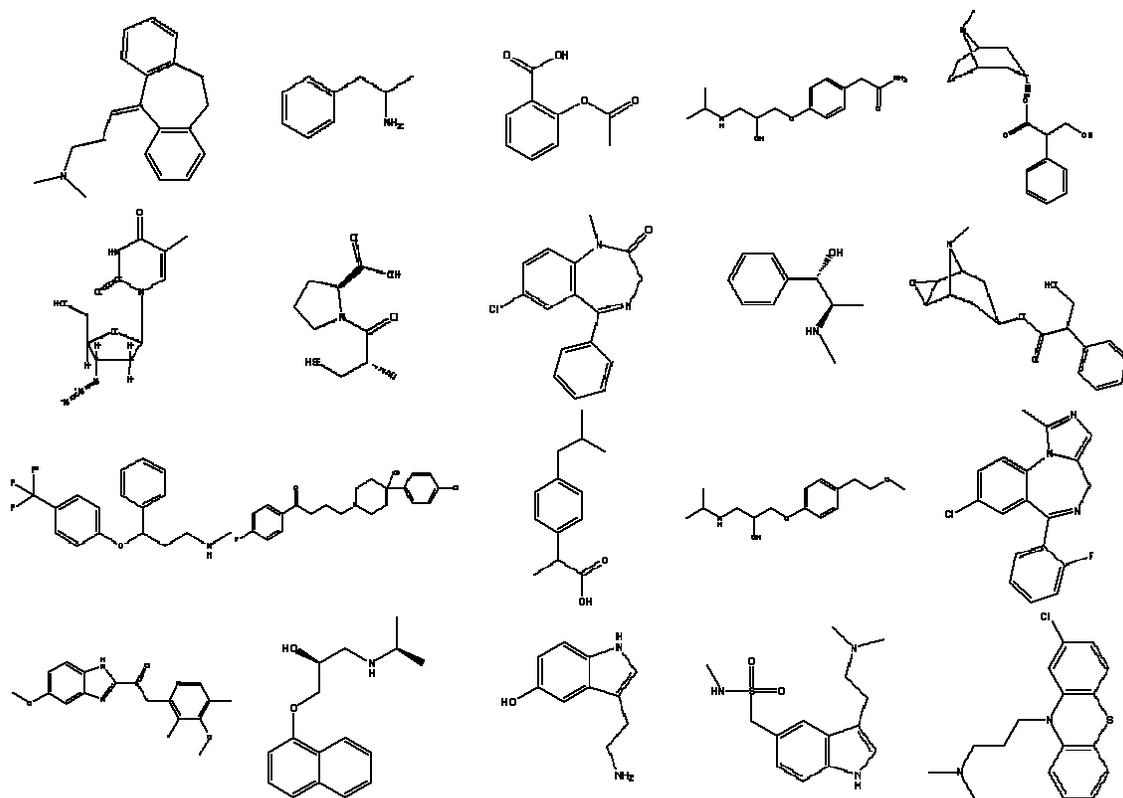


Figura 45 Moléculas utilizadas nos cálculos de LogP água/octanol: Amitriptilina, Anfetamina, Aspirina, Atenolol, Atropina, AZT, Captopril, Diazepam, Efedrina, Escopolamina, Fluoxetine, Haloperidol, Ibuprofeno, Metoprolol, Midazolam, Omeprazol, Propranolol, Serotonina, Sumatriptano e Clorpromazina

Pode-se concluir que a aplicação da metodologia aqui apresentada no cálculo do coeficiente de partição água/octanol é capaz de fornecer valores razoáveis. O cálculo de LogP_{OW} a partir de resultados de energia livre de solvatação em água e em n-octanol pode levar a propagação de erros. Admitindo uma propagação quadrática de erro na energia livre de solvatação calculada e que o erro é medido pelo desvio padrão, a incerteza no cálculo de LogP_{OW} pode ser estimada em 1 unidade. Valores muito próximos em unidades logarítmicas e até abaixo do erro experimental não representam que o cálculo está superando a precisão experimental, mas simplesmente um dado estatístico possível de ser calculado. Esses resultados representam o uso da metodologia aqui desenvolvida para um cálculo formal do coeficiente de partição sem nenhum uso de contribuições de grupo, ou outros fatores empíricos, senão os parâmetros dos campos de força SPC/E e OPLS, além das constantes dielétricas dos solventes.

6. Conclusão

Apresentou-se neste documento o desenvolvimento de dois novos modelos para cálculo de energia livre de solvatação dentro do enfoque da simulação de dinâmica molecular. O primeiro modelo utilizando um algoritmo conhecido e largamente utilizado para geração de cavidades moleculares e o segundo baseado em conceitos da geometria computacional. Pode-se concluir quando os resultados calculados são comparados às energias livres de solvatação experimentais (quando disponíveis) que ambas as metodologias são capazes de fornecer valores confiáveis. Com relação à primeira metodologia^{114,97} (cavidade poliédrica), comparações com modelos de contínuo foram feitas^{115,116}, e mostram que a metodologia difere principalmente no termo de curta distância; também conclui-se, com isso, que esse termo é subestimado nas metodologias de contínuo. Citando características dessa metodologia, tem-se:

1. Razoável tempo de CPU (em média 6 horas para 120 ps em um Athlon 800 MHz);
2. Várias discrepâncias nas componentes da energia livre,
3. Restrita a solventes com isotropia geométrica.

A segunda metodologia apresentada (Voronoi-Delaunay) oferece resultados mais próximos dos experimentais (quando disponíveis) e maior concordância dos termos da energia livre de solvatação com a expectativa teórica. A formulação teórica da cavidade¹¹⁷ com base na geometria computacional tem uma base formal mais rigorosa que o uso de esferas “fantasmas”, como no caso do algoritmo primeiramente utilizado. Pode-se enumerar as principais características:

1. Melhor tempo de CPU que a primeira metodologia (em média 5,5 horas para 120 ps em um Athlon 800 MHz);
2. Maior consistência nas componentes da energia livre;
3. Inclusão de anisotropia eletrostática;
4. Inclusão de anisotropia geométrica,
5. Maior confiabilidade nos resultados calculados.

As metodologias apresentadas necessitam de configurações do estado líquido para o cálculo da energia livre de solvatação. Técnicas como Monte Carlo poderiam ter sido utilizadas. Optou-se, porém, pela utilização da dinâmica molecular pela vantagem do controle exato do estado

termodinâmico requerido para a simulação pelo acoplamento de um termostato às equações de movimento, também possibilitando futuros estudos dos aspectos dinâmicos da energia livre de solvatação.

Os modelos desenvolvidos para serem aplicados à simulação de dinâmica molecular permitem, sem maiores dificuldades, serem adaptados a metodologias como Monte Carlo. Isso permite a obtenção da mesma propriedade nessa metodologia. O desenvolvimento da mesma permite que, futuramente, haja uma expansão dos termos da energia livre de solvatação, incluindo contribuições como o trabalho de expansão reversível, termo de energia livre de liberação e contribuição rotacional. Existe, também, a possibilidade de se utilizar a metodologia no cálculo de energia livre de ligação entre sistemas utilizando dinâmica molecular, como, por exemplo, sistemas proteína-ligante. Obviamente, seriam requeridas várias adaptações.

7. Apêndices

7.1. Apêndice 1 Formulação do Termo Eletrostático

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

$$\Delta A = W_{Max} \quad (36)$$

Primeiro, prova-se que um sistema executa o trabalho máximo, quando esse é reversível. Seja, portanto, a desigualdade de Clausius $dS \geq dq/T$ e a Primeira Lei da Termodinâmica $dU = dq + dw$, então:

$$dW = dU - TdS \quad (37)$$

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

Em temperatura constante, $dA = dU - TdS$; portanto, $dw_{Max} = dA$. Seja, então, o processo de carregar uma superfície com uma distribuição de cargas; define-se da eletrostática clássica^[118] que o trabalho necessário para carregar uma superfície é:

$$w = \frac{1}{8\pi} \int (E \cdot D) dr \quad (38)$$

onde E é o campo elétrico e D é o deslocamento elétrico

De acordo com a Primeira Lei da Termodinâmica, a quantidade de trabalho w está relacionada com a mudança de energia interna do sistema e à troca de calor com o ambiente pela equação $\Delta U = q + w$. Especialmente quando dielétricos estão envolvidos, considera-se que o sistema esteja com volume e temperatura constantes e, além disso, o trabalho w é reversível e igual ao acréscimo de energia livre A do sistema, conforme a equação (36).

Obviamente, a mudança de entropia pode ser positiva ou negativa. No caso de superfícies sendo carregadas, existe um aumento na ordem do sistema devido à organização das cargas elétricas na superfície quando um campo elétrico está presente, isto é, há uma diminuição de entropia. Pode-se provar que, num processo reversível e isotérmico, a mudança de entropia está relacionada com a variação da constante dielétrica com a temperatura, como segue:¹¹⁹

$$\Delta S = \frac{1}{8\pi} \int E^2 \frac{d\varepsilon}{dT} dV \quad (39)$$

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

Combinando as equações (36) e (38) :

$$A = U - TS = \frac{1}{8\pi} \int E \cdot D dr \quad (40)$$

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

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

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

então $\Delta A = w_1 - w_0$, e, combinado, com a equação (40), temos:

$$\Delta A = \frac{1}{8\pi} \int E \cdot D dr - \frac{1}{8\pi} \int E^0 \cdot D^0 dr = \Delta U - T \Delta S \quad (41)$$

Nesse texto, todos os termos com o sobrescrito “0” referem-se ao termo calculado no vácuo. Na eletrostática clássica, o campo elétrico é definido como:

$$E = -\nabla V - \frac{\partial P}{\partial t} \quad (42)$$

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

$$\begin{aligned} \Delta A &= \frac{1}{8\pi} \int -\nabla V \cdot D dr + \frac{1}{8\pi} \int \nabla V^0 \cdot D^0 dr = \\ &= \frac{1}{8\pi} \int [-\nabla(V \cdot D) + V(\nabla D)] dr + \frac{1}{8\pi} \int [\nabla(V^0 \cdot D^0) - V^0(\nabla D^0)] dr \end{aligned} \quad (43)$$

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

$$\nabla \cdot D = 4\pi\rho^0 = \nabla \cdot D^0 \quad (44)$$

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

$$\begin{aligned}\Delta A &= \frac{1}{8\pi} \int [-\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0) - V^0 4\pi\rho^0 + V 4\pi\rho^0] dr = \\ &= \frac{1}{8\pi} \int [-\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0)] dr + \frac{1}{2} \int [\rho^0 (V - V^0)] dr\end{aligned}\quad (45)$$

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

$$\begin{aligned}\frac{1}{8\pi} \int [-\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0)] dr &= \\ = \int_{\tau_1} [-\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0)] dr + \int_{\tau_2} [-\nabla(V \cdot D) + \nabla(V^0 \cdot D^0)] dr\end{aligned}\quad (46)$$

onde τ_1 = cavidade e τ_2 = espaço complementar. Usando o teorema da divergência:

$$\int_V (\nabla \cdot P) d\tau = \oint_S P \cdot da \quad (47)$$

as integrais tornam-se:

$$\int_S (-Vn \cdot D + V^0 n \cdot D^0) dS + \int_S (-Vm \cdot D + V^0 m \cdot D^0) dS \quad (48)$$

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

$$Vn \cdot D = -Vm \cdot D \quad (49)$$

provando que a integral (46) é nula.

Define-se então que $V(r) = V_\rho(r) + V_\sigma(r)$, onde r é o vetor que define as cargas na superfície, ρ é a densidade nuclear e σ é a densidade de distribuição eletrônica. $V^0(r) = V_\rho(r)$ será então a distribuição eletrônica no vácuo, logo:

$$V(r) = V^0(r) + V_\sigma(r) \quad (50)$$

Obtém-se, por fim, que a energia livre é:

$$\Delta A = \frac{1}{2} \int V_\sigma(r) \rho^0(r) dr \quad (51)$$

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

$$\Delta G = \Delta U - T\Delta S + P\Delta V = \Delta A + P\Delta V \quad (52)$$

O valor de ΔG pode ser relacionado ao trabalho máximo que pode ser obtido de um processo espontâneo conduzido a pressão e a temperatura constantes.

Seja a diferenciação de $G = U - TS + PV$:

$$dG = dU - TdS - SdT + PdV + VdP \quad (53)$$

e

$$dU = TdS + dw_{\text{Rev}} \quad (54)$$

Substituindo a equação (53) na equação (54), tem-se:

$$dG = -SdT + VdP + dw_{\text{Rev}} + PdV \quad (55)$$

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

$$dG = -SdT + VdP + dw_{\text{El}} \quad (56)$$

então dw_{El} representa o trabalho total excluindo o trabalho termelástico PV. Para um processo reversível a T e P constantes, teremos:

$$\Delta G = w_{\text{El}} \quad (57)$$

Portanto:

$$\Delta G = w_{\text{El}} = \frac{1}{2} \int V_{\sigma}(r) \rho^0(r) dr \quad (58)$$

Sendo a diferença entre as duas definições (Gibbs e Helmholtz) o trabalho de expansão $P\Delta V$, pode-se então considerar, nesse caso, $\Delta G = \Delta A$, pois o processo é conduzido sempre a volume constante. O termo $\frac{1}{2}$ da equação (58) garante a reversibilidade do trabalho de carregar uma superfície eletricamente²⁴.

7.2. Apêndice 2 Elementos da *Scaled Particle Theory* (SPT)

Seja um líquido consistindo de N esferas rígidas em uma dada temperatura T e volume V , qual a probabilidade de encontrar uma cavidade de raio r em algum ponto fixo R_0 no sistema? A *Scaled Particle Theory* prove a solução aproximada para esse problema, que equivale a calcular a energia de Helmholtz de uma esfera rígida de mesmo diâmetro que a cavidade em questão.

Primeiro, introduz-se uma relação geral entre a mudança da energia de Helmholtz envolvida na criação da cavidade de raio r em R_0 e a probabilidade de encontrar-se tal cavidade no líquido. A variação da energia de Helmholtz associada com a formação da cavidade pode ser expressa como

$$\begin{aligned} \exp[-\beta\Delta A(r)] &= \exp[-\beta A(T, V, N; r) + \beta A(T, V, N)] = \\ &= \frac{\frac{1}{N! \Lambda^{3N}} \int_{V-v(r)} \cdots \int \exp[-\beta U(R^N)] dR^N}{\frac{1}{N! \Lambda^{3N}} \int_V \cdots \int \exp[-\beta U(R^N)] dR^N} = P_0(r) \end{aligned} \quad (59)$$

onde a variação da energia de Helmholtz $\Delta A(r)$ é expressa em termos da razão de duas funções de partição, correspondendo ao mesmo sistema (T, V, N constantes) sem e com uma cavidade. O intervalo de integração para a integral dos numerados é $V-v(r)$, isto é, o volume do sistema menos o volume da cavidade $v(r)=4/3 \pi r^3$. A última igualdade no lado direito da equação segue a definição fundamental da distribuição de probabilidade num *ensemble* NVT. Isto é, a densidade de probabilidade de encontrar uma configuração específica $R_N=R_1, R_2, \dots, R_N$ de N partículas é dada por

$$P(R^N) = \frac{\exp[-\beta U(R^N)]}{\int_V \cdots \int \exp[-\beta U(R^N)] dR^N} \quad (60)$$

Integrando a equação acima sobre todas as configurações R_N das N partículas, tal que todos R_i 's serão excluídos da região $v(r)$, dará a probabilidade de encontrar-se o sistema com tal cavidade vazia, ou seja, com uma cavidade esférica de raio r . Reescrevendo a relação (59) na forma

$$P_0(r) = \int_{V-v(r)} \dots \int P(R^N) dR^N = \exp[-\beta\Delta A(r)] \quad (61)$$

onde, uma vez que o integrando é sempre positivo, a integral é uma função de r que decresce monotonicamente. Em outras palavras, quanto maior for o tamanho da cavidade, melhor a probabilidade de sua formação espontânea. A criação de uma cavidade de raio r a R_0 em um líquido composto por esferas rígidas com diâmetros σ_B é equivalente a colocar uma esfera rígida de diâmetro σ_A em R_0 , tal que

$$r = \frac{\sigma_A + \sigma_B}{2} \quad (62)$$

Desse modo, tem-se a identidade entre duas variações da energia de Helmholtz:

$$\Delta A_A^* = \Delta A(r) \quad (63)$$

onde o lado esquerdo da equação é a energia de solvatação de Helmholtz da partícula A com diâmetro σ_A em um líquido de partículas B com diâmetros σ_B .

Nesse ponto, podem-se derivar dois resultados exatos para a função $\Delta A(r)$ em um sistema de esferas rígidas de diâmetro σ_B e densidade ρ . Se a cavidade é muito pequena, tal que r é menor ou igual a $\sigma_B/2$, essa pode ser ocupada por pelo menos uma partícula em um dado instante de tempo. Portanto, a probabilidade de encontrar o volume $v(r)=4/3\pi r^3$ ocupado é exatamente $\rho v(r)$. Desse modo, a probabilidade de encontrar o mesmo volume vazio é

$$P_0(r) = 1 - \frac{4}{3} \rho \pi r^3 \dots \text{para} \dots r \leq \frac{\sigma_B}{2} \quad (64)$$

Se a cavidade $v(r)$ torna-se macroscopicamente grande (r tendendo ao infinito), o trabalho requerido para construir tal cavidade é simplesmente o trabalho de compressão:

$$\Delta A(r) = P v(r) \dots \text{para} \dots r \rightarrow \infty \quad (65)$$

Nas equações (64) e (65), têm-se resultados exatos para a variação da energia de Helmholtz requerida para formar uma cavidade muito pequena ou com grandes dimensões. A SPT é basicamente uma teoria que liga esses dois valores exatos para a variação da energia de Helmholtz. O ponto de partida da teoria é a introdução de uma função $P_0(r+dr)$, a probabilidade que uma cavidade de raio $r+dr$ seja encontrada vazia. Essa função pode ser escrita como o produto de duas funções

$$P_0(r+dr) = P_0(r)P_0\left(\frac{dr}{r}\right) \quad (66)$$

onde $P_0(dr/r)$ é a probabilidade condicional de se encontrar a camada "dr" vazia, dado que a cavidade de raio r esteja vazia. Introduzindo a função auxiliar $G(r)$ definida por

$$\rho 4\pi r^2 G(r) dr = 1 - P_0\left(\frac{dr}{r}\right) \quad (67)$$

claramente tem-se que o lado direito da equação acima é a probabilidade condicional de encontrar no mínimo um centro de uma partícula na camada "dr", estando a cavidade de raio r vazia. Se $P_0(r+dr)$ for expandida para a primeira ordem em dr, obtém-se

$$P_0(r+dr) = P_0(r) + \frac{dP_0(r)}{dr} dr \quad (68)$$

e usando as equações (66) e (67), tem-se

$$\frac{d \ln P_0(r)}{dr} = -4\pi r^2 \rho G(r) \quad (69)$$

o qual, após integração, conduz a

$$\ln P_0(r) - \ln P_0(r=0) = -\rho \int_0^r 4\pi \lambda^2 G(\lambda) d\lambda \quad (70)$$

onde o termo $\ln P_0(r=0)$ é unitário. Então, de forma equivalente, a equação acima pode ser reduzida à seguinte forma:

$$\Delta A^*(r) = -kT \ln P_0(r) = kT \rho \int_0^r r\pi \lambda^2 G(\lambda) d\lambda \quad (71)$$

aqui expressa-se o trabalho requerido para criar uma cavidade de raio r como um processo de escalonamento, isto é, constrói-se a cavidade de $\lambda=0$ até $\lambda=r$ por um processo contínuo.

Reiss *et al.* ^(120,121) sugeriram uma simples forma analítica para a função $G(r)$:

$$G(r) = A + Br^{-1} + Cr^{-2} \quad (72)$$

onde os coeficientes A, B e C são determinados usando todas as informações disponíveis do sistema no ambiente da função $G(r)$, em particular as seguintes condições de contorno:

$$G(r) = \left(1 - \frac{4\pi r^3 \rho}{3}\right)^{-1} \dots \text{para} \dots r \leq \frac{\sigma_B}{2} \quad (73)$$

$$G(r) = \frac{P}{kT\rho} \dots \text{para} \dots r \rightarrow \infty$$

Uma vez que os coeficientes A, B e C tenham sido determinados, procede-se com a integração da equação (71) para obtenção da variação da energia de Helmholtz. O resultado final é:

$$\Delta A^*(r) = K_0 + K_1 r + K_2 r^2 + K_3 r^3 \quad (74)$$

A equação acima é idêntica à equação (25) e os coeficientes $K_0 \dots K_3$ estão apresentados a seguir:

$$K_0 = RT \left[-\ln(1-y) + \frac{9}{2} \left(\frac{y}{1-y} \right)^2 \right] - \frac{4\pi R_s^3 P}{3} \quad (75)$$

$$K_1 = -\frac{3RT}{R_s} \left[\frac{y}{1-y} + 3 \left(\frac{y}{1-y} \right)^2 \right] + 4\pi R_s^2 P \quad (76)$$

$$K_2 = \frac{3RT}{R_s^2} \left[\frac{y}{1-y} + \frac{3}{2} \left(\frac{y}{1-y} \right)^2 \right] - 4\pi R_s P \quad (77)$$

$$K_3 = \frac{4\pi P}{3} \quad (78)$$

$$y = \frac{4\pi R_s^3 \eta_s}{3} \quad (79)$$

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

7.3. Apêndice 3 Tópicos de Geometria Computacional

Definições de geometria computacional:

Definição 1 (polítopo e poliedro): Um subconjunto P de \mathbb{R}^d é chamado de poliedro convexo se esse é um conjunto de soluções para um sistema finito de desigualdades lineares e é chamado de polítopo convexo se for um poliedro convexo e não ligado.

Definição 2 (*convex hull*): Para um subconjunto P de \mathbb{R}^d , a casca convexa (*convex hull*) $conv(p)$ é definida como o menor conjunto convexo em \mathbb{R}^d contendo P .

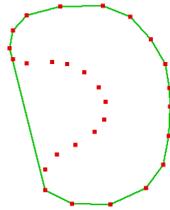


Figura 46 *Convex Hull*

Definição 3 (*simplex*): Um subconjunto P de \mathbb{R}^d é chamado de *simplex* se esse for uma casca convexa (*convex hull*) de $k+1$ pontos independentes.

Definição 4 (diagrama de Voronoi): Seja um conjunto S de n pontos distintos em \mathbb{R}^d , o diagrama de Voronoi é a partição de \mathbb{R}^d em n regiões poliédricas $vo(p)(p \in S)$. Cada região $vo(p)$, chamada de Célula de Voronoi de p é definida como o conjunto de pontos em \mathbb{R}^d os quais são mais próximos de p que de qualquer outro ponto em S , mais precisamente:

$$vo(p) = \{x \in \mathbb{R}^d \mid \|p - x\| \leq \|q - x\| \forall q \in S - p\} \quad (80)$$

onde $\|p - x\|$ é a distância euclidiana entre p e x . Os vértices do diagrama são chamados de *Vértices de Voronoi*, e suas intersecções são chamadas de *Arestas de Voronoi*. Arestas extremas que não ligam vértices de Voronoi são chamados de *Raios de Voronoi*.

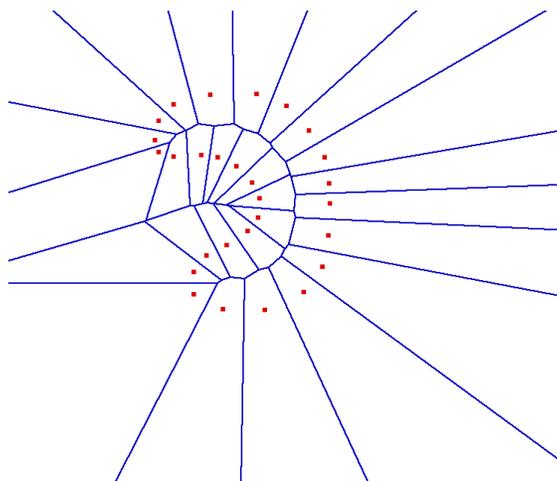


Figura 47 Diagrama de Voronoi

Definição 5 (triangulação de Delaunay): Seja S um conjunto de pontos em \mathbb{R}^d . O *convex hull* $\text{conv}(nb(S, v))$ do mais próximo conjunto vizinho de um vértice de Voronoi v é chamado de célula de Delaunay de τ . A triangulação de Delaunay de S é a partição do *convex hull* $\text{conv}(S)$ em células de Delaunay dos vértices de Voronoi juntos com suas faces. O complexo de Delaunay é *Dual* ao complexo de Voronoi no sentido que existe uma natural bijeção entre os dois complexos.

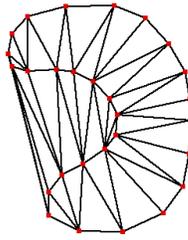


Figura 48 Triangulação de Delaunay

Definição 6 (disco generalizado): Para qualquer valor real arbitrário α , um disco generalizado de raio $1/\alpha$ é definido como:

- Se $\alpha > 0$, é um disco padrão de raio $1/\alpha$;
- Se $\alpha < 0$, é o complemento de um disco de raio $-1/\alpha$,
- Se $\alpha = 0$ é um semi-plano.

Definição 7 (α -hull): o α -hull de um conjunto planar S é definido como a intersecção de todos os discos generalizados de raio $1/\alpha$ que contém todos os pontos de S.

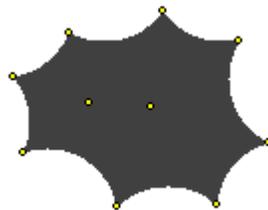


Figura 49 Alfa-Hull

Definição 8 (diagrama de potência): Dado um conjunto ponderado $P = \{p_i\}$ onde $p_i \in \mathbb{R}^d$, a distância de potência de um ponto $x \in \mathbb{R}^d$ a P é definida como $\pi_P(x) = \sum_i \|p_i - x\|^2 - w_i$, onde $\|p_i - x\|^2$

é a distância euclidiana entre p e x . O sistema formado pelas distâncias de potência é chamado de diagrama de potência.

Definição 9 (α -shape): Um *simplex* s da triangulação de Delaunay de $\{P_i\}$ pertence a um α -*shape* se, e somente se, o centro ortogonal de s é menor que α . O α -*shape* definido com $\alpha=0$ é chamado de *zero-shape* e pode ser considerado como a estrutura topológica de uma molécula. O α -*shape* com $\alpha = \infty$ é igual a um *convex hull*.

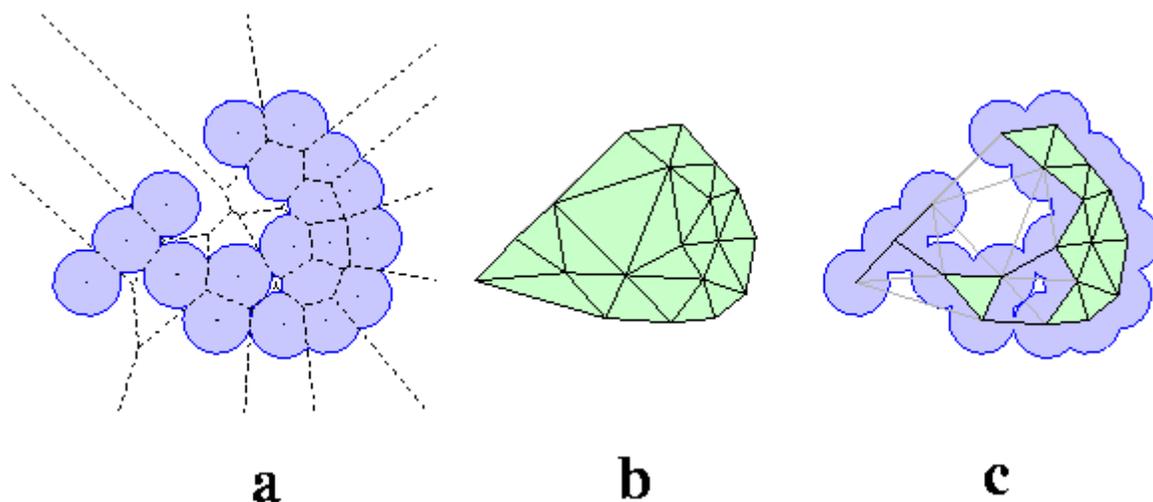


Figura 50 a) Diagrama de Voronoi b) Triangulação de Delaunay c) Alfa-Shape

8. Referências

- ¹ Jorgensen, W.L. *J. Phys. Chem.* 87(1993)5304
- ² Zwanzig, R. *J. Chem. Phys.* 22(1954)1420
- ³ Kirkwood, J. *J. Chem. Phys.* 3(1935)300
- ⁴ Valleau, J. P.; Torrie, G. M. *Modern Theoretical Chemistry*, Plenum Press, NY, 1977
- ⁵ Postma, J. P.; Berendsen, H. J. C.;Haak, J. R. *Faraday Symp. Chem. Soc.* 17(1982)55
- ⁶ Warshel, A. *J. Chem. Phys.* 86(1982)2218
- ⁷ Tembe, B. L.; McCammon, J. A. *J. Comput. Chem.* 8(1984)281
- ⁸ Tapia, O.; Goschinski, O. *Mol. Phys.* 29(1975)1653
- ⁹ Huron, M. J.; Claverie, P.; *J. Phys. Chem.* 78(1974)1862
- ¹⁰ Huron, M. J.; Claverie, P. *J. Phys. Chem.* 76(1972)2123
- ¹¹ Huron, M. J.; Claverie, P. *J. Phys. Chem.* 78(1974)1853
- ¹² Constanciel R.; *Theor. Chim. Acta*, 69(1986)505
- ¹³ Rivail, J. L.; Rinaldi, D.; *Chem. Phys.* 18(1976)233
- ¹⁴ Colominas, C.; Luque, F.J.; Orozco, M. *J. Comp. Chem.* 7(1999)665
- ¹⁵ Kollman, P. *Chem. Rev.* 93(1993)2395
- ¹⁶ Radmer, R.J.; Kollman, P. *J. Comp. Chem.* 18(1997)902
- ¹⁷ Jorgensen, W.L. *Acc. Chem. Res.* 22(1989)184
- ¹⁸ Ben-Naim A.; *Solvation Thermodynamics*, Plenum Press, NY, 1987
- ¹⁹ Barker, J.A.; Henderson, D. *Rev. Mod. Phys.* 48(1976)587
- ²⁰ Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2^{ed.}, VCH, NY, 1988
- ²¹ Silverstein, T.P. *J. Chem. Edu.* 75(1998)116
- ²² Gray, C. G.; Gubbins, K.E. *Theory of Molecular Liquids, Vol 1: Fundamentals*, Clarendon Press, Oxford, 1984
- ²³ Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* 65(1982)239
- ²⁴ Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 4(2002)5697
- ²⁵ Born, M.; *Z. Phys.* 1(1920)45
- ²⁶ Bell, R.; *P. Trans. Faraday Soc.* 27(1931)797
- ²⁷ Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys.* 2 (1934)351
- ²⁸ Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* 58(1936)1486

-
- ²⁹ Debye, P.; Hückel, E. *Phys. Z.* 24(**1923**)185
- ³⁰ Tomasi, J.; Pérsico, M. *Chem. Rev.* 94(**1994**)2027
- ³¹ Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* 55(**1981**)117
- ³² Cancés, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* 107(**1997**)3032
- ³³ Luque F. J.; Bachs M.; Orozco M. *J. Comp. Chem.* 15(**1994**)847
- ³⁴ Klamt, A.; Shüürmann, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*(**1993**)799
- ³⁵ Klamt, A. *J. Phys. Chem.* 99(**1995**)2224
- ³⁶ Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* 113(**1991**)8305
- ³⁷ Chambers, C.; Hawkins, G.; Cramer, C.; Truhlar, D. *J. Phys. Chem.* 100(**1996**)16385
- ³⁸ Hawkins, G.; Cramer, C.; Truhlar, D. *Chem. Phys. Lett.* 246(**1995**)122
- ³⁹ Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Chem. Rev.* 99(**1999**)2161
- ⁴⁰ van Gusteren, W. F. *Prot. Eng.* 2(**1988**)5
- ⁴¹ Bennet, C. H. *J. Comput. Phys.* 22(**1976**)245
- ⁴² Kumar, S.; Bouzida, D.; Swendsen, R.H.; Kollman, P.; Rosenberg, J.M. *J. Comp. Chem.* 13(**1992**)1011
- ⁴³ Lyubartsev, A.; Forrisdahl, O.; Laaksonen, A. *2nd International Conference on Natural Gas Hydrates*, Toulouse, France, **1996**, pag. 311
- ⁴⁴ Pascual-Ahuir, J. L.; Silla, E.; Miertuš, S.; Bonaccorsi, R. *J. Comp. Chem.* 8(**1987**)778
- ⁴⁵ Silla, E.; Villar, F.; Nilsson, O.; Pascual-Ahuir, J.L.; Tapia, O. *J. Mol. Graph.* 8(**1990**)168
- ⁴⁶ Pascual-Ahuir, J.L.; Silla, E. *J. Comp. Chem.* 11(**1990**)1047
- ⁴⁷ Silla, E.; Tuñón, I.; Pascual-Ahuir, J.L. *J. Comp. Chem.* 12(**1991**)1077
- ⁴⁸ Coexter, H. S. M. *Regular Complex Polytopes*; Cambridge University Press, Cambridge, **1974**
- ⁴⁹ Amenta, N.; Bern, M. *Disc. and Comp. Geom.* 22(**1999**)481
- ⁵⁰ Amenta, N.; Choi, S.; Kolluri, R. *Comp. Geom.* 2001, 19(**2001**)127
- ⁵¹ de Berg, M. *Computational Geometry: Algorithm and Applications*, 2^{ed}, Springer, NY, **2000**
- ⁵² Preparata, F.P.; Shamos, M.I. *Computational Geometry: An Introduction*, Springer Verlag, NY, **1985**
- ⁵³ Edelsbrunner, H.; Mücke, E.P. *ACM Trans. Graph.* 13(**1994**)43
- ⁵⁴ Clarkson, K.; Shor, P. *Disc. and Comp. Geom.* 4(**1989**)387
- ⁵⁵ Todas imagens utilizadas neste documento foram geradas utilizando-se o programa GEOMVIEW (<http://www.geomview.org>) ou o programa POVRAY (<http://www.povray.org>).

Malhas foram “renderizadas” usando um programa próprio originado de adaptações de rotinas em Python do programa PYMOL ([http:// www.pymol.org](http://www.pymol.org))

⁵⁶ Hoshi, H.; Sakurai, M.; Inne, Y.; Chújô, R. *J. Chem. Phys.* 87(1997)

⁵⁷ Pierotti, R. A. *Chem. Rev.* 76(1976) 717

⁵⁸ Claverie, P. em *Intermolecular Interactions: from Diatomics to Biomolecules*; B. Pullmann ed., J. Wiley, Chichester, 1978

⁵⁹ Floris, F.; Tomasi, J. *J. Comp. Chem.* 5(1989)616

⁶⁰ Floris, F.; Tomasi, J. Pascual-Ahuir, J. L. *J. Comp. Chem.* 7(1991)784

⁶¹ Rapaport, D. C. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*, Cambridge University Press, 1995

⁶² Lyubartsev, A. ; Laaksonen, A. *Comp. Phys. Comm.* 128(2000)565.

⁶³ Dowd, K., *High Performance FORTRAN*, O'Reilly, 1998

⁶⁴ Dongarra, J. *Basic Linear Algebra System*, disponível em <<http://www.netlib.org/blas/>>

⁶⁵ Dongarra, J. *Automated Tuned Algebra System*, disponível em <<http://www.netlib.org/ATLAS/>>

⁶⁶ Hockney, R.W.; Goel, S.P. *J. Comp. Phys.* 14(1974)148

⁶⁷ Toukan, K.; Rahman, A. *Phys. Rev. B* 31(1985)2643

⁶⁸ *Programming with POSIX Threads*, Butenhof, D. R. Addison-Wesley, 1998

⁶⁹ Nielsen, I. M. B., Janssen, C. L., *Comp. Phys. Comm.* 128(2000)238

⁷⁰ Snir, M.; Otto, S.; Huss-Lederman, S.; Walker, D.; Dongarra, J. *MPI: The Complete Reference*, Massachusetts Institute of Technology, 1996

⁷¹ Pacheco, P.S.; *Parallel Programming with MPI*, Morgan Kaufmann, Pub. Inc. ,SF, 1997

⁷² Foster, I., *Designing and Building Parallel Programs*, Addison-Wesley, 1995

⁷³ Stevens, R.; *Advanced Programming in the UNIX Environment*, Addison-Wesley, 1992

⁷⁴ van Gunsteren, W.F.; Mark, A.E. *J. Chem. Phys.* 108(1998)6109

⁷⁵ Tironi, I.; Sperb, R.; Smith, P.; van Gusteren, W. F. *J. Chem. Phys.* 102(1995)5451

⁷⁶ Nosé, S. *Mol Phys*, 51(1984) 255

⁷⁷ Hoover, W.G. *Phys. Rev. A* 31(1985)1695

⁷⁸ Jorgensen, W.L.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* 110(1988)1657

⁷⁹ Maxwell, D.S., Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W.L. *J. Comput. Chem.* 16(1995)984

⁸⁰ Jorgensen, W.L.; Severance, D.L. *J Am Chem. Soc.* 112(1990)4768

⁸¹ Kaminski, G.; Duffy, E.M.; Matsui, T.; Jorgensen, W.L. *J. Phys. Chem.* 98(1994)13077

⁸² Tuckerman, M.; Berne, B. J.; Martyna, G. J. *J. Chem. Phys.* 97(1992)1990

⁸³ Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery Jr., J.A.; Stratmann, R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; Millam, J.M.; Daniels, A.D.; Kudin, K.N.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G.A.; Ayala, P.Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Baboul, A.G.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E.S.; Pople, J.A.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, **1998**.

⁸⁴ Breneman, C.M.; Wiberg, K.B. *J. Comp. Chem.* 11(**1990**)361

⁸⁵ Allen, M.P.; Tildesley, D.J. *Computer Simulation of Liquids*; Clarendon Press: Oxford, **1987**.

⁸⁶ Berendsen, H.J.C.; Grigera, J.R.; Straatsma, T.P. *J. Phys. Chem.* 91(**1987**)6269

⁸⁷ van Gusteren, W.L. *J. Am. Chem. Soc.* 117(**1995**)4363.

⁸⁸ Kovacs, Kowalewski, Laakonsen, *J. Phys. Chem.* 94(**1990**)7378

⁸⁹ McDonald, Bounds, Klein, *Mol. Phys.* 45(**1982**)521

⁹⁰ Tildesley, D.J.; Madden, P.A.; *Mol. Phys.* 42(**1981**)1142

⁹¹ Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J. and Madura, J. P. *J. Chem. Phys.* 79(**1983**)926

⁹² Mahoney, M. W.; Jorgensen, W. L. *J. Chem. Phys.* 112(**2000**) 8910

⁹³ Cabani, S.; Gianni, P.; Mollica, V.; Lepori, L. *J. Sol. Chem.* 10(**1981**)563

⁹⁴ Hawkins, G. D.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys. B* 102(**1998**)3257

⁹⁵ Bondi, A. *J. Phys. Chem.* 68(**1964**)441

⁹⁶ Weast, R. C.; *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Cleveland, **1981**

⁹⁷ Gonçalves, P.F.B.; Stassen, H.; *J. Comp. Chem.* Aceito para publicação

⁹⁸ Pollack, G.L. *J. Chem. Phys.* 90(**1989**)6559

⁹⁹ Curutchet, C.; Orozco, M.; Luque, F.J. *J. Comp. Chem.* 22(**2001**)1180

¹⁰⁰ Os resultados dos cálculos semiempíricos apresentados na Tabela 14 e na Tabela 22 usando o modelo SM5.4 foram cedidos por Elvis Sidney Böes. As geometrias das moléculas foram otimizadas no nível *ab initio* 6-31G*, e os cálculos de efeito de solvente foram feitos *single-point* utilizando o *software* AMSOL com os métodos AM1 e PM3.

¹⁰¹ MacCallum, J.; Tieleman, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 124(**2002**)15085

-
- ¹⁰² Bernazzani, L.; Cabani, S.; Conti, G.; Mollica, V. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 91(1995)649
- ¹⁰³ Cabani, S.; Conti, G.; Mollica; Bernazzani, L V. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 87(1991)2433
- ¹⁰⁴ Berti, P.; Cabani, S.; Conti, G.; Mollica *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 82 (1986)2547
- ¹⁰⁵ Riebesehl, W.; Tomlison, E. *J. Solut. Chem.* 15(1986)141
- ¹⁰⁶ Dallas, A.J.; Carr, P.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1992)2155
- ¹⁰⁷ Hansch, C.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* 86(1964)1616
- ¹⁰⁸ Tajkshosid,E.; Nollert,P.; Jensen, M.; Miercke, L.; O’Connel, J.; Stroud, R.; Schulten, K. *Science* 296(2002)525
- ¹⁰⁹ Klopman, G.; Li, J.; Wang, S.; Dimayuga, M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 34(1994)752
- ¹¹⁰ Adlard, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 21(1995)2241
- ¹¹¹ Ranadive, S.A. *Pharm. Res.* 9(1992)1480
- ¹¹² Adlard, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 21(1995)2241
- ¹¹³ Maryadale, J. et al; *Merck Index* – Merck & Co., Inc., 12^{ed}, 1996, NJ
- ¹¹⁴ Gonçalves, P.F.B.; Stassen, H. *Pure, Appl. Chem.* submetido
- ¹¹⁵ Gonçalves, P.F.B.; Livotto, P.R. *Chem. Phys. Lett.* 304(1999)438
- ¹¹⁶ Gonçalves, P.F.B.; Stassen, H. *J. Comp. Chem.* 23(2002)706
- ¹¹⁷ Gonçalves, P.F.B.; Stassen, H. *J. Comp. Chem.* submetido
- ¹¹⁸ Jackson, J. D. *Classical Electrodynamics*, 3^{ed}, John Wiley & Sons Inc., NY, 1998
- ¹¹⁹ Böttcher, C.F.J. *Theory of Electric Polarisation*; Elsevier: Amsterdam, 1973.
- ¹²⁰ Reiss, H. *Adv. Chem. Phys.* 9(1966)1
- ¹²¹ Reiss, H.; Frisch, H.L.; Lebowitz, J.L. *J. Chem. Phys* 31(1959)369