

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

RODRIGO ROCETI DESCALZO

**CÁLCULO COMPUTACIONAL DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE
SOLUTOS ORGÂNICOS EM ÁGUA**
UM *BENCHMARK* DE MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS E DFT

Porto Alegre, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

RODRIGO ROCETI DESCALZO

**CÁLCULO COMPUTACIONAL DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE
SOLUTOS ORGÂNICOS EM ÁGUA**
UM *BENCHMARK* DE MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS E DFT

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Paulo F. B. Gonçalves
Orientador

Porto Alegre, 2013

À minha mãe, Elisabete.

“Sometimes one can improve the theories in the sense of discovering a quicker, more efficient way of doing a given calculation”.

– Sir John A. Pople, matemático e químico teórico.

RESUMO

Este trabalho de conclusão de curso tem por objetivo avaliar e comparar o desempenho de duas classes de métodos computacionais de química quântica – métodos semiempíricos e métodos da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) representativos do estado-da-arte de ambas as classes. Os diferentes métodos foram avaliados quanto à exatidão dos resultados calculados, relativamente à propriedade físico-química experimental de referência, e quanto ao custo computacional necessário para a realização dos cálculos. A propriedade de referência estudada é a energia livre de solvatação em água e o banco de dados de referência utilizado para tanto é o subconjunto [a] da versão de 2012 do *Minnesota Solvation Database*. Este banco de dados, em seu subconjunto [a], apresenta uma coleção de valores experimentais correspondentes à energia livre padrão de solvatação de 274 moléculas orgânicas neutras, de estrutura bastante variada, em água a 298 K. O banco de dados também dispõe de geometrias moleculares otimizadas para todos os solutos compreendidos no estudo. Sobre tais geometrias foram calculadas as quantidades termodinâmicas relevantes em fase gasosa e em fase aquosa (neste caso, empregando-se os modelos de solvente COSMO/C-PCM), a partir das quais as energias livres de solvatação aquosa foram obtidas. Os cálculos com os métodos MNDO, AM1, PM3, PM6, PM7, RM1 foram realizados no programa *MOPAC 2012* e aqueles com os métodos PM3, PM6 (a guisa de comparação) e Hartree-Fock, BLYP, B3LYP, CAM-B3LYP, PBE0, M06-2X, ω B97XD (com o conjunto de funções de base 6-31G(d)) no programa *Gaussian 09*. Após a análise dos resultados, os métodos semiempíricos mostraram-se, em conjunto, cerca de 50 vezes mais eficientes do que os métodos DFT.

Palavras-chave: *Benchmark*. Desempenho. Semiempíricos. DFT. Energia livre de solvatação.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Erros médios de cada método para os cálculos SP no programa <i>MOPAC 2012</i>	23
Tabela 2 – Erros médios de cada método para os cálculos OPT no programa <i>MOPAC 2012</i>	23
Tabela 3 – Erros médios de cada método para os cálculos SP no programa <i>Gaussian 09</i>	25
Tabela 4 – Erros médios de cada método para os cálculos OPT no programa <i>Gaussian 09</i>	26
Tabela 5 – Tempos computacionais médios para os cálculos SP no programa <i>MOPAC 2012</i>	28
Tabela 6 – Tempos computacionais médios para os cálculos OPT no programa <i>MOPAC 2012</i>	28
Tabela 7 – Tempos computacionais médios para os cálculos SP no programa <i>Gaussian 09</i>	31
Tabela 8 – Tempos computacionais médios para os cálculos OPT no programa <i>Gaussian 09</i>	32
Tabela 9 – Erros médios, tempos computacionais médios e ineficiências para todo o conjunto de cálculos SP	36
Tabela 10 – Erros médios, tempos computacionais médios e ineficiências para todo o conjunto de cálculos OPT	40
Tabela 11 – Erros médios, tempos computacionais médios e ineficiências médias dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT	43
Tabela 12 – Momentos de dipolo médios e erros médios para todo o conjunto de cálculos OPT	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Erros médios de cada método para os cálculos SP no programa <i>MOPAC 2012</i>	23
Gráfico 2 – Erros médios de cada método para os cálculos OPT no programa <i>MOPAC 2012</i>	24
Gráfico 3 – Erros médios de cada método para os cálculos SP no programa <i>Gaussian 09</i>	26
Gráfico 4 – Erros médios de cada método para os cálculos OPT no programa <i>Gaussian 09</i>	26
Gráfico 5 – Tempos computacionais médios em fase gasosa para os cálculos SP no programa <i>MOPAC 2012</i>	29
Gráfico 6 – Tempos computacionais médios em fase aquosa para os cálculos SP no programa <i>MOPAC 2012</i>	29
Gráfico 7 – Tempos computacionais médios em ambas as fases para os cálculos SP no programa <i>MOPAC 2012</i>	29
Gráfico 8 – Tempos computacionais médios em fase gasosa para os cálculos OPT no programa <i>MOPAC 2012</i>	30
Gráfico 9 – Tempos computacionais médios em fase aquosa para os cálculos OPT no programa <i>MOPAC 2012</i>	30
Gráfico 10 – Tempos computacionais médios em ambas as fases para os cálculos OPT no programa <i>MOPAC 2012</i>	30
Gráfico 11 – Tempos computacionais médios em fase gasosa para os cálculos SP no programa <i>Gaussian 09</i>	32
Gráfico 12 – Tempos computacionais médios em fase aquosa para os cálculos SP no programa <i>Gaussian 09</i>	33
Gráfico 13 – Tempos computacionais médios em ambas as fases para os cálculos SP no programa <i>Gaussian 09</i>	33

Gráfico 14 – Tempos computacionais médios em fase gasosa para os cálculos OPT no programa <i>Gaussian 09</i>	34
Gráfico 15 – Tempos computacionais médios em fase aquosa para os cálculos OPT no programa <i>Gaussian 09</i>	34
Gráfico 16 – Tempos computacionais médios em ambas as fases para os cálculos OPT no programa <i>Gaussian 09</i>	34
Gráfico 17 – Erros médios de cada método para todo o conjunto de cálculos SP	37
Gráfico 18 – Tempos computacionais médios de cada método para todo o conjunto de cálculos SP	38
Gráfico 19 – Ineficiências médias de cada método para todo o conjunto de cálculos SP	39
Gráfico 20 – Erros médios de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT	40
Gráfico 21 – Tempos computacionais médios de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT	41
Gráfico 22 – Ineficiências médias de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT	42
Gráfico 23 – Erros médios dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT	43
Gráfico 24 – Tempos computacionais médios dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT	43
Gráfico 25 – Ineficiências médias dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT	44
Gráfico 26 – Correlação entre os erros médios e a variação no momento de dipolo para os métodos do conjunto de cálculos OPT	46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 ESTADO DA ARTE	11
3 METODOLOGIA	15
3.1 <i>HARDWARE</i>	15
3.2 <i>SOFTWARE</i>	15
3.3 BANCO DE DADOS	15
3.4 NÍVEL DE TEORIA, PARÂMETROS E DEMAIS OPÇÕES	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1 RESULTADOS TERMOQUÍMICOS	21
4.1.1 Resultados termoquímicos extraídos do <i>MOPAC 2012</i>	21
4.1.2 Resultados termoquímicos extraídos do <i>Gaussian 09</i>	24
4.2 TEMPO COMPUTACIONAL	27
4.2.1 Tempo computacional no <i>MOPAC 2012</i>	27
4.2.2 Tempo computacional no <i>Gaussian 09</i>	31
4.3 ANÁLISE CONJUNTA DOS RESULTADOS	36
4.4 MOMENTOS DE DIPOLO	45
5 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A energia livre de solvatação (ΔG_{solv}) é uma propriedade muito importante para a descrição de solutos e soluções de interesse e aplicação nas ciências químicas, biológicas e farmacêuticas. Sobretudo nessas duas últimas ciências, onde o solvente de maior relevância é a água e os solutos são, em geral, compostos orgânicos neutros, a energia livre de solvatação aquosa é uma variável crucial no estudo e previsão de constantes de equilíbrio de reações e processos e, até mesmo, de velocidades de reação. Por tais razões, a escolha de uma metodologia computacional precisa e eficiente para a estimação do ΔG_{solv} é uma questão que reclama a devida atenção.

O estudo e a previsão da energia livre de solvatação e das demais propriedades dependentes das interações soluto-solvente depende, obviamente, da modelagem do soluto e do solvente. Enquanto os métodos de mecânica molecular e os métodos de estrutura eletrônica (sejam eles semiempíricos, *ab initio* ou baseados na teoria do funcional da densidade) são responsáveis pela descrição do soluto, aos chamados modelos de solvatação cabe o tratamento do solvente. Ao longo deste estudo, tentaremos manter a descrição do solvente o mais constante possível e nos concentraremos em avaliar e comparar a qualidade e a eficiência de diversos métodos de estrutura eletrônica aplicados à modelagem computacional do soluto.

Mais especificamente, voltaremos nossa atenção para duas importantes e extensas classes de métodos de estrutura eletrônica, a dos métodos semiempíricos e a dos métodos da teoria do funcional da densidade. Ambas classes são promovidas pela comunidade científica com base na premissa de que oferecem, cada uma a seu modo, uma alternativa de menor custo computacional em comparação com os métodos de estrutura eletrônica *ab initio* de alto nível.

Cada uma dessas classes será representada por um número razoável de métodos particulares de grande relevância. Como não existe um único programa de química quântica computacional que contemple todos os métodos abrangidos neste estudo,

para assegurar que os resultados sejam determinados pelos métodos de estrutura eletrônica propriamente, e não por outros fatores capazes de afetá-los, nos esforçaremos por uniformizar o procedimento ao longo de todo o estudo (sobretudo pela escolha e aplicação de um único tipo de modelo de solvatação, como já mencionado).

Benchmarks, em virtude de sua própria natureza, envolvem um grande número de cálculos e medições. Por razões práticas, de tempo e recursos, escolhas necessariamente devem ser feitas para limitar o escopo do trabalho. Preferimos nos concentrar em uma única propriedade química, a energia livre de solvatação em água, estudada ao longo de um banco de estruturas razoavelmente extenso (composto por 274 solutos orgânicos neutros bastante variados) e por um número representativo de métodos (15 ao todo), ao estudo de diversas propriedades químicas simultâneas (estruturais, energéticas ou eletrônicas, em diversos solventes, etc.) ou de estruturas de tipos variados (orgânicas e inorgânicas, neutras, catiônicas e aniônicas, etc.) – o que fatalmente implicaria reduzir o banco de dados e o número de métodos, tornando os resultados menos confiáveis e representativos.

2 ESTADO DA ARTE

Nível de teoria (método de estrutura eletrônica e conjunto de funções-base) e modelo de solvente são os principais fatores determinantes em cálculos da energia livre de solvatação, bem como em cálculos das demais propriedades dependentes das interações soluto-solvente.

São duas as estratégias principais possíveis para a abordagem desses cálculos [1]. Nos modelos de solvatação *implícita*, o soluto ocupa uma cavidade envolta por um meio dielétrico contínuo de permissividade ϵ que é polarizado pelas cargas parciais do soluto e que, por sua vez, perturba a distribuição de cargas do soluto, num procedimento autoconsistente. Nos modelos de solvatação *explícita*, por outro lado, o solvente é um meio discreto cujas moléculas são modeladas individualmente. Fica claro que a complexidade da descrição fornecida pelos modelos de solvatação explícita é em geral proibitivamente alta para que sistemas reais sejam completamente modelados. Por isso, o tratamento explícito do solvente é quase sempre limitado a um pequeno volume em torno do soluto, com o restante do solvente sendo desprezado ou, mais adequadamente, modelado de forma implícita [1].

Apenas modelos de solvatação implícita [2,3] são empregados neste trabalho. Entre estes, os modelos mais populares atualmente são o formalismo de equações integrais [4] do modelo do contínuo polarizável (IEF-PCM) [5], os modelos de solvatação “universais” do grupo de química teórica da Universidade de Minnesota (SMD e SMx, x = 1-8) [6], e o *Conductor-like Screening Model* (COSMO) [7]. O modelo C-PCM (*Conductor-like PCM*) é uma implementação do modelo COSMO dentro da estrutura dos modelos do contínuo polarizável [8]. COSMO e C-PCM são os modelos usados neste trabalho.

O estudo e a previsão das propriedades dependentes das interações soluto-solvente não depende apenas das especificidades do modelo de solvatação, mas também da modelagem da distribuição de cargas do soluto resultante da aplicação do método de

estrutura eletrônica selecionado para essa tarefa. A variedade de métodos de estrutura eletrônica disponíveis é imensa.

No modelo de Hartree-Fock (HF) [1,9], que pode ser descrito como o coração da química quântica computacional, tendo selecionado uma função de onda inicial, representada por um único determinante de Slater, o princípio variacional é usado, num procedimento autoconsistente (daí o termo “self-consistent field” – SCF), para a resolução do problema multieletrônico. Uma das consequências de se representar a função de onda por um único determinante de Slater é o desprezo dos efeitos da correlação eletrônica – a repulsão intereletrônica é considerada apenas como um efeito médio [1,9]. A partir daí, na construção de outros métodos, dois rumos podem ser imediatamente tomados.

No primeiro deles, a convergência para a solução exata da equação de Schrödinger não-relativística pode ser buscada com a introdução progressiva dos efeitos da correlação eletrônica, seja através da adição de mais determinantes, seja pela adição de perturbações ao problema já resolvido, ou ainda de ambos os modos; são as chamadas teorias pós-Hartree-Fock [1]. Resultam assim métodos como os da teoria da perturbação de Møller–Plesset (MP) [10], os métodos *coupled-cluster* (CC) [11], as técnicas de interação de configurações (CI – “configuration interaction”) [12] e de interação de configurações multi-referencial (MRCI) [13], e as técnicas de campo autoconsistente multiconfiguracional (MCSCF – “multi-configurational self-consistent field”) [14]. Tanto a exatidão dos resultados quanto o custo computacional tendem a crescer proporcionalmente com o aumento da complexidade do modelo.

No segundo caso, aproximações adicionais são feitas, reduzindo a complexidade do problema. Quando essas aproximações incluem simplificações no processo de resolução das equações baseadas em parâmetros ajustados para reproduzir dados experimentais, temos os métodos semiempíricos (SE) [1]. A parametrização frente a dados experimentais, de modo a se obter o melhor ajuste possível entre estes e os resultados computacionais, tem como consequência a inclusão implícita de efeitos de

correlação eletrônica nos métodos semiempíricos. Sendo assim, esses métodos são muito mais rápidos que os métodos *ab initio*, sem deixar de ser capazes de proporcionar resultados em bom acordo com a experiência. Porém – e nisso constitui sua principal deficiência –, seus resultados podem ser bastante incorretos quando a molécula particular estudada não é suficientemente assemelhada às moléculas constantes dos bancos de dados utilizados para parametrizar o método. Entre os principais métodos semiempíricos, contam-se o MNDO (“Modified Neglect of Diatomic Overlap”) [15] e o AM1 (“Austin Model 1”) [16], desenvolvidos por Michael Dewar e seu grupo, o PM3 (“Parameterized Model number 3”) [17], baseado no AM1 e desenvolvido por James Stewart, o PM6 [18] e o PM7 [19], reparametrizações mais recentes do PM3, e o RM1 (“Recife Model 1”), uma reparametrização brasileira do AM1, desenvolvido pelo grupo de química teórica da Universidade de Pernambuco [20].

Popular na física de estado sólido desde os anos 1970, os métodos da teoria do funcional da densidade (DFT – “density functional theory”) [1, 21] passaram a ser aplicados na química quântica a partir do final dos anos 1980. Em 1964, os teoremas de Hohenberg e Kohn [22] demonstraram que as propriedades de um sistema multieletrônico descrito por $3N$ coordenadas espaciais são unicamente determinadas pela densidade eletrônica do sistema, uma função de apenas 3 coordenadas espaciais. No ano seguinte, a formulação de Kohn e Sham da DFT [23], ao introduzir orbitais moleculares na descrição do sistema (desta forma prevendo a possibilidade de existência de ligações químicas), reintroduziu a dependência em $3N$ coordenadas espaciais; porém, ainda assim, a consideração dos efeitos da correlação eletrônica não mais implicava a necessidade de se descrever a interação simultânea dos elétrons. Destarte, com todas as propriedades do sistema determinadas por funcionais da função densidade eletrônica, o problema computacional associado à descrição dos sistemas multieletrônicos pôde ser significativamente simplificado, com a introdução dos efeitos da correlação eletrônica a um custo computacional comparável ao da teoria Hartree-Fock. A grande dificuldade dessa teoria, porém, consiste do fato de que as formas exatas dos funcionais de correlação e troca, que integram a parte que trata da repulsão intereletrônica no funcional de energia total, não são conhecidas (exceto para o gás de

elétrons livres) e necessitam ser aproximadas. A imensa variedade de métodos DFT resulta das inúmeras abordagens distintas possíveis na construção dos funcionais de correlação e troca [1]. Como exemplos de funcionais importantes atualmente, incluídos neste estudo, podemos citar o ω B97XD [24], o M06-2X [25], o PBE0 [26], o B3LYP [27], o CAM-B3LYP [28] e o BLYP [29].

Comparações do desempenho de métodos DFT frente às mais diversas propriedades químicas são numerosos [30, 31, 32, 33]. Comparações de desempenho entre métodos semiempíricos são relativamente comuns [34, 35, 36, 37]. Mais raros e restritos são os *benchmarks* comparando métodos DFT e SE [38, 38, 40, 41]. Pesquisas na literatura não encontraram nenhum estudo comparando o desempenho das duas classes de métodos no cálculo da energia livre de solvatação.

3 METODOLOGIA

3.1 *HARDWARE*

Todos os processos foram rodados nos nodos Sith0x ($x = 1-8$), que fazem parte do *cluster* Sidious do Grupo de Química Teórica (GQT) do Instituto de Química (IQ) da UFRGS. As configurações dos oito nodos são as seguintes: quatro máquinas com CPU *AMD Bulldozer FX-8150* e quatro máquinas com CPU *AMD Vishera FX-8320*, todas com oito núcleos por CPU e 32 GB de memória RAM. O uso de memória RAM pelos programas, contudo, foi limitado a 16 GB.

3.2 *SOFTWARE*

Para os cálculos computacionais envolvendo os métodos semiempíricos MNDO, AM1, PM3, PM6, PM7 e RM1 foi utilizado o programa *MOPAC 2012* [42], versão 13.234L, enquanto para os demais cálculos (todos os DFT, HF, e ainda dois semiempíricos, PM3 e PM6) foi empregado o programa *Gaussian 09* [43], revisão C.01. Em ambos os casos, foram utilizados os binários para Linux 64-bit fornecidos pelos desenvolvedores. Todos os cálculos foram executados em sistemas operacionais GNU/Linux 64-bit (*openSUSE 12.2* com *kernel 3.4.47*). Os parâmetros *default* dos programas, inclusive os relativos aos modelos de solvatação (COSMO no *MOPAC* e C-PCM no *Gaussian*), foram mantidos em todos os cálculos do *benchmark*, exceto quando de outro modo explicitamente especificado.

3.3 BANCO DE DADOS

As geometrias de partida de todas as estruturas estudadas neste trabalho, bem como os valores experimentais da energia livre de solvatação correspondentes a cada composto, foram extraídos do subconjunto [a] da versão de 2012 do *Minnesota Solvation Database* (MNSol-v2012) [44].

O subconjunto [a] do MNSol-v2012 é composto de 274 solutos orgânicos neutros bastante variados – desde o metano (CH_4) até o O-etil-O'-4-bromo-2-clorofenil-S-propilfosforotioato ($\text{H}_{15}\text{C}_{11}\text{O}_3\text{PSClBr}$). As geometrias de cada soluto, fornecidas em coordenadas cartesianas pelo referido banco de dados, foram obtidas através da otimização geométrica de cada estrutura em fase gasosa pelo funcional M06-2X pareado com o conjunto de funções-base MG3S [44].

O *Minnesota Solvation Database* também forneceu todos os dados experimentais nos quais as avaliações dos erros nos resultados dos métodos computacionais estudados neste trabalho se baseiam. Tais dados, referentes à energia livre de solvatação aquosa de cada soluto, correspondem ao processo de diluição de um gás ideal do composto, a uma concentração de 1 mol/L, em água, como uma solução ideal de concentração igualmente de 1 mol/L, a uma temperatura de 298 K. A incerteza média estimada dos valores experimentais é de $\sim 0,2$ kcal/mol [44, 45].

3.4 NÍVEL DE TEORIA, PARÂMETROS E DEMAIS OPÇÕES NOS CÁLCULOS

Dois principais tipos de cálculos foram feitos ao longo do trabalho: (1, para todos os métodos incluídos no estudo) cálculos de propriedades termoquímicas sobre estruturas descritas pelas geometrias fixas fornecidas pelo banco de dados (cálculos *single-point* ou *SP*), e (2, para alguns métodos selecionados) cálculos de propriedades termoquímicas sobre estruturas cujas geometrias foram otimizadas no decurso do trabalho (cálculos *OPT*). No segundo caso, cada uma dessas otimizações geométricas teve, como ponto de partida, a geometria provida pelo banco de dados para cada molécula.

Por outro lado, para se estimar o ΔG_{solv} correspondente ao processo de solvatação aquosa de cada composto, dois cálculos distintos foram necessariamente empreendidos sobre cada estrutura: (1) o cálculo de suas propriedades termoquímicas em fase gasosa e (2) o cálculo de suas propriedades termoquímicas em fase aquosa.

Da diferença entre os resultados termoquímicos gasosos e aquosos o ΔG_{solv} pôde ser calculado.

Sendo assim, podemos classificar e listar a forma geral dos *inputs* empregados nos cálculos computacionais da seguinte maneira.

1) Cálculos SP.

1.1) Fase gasosa.

1.1.a) *MOPAC*:

```
[MÉTODO] 1SCF THERMO BONDS CHARGE=0 SINGLET LET NOMM
```

```
[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]
```

1.1.b) *Gaussian*:

```
#P [MÉTODO]/6-31G(d) FREQ
```

```
0 1
```

```
[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]
```

1.2) Fase aquosa.

1.2.a) *MOPAC*:

```
[MÉTODO] 1SCF THERMO EPS=78.4 BONDS CHARGE=0 SINGLET LET NOMM
```

```
[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]
```

1.2.b) *Gaussian*:

#P [MÉTODO]/6-31G(d) FREQ SCRF=(CPCM,Solvent=Water)

0 1

[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]

2) Cálculos OPT.

2.1) Fase gasosa.

2.1.a) *MOPAC*:

[MÉTODO] BONDS CHARGE=0 SINGLET LET NOMM

[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]

[MÉTODO] OLDGEO THERMO BONDS CHARGE=0 SINGLET LET NOMM

2.1.b) *Gaussian*:

#P [MÉTODO]/6-31G(d) OPT FREQ

0 1

[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]

2.2) Fase aquosa.

2.2.a) *MOPAC*:

[MÉTODO] EPS=78.4 BONDS CHARGE=0 SINGLET LET NOMM

[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]

[MÉTODO] OLDGEO THERMO EPS=78.4 BONDS CHARGE=0 SINGLET LET NOMM

2.2.b) *Gaussian*:

```
#P [MÉTODO]/6-31G(d) OPT FREQ SCRF=(CPCM,Solvent=Water)
```

```
0 1
```

```
[COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS]
```

Onde a variável [COORDENADAS CARTESIANAS DOS ÁTOMOS] corresponde, obviamente, às coordenadas cartesianas que definem a posição de cada núcleo nas estruturas de partida fornecidas pelo banco de dados MNSol-v2012.

A variável [MÉTODO] assumiu, nos *inputs* do programa *MOPAC* utilizados neste trabalho, os seguintes valores correspondentes a diferentes métodos semiempíricos: MNDO, AM1, PM3, PM6, PM7 e RM1 nos cálculos SP, e PM3, PM7 e RM1 nos cálculos OPT.

Nos *inputs* do programa *Gaussian*, os valores que a variável [MÉTODO] assumiu foram os seguintes: PM3, PM6 (designados por PM3 (G) e PM6 (G) nas seções seguintes, incluídos para fins de comparação com os métodos implementados no *MOPAC*), HF (Hartree-Fock), BLYP, B3LYP, CAM-B3LYP, PBE1PBE (também conhecido como PBE0), M06-2X e wB97XD nos cálculos SP, e B3LYP, PBE1PBE e wB97XD nos cálculos OPT.

O conjunto de funções-base escolhido para ser empregado em todos os cálculos DFT e Hartree-Fock foi o 6-31G(d).

O modelo de solvatação empregado nos cálculos realizados no *Gaussian* foi o C-PCM, enquanto nos cálculos realizados no *MOPAC* o modelo de solvente era o COSMO. Como já mencionado, tratam-se, em essência, de duas implementações distintas do mesmo modelo.

Uma observação: o *MOPAC 2012* e o *Gaussian 09*, utilizam, por padrão, algoritmos distintos para a construção da cavidade ocupada pela molécula de soluto envolta pelo meio dielétrico contínuo que representa o solvente. Nem sempre as cavidades construídas pelos dois algoritmos são igualmente adequadas para um dado soluto e e um dado solvente. Porém, os resultados, na média, não devem divergir muito. Além disso, não é óbvio como se pode construir cavidades equivalentes nos dois programas, de modo que essa empresa exigiria um *benchmark* a parte. Portanto, utilizaremos ambos os programas em suas configurações *default* com respeito à construção das cavidades de solvatação.

Devido ao grande número cálculos distintos rodados (cerca de 11000), todos os procedimentos de extração de coordenadas cartesianas dos arquivos do banco de dados, geração de *inputs* e execução de cálculos foram realizados de maneira automatizada, através de *scripts* escritos especificamente para esse propósito.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a conclusão dos cálculos descritos no capítulo anterior, pôde-se empreender a análise dos resultados.

4.1 RESULTADOS TERMOQUÍMICOS

O primeiro conjunto de resultados computacionais analisado foi o dos dados termoquímicos, que são apresentados de maneiras significativamente diferentes nos dois programas utilizados, *MOPAC 2012* e *Gaussian 09*.

4.1.1 Resultados termoquímicos extraídos do *MOPAC 2012*

O *output* do programa *MOPAC* não fornece diretamente uma estimativa para o valor da energia livre de formação (ΔG_f) de uma estrutura cujas propriedades termoquímicas foram calculadas. Deve-se, portanto, fazer uso da seguinte equação:

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \cdot \Delta S_f \quad (1)$$

Onde ΔH_f , a entalpia de formação, é fornecida diretamente pelo programa, expressa em kcal/mol. A entropia de formação (ΔS_f), por outro lado, não é fornecida diretamente. Esta deve ser calculada a partir do valor da entropia absoluta (S) do composto, expresso em cal/mol*K no *output* de um cálculo termoquímico do *MOPAC*. Como, em geral, as entropias absolutas dos elementos não são nulas, o somatório destas, para todos os átomos da estrutura, deve ser subtraído do valor da entropia absoluta da estrutura que é objeto do cálculo, de acordo com a expressão a seguir (em cal/mol*K):

$$\Delta S_f = S_{\text{mol}} - \sum S_{\text{atom}} \quad (2)$$

Onde os valores das entropias atômicas absolutas a 298 K foram extraídos da literatura de referência [46].

Tanto a entalpia de formação como a entropia absoluta da estrutura estudada são calculadas a várias temperaturas pelo programa; coletando os valores correspondentes à temperatura de interesse (298 K), convertendo as unidades de entropia (de cal/mol*K para kcal/mol*K) e aplicando nas equações (2) e (1), obtém-se, para cada estrutura, o valor de seu ΔG_f em kcal/mol.

O procedimento descrito acima foi realizado sobre todas as 274 estruturas do banco de dados MNSol-v2012, com base nos resultados termoquímicos em fase gasosa e em fase aquosa obtidos através de cada um dos métodos computacionais semiempíricos empregados nas duas etapas deste estudo.

Da diferença dos ΔG_f em água e no vácuo se obtém o valor da energia livre de solvatação (em kcal/mol):

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{f,\text{sol}} - \Delta G_{f,\text{gas}} \quad (3)$$

Os ΔG_{solv} calculados foram então comparados com os ΔG_{solv} experimentais constantes do banco de dados e os erros absolutos com sinal e em módulo ($\Delta G_{\text{solv,calc}} - \Delta G_{\text{solv,exp}}$ e $|\Delta G_{\text{solv,calc}} - \Delta G_{\text{solv,exp}}|$, respectivamente) calculados e expressos em kcal/mol. Os erros absolutos em módulo máximos (E_{max}), bem como os erros absolutos médios, com sinal (\bar{E}_{sig}) e em módulo (\bar{E}), ao longo das 274 estruturas do banco de dados, para cada método computacional pertinente e para os dois tipos de cálculo (SP ou OPT), são resumidos nas Tabelas 1 e 2 e nos Gráficos 1 e 2.

Tabela 1 – Erros absolutos médios, em módulo e com sinal (\bar{E} e \bar{E}_{sig} , respectivamente), e erros absolutos máximos (E_{max}) de cada método no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

Método	\bar{E} (kcal/mol)	\bar{E}_{sig} (kcal/mol)	E_{max} (kcal/mol)
RM1	2,02	-1,18	16,13
PM7	2,51	-2,42	9,00
PM6	2,80	-2,72	14,79
PM3	1,88	-0,49	13,48
AM1	2,11	-1,37	17,62
MNDO	1,73	-0,43	8,27
Média	2,18	-	-

Tabela 2 – Erros absolutos médios, em módulo e com sinal (\bar{E} e \bar{E}_{sig} , respectivamente), e erros absolutos máximos (E_{max}) de cada método no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos OPT no programa *MOPAC 2012*.

Método	\bar{E} (kcal/mol)	\bar{E}_{sig} (kcal/mol)	E_{max} (kcal/mol)
RM1	2,60	-2,06	20,85
PM7	3,11	-3,07	10,21
PM3	2,35	-1,37	18,22
Média	2,69	-	-

Gráfico 1 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) de cada método no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

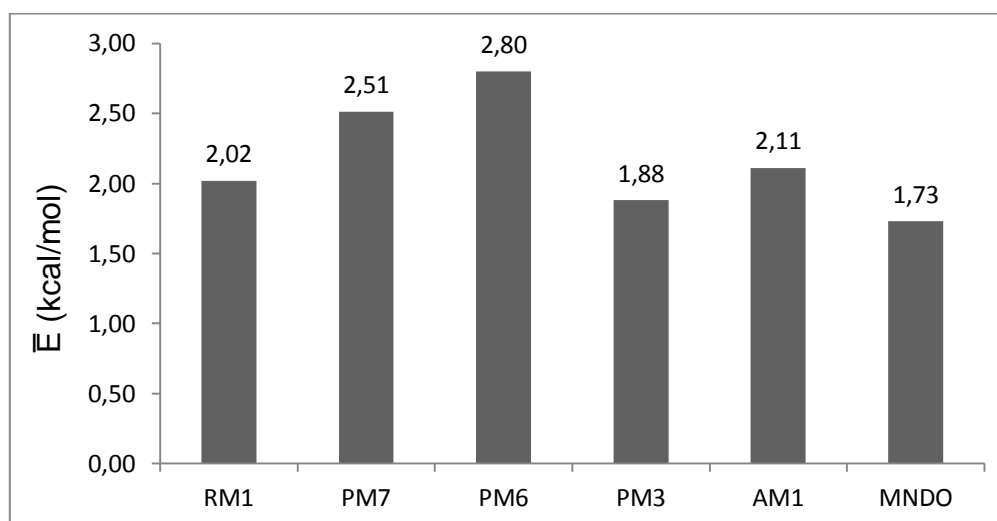
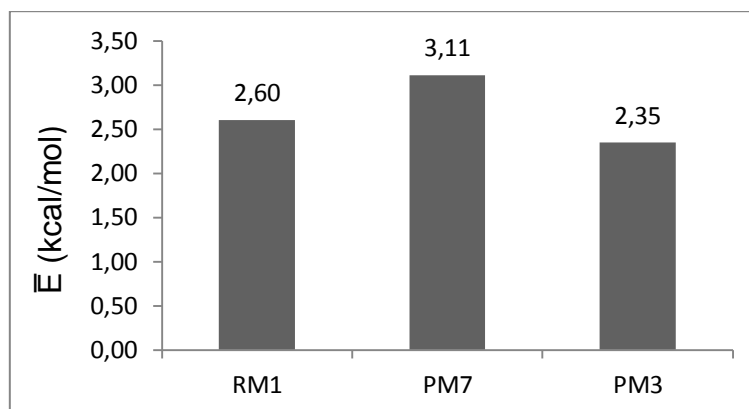


Gráfico 2 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) de cada método no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos OPT no programa *MOPAC 2012*.



De momento, observemos somente que, na média, os cálculos OPT apresentados nesta seção obtiveram erros absolutos médios 23,4% maiores do que os cálculos SP correspondentes (2,69 kcal/mol contra 2,18 kcal/mol). Essa sensível desvantagem na qualidade dos resultados do conjunto de cálculos OPT frente aos resultados do conjunto SP indica que as geometrias geradas pelos métodos SE estudados nesta seção são de qualidade inferior às geometrias de referência fornecidas pelo *Minnesota Solvation Database*.

4.1.2 Resultados termoquímicos extraídos do *Gaussian 09*

O procedimento para a obtenção dos valores da energia livre de solvatação é simplificado no *Gaussian 09*, uma vez que, nesse programa, o *output* de um cálculo termoquímico já fornece, explicitamente, a energia livre da molécula individual (G , expressa em hartree) como a soma da energia eletrônica e das chamadas “energias livres térmicas”, de acordo com a expressão abaixo:

$$G = E_{\text{elec}} + E_{\text{zpe}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{trans}} + k_{\text{B}}T - TS_{\text{tot}} \quad (4)$$

Onde E_{zpe} é a energia de ponto-zero, E_{vib} a energia vibracional, E_{rot} a energia rotacional, E_{trans} a energia translacional, k_{B} é a constante de Boltzmann e S_{tot} é a soma das

entropias devidas a todos os tipos de movimentos eletrônicos e nucleares, à temperatura de 298 K. Subtraindo o valor de G em fase gasosa do valor de G fase aquosa e multiplicando por um fator de conversão (de hartree/partícula para kcal/mol), obtém-se o valor da energia livre de solvatação em kcal/mol, conforme a seguinte equação:

$$\Delta G_{\text{solv}} = G_{\text{sol}} - G_{\text{gas}} \quad (5)$$

O procedimento descrito acima foi realizado sobre todas as 274 estruturas do banco de dados MNSol-v2012, com base nos resultados termoquímicos em fase gasosa e em fase aquosa obtidos por meio de cada um dos métodos computacionais aplicados através do programa *Gaussian 09* nas duas etapas deste estudo.

Os ΔG_{solv} calculados foram então comparados com os ΔG_{solv} experimentais constantes do banco de dados e os erros absolutos com sinal e em módulo ($\Delta G_{\text{solv,calc}} - \Delta G_{\text{solv,exp}}$ e $|\Delta G_{\text{solv,calc}} - \Delta G_{\text{solv,exp}}|$, respectivamente) calculados e expressos em kcal/mol. Os erros absolutos em módulo máximos (E_{max}), bem como os erros absolutos médios, com sinal e em módulo (\bar{E}_{sig} e \bar{E} , respectivamente), ao longo das 274 estruturas do banco de dados, para cada método computacional pertinente e para os dois tipos de cálculo (SP ou OPT), são resumidos nas Tabelas 3 e 4 e nos Gráficos 3 e 4.

Tabela 3 – Erros absolutos médios, em módulo e com sinal (\bar{E} e \bar{E}_{sig} , respectivamente) e erros absolutos máximos (E_{max}) no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos SP no programa *Gaussian 09*.

Método	\bar{E} (kcal/mol)	\bar{E}_{sig} (kcal/mol)	E_{max} (kcal/mol)
M06-2X	1,68	-0,20	5,87
ωB97XD	1,65	-0,31	5,83
PBE0	1,67	-0,21	5,93
B3LYP	1,68	-0,03	6,29
CAM-B3LYP	1,71	-0,15	6,10
BLYP	1,70	0,22	6,70
HF	1,81	-0,84	5,81
PM6	1,89	-1,05	6,23
PM3	2,13	0,17	9,77
Média (DFT)	1,68	-	-

Tabela 4 – Erros absolutos médios, em módulo e com sinal (\bar{E} e \bar{E}_{sig} , respectivamente) e erros absolutos máximos (E_{max}) no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos OPT no programa *Gaussian 09*.

Método	\bar{E} (kcal/mol)	\bar{E}_{sig} (kcal/mol)	E_{max} (kcal/mol)
ω B97XD	1,69	-0,43	5,69
PBE0	1,68	-0,29	6,55
B3LYP	1,70	-0,18	7,18
Média	1,69	-	-

Gráfico 3 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) de cada método no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos SP no programa *Gaussian 09*.

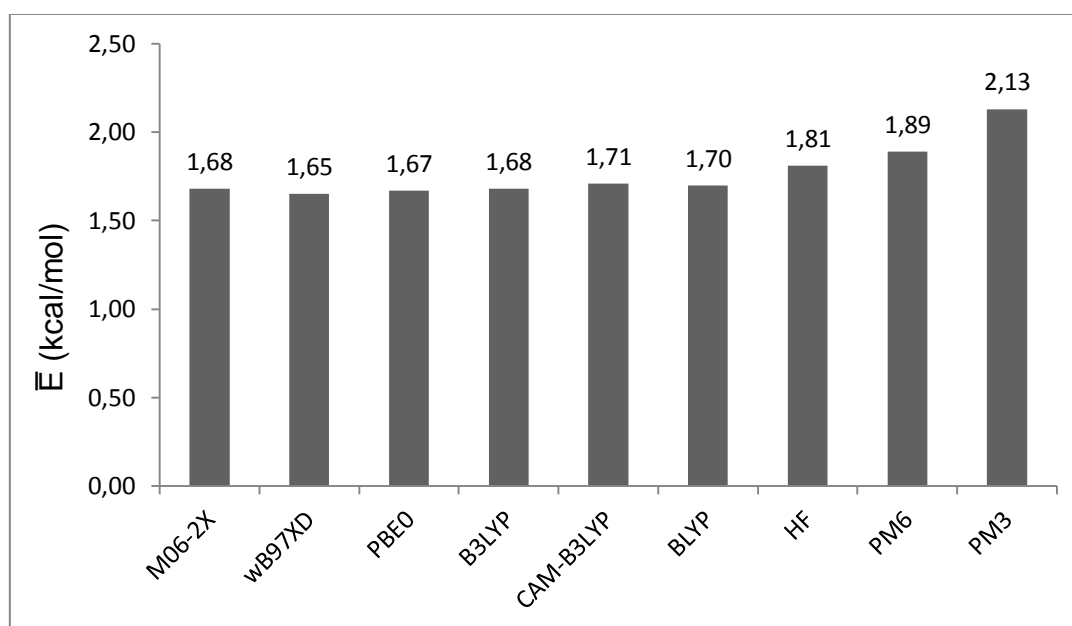
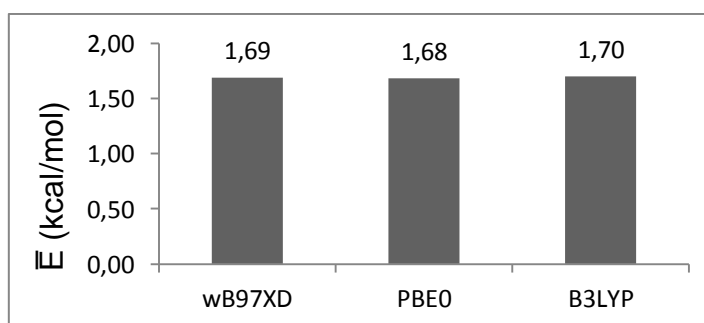


Gráfico 4 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) de cada método no cálculo da energia livre de solvatação para os cálculos OPT no programa *Gaussian 09*.



Considerando somente os métodos DFT, os cálculos OPT apresentados nesta seção obtiveram, em média, erros absolutos médios apenas 0,6% maiores do que os cálculos SP (1,69 kcal/mol contra 1,68 kcal/mol), evidenciando que os métodos DFT presentemente analisados, em conjunto com as funções de base escolhidas, são plenamente capazes de convergir para geometrias de qualidade próxima das geometrias de referência fornecidas pelo banco de dados MNSol-v2012.

4.2 TEMPO COMPUTACIONAL

A fim de se avaliar e comparar o desempenho dos diversos métodos de estrutura eletrônica, não basta estudar a exatidão de seus resultados: é também necessário levar em conta o custo computacional (em tempo de CPU) para a obtenção dos mesmos resultados. Sendo assim, dados relativos ao tempo computacional necessário para a conclusão de cada cálculo individualmente foram registrados e, com base nesse registro, valores médios para cada método foram calculados e comparados entre si.

4.2.1 Tempo computacional no *MOPAC 2012*

O *output* do programa *MOPAC 2012*, quando se trata de um cálculo termoquímico, fornece apenas o tempo real (“wall time”) transcorrido desde o início até o fim do processo. Deste modo, apenas uma estimativa do tempo computacional (“CPU time”) pôde ser obtida. Observando o uso médio de CPU no nodo durante vários cálculos, chegou-se a conclusão de que cada processo configurado para utilizar os oito processadores do nodo em que está sendo executado, utiliza na média, sob condições normais, aproximadamente 7,2 processadores ao longo de sua execução. Portanto, o tempo computacional para cada cálculo foi estimado multiplicando-se o valor registrado do tempo real transcorrido por 7,2. Os dados de tempo computacional médios, para cada método, em fase aquosa e em fase gasosa, isoladas e combinadas, estão expressos nas Tabelas 5 e 6 e nos Gráficos 5 a 10.

Tabela 5 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) e em fase aquosa (\bar{t}_{sol}), bem como os tempos computacionais médios entre as duas fases (\bar{t}_{med}), para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

Método	\bar{t}_{gas} (s)	\bar{t}_{sol} (s)	\bar{t}_{med} (s)
RM1	5,03	11,86	8,45
PM7	10,18	17,13	13,66
PM6	9,95	17,03	13,49
PM3	4,55	11,24	7,90
AM1	5,02	11,80	8,41
MNDO	4,88	11,70	8,29
Média	6,60	13,46	10,03

Tabela 6 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) e em fase aquosa (\bar{t}_{sol}), bem como os tempos computacionais médios entre as duas fases (\bar{t}_{med}), para os cálculos OPT no programa *MOPAC 2012*.

Método	\bar{t}_{gas} (s)	\bar{t}_{sol} (s)	\bar{t}_{med} (s)
RM1	7,07	16,52	11,80
PM7	14,90	23,99	19,45
PM3	6,90	16,96	11,93
Média	9,62	19,16	14,39

Gráfico 5 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

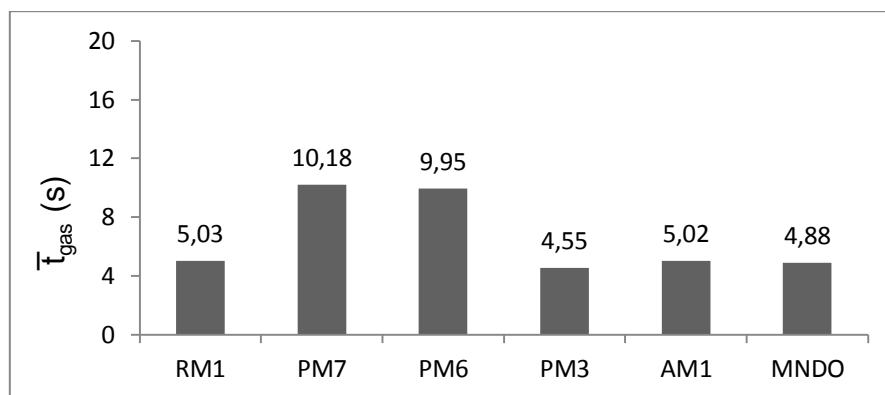


Gráfico 6 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase aquosa (\bar{t}_{sol}) para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

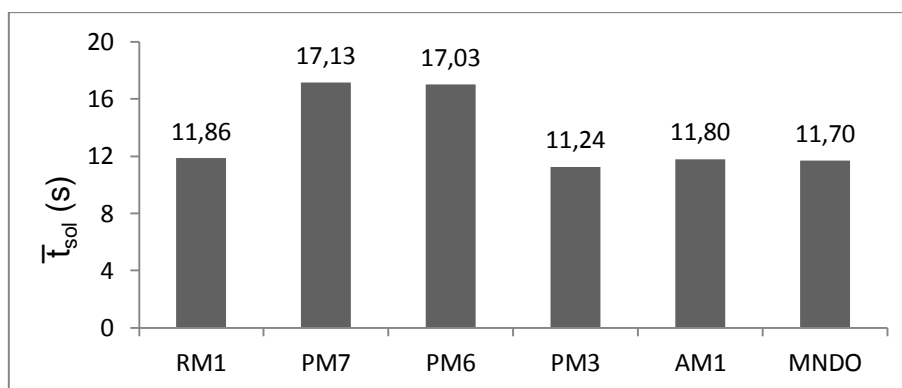


Gráfico 7 – Tempos computacionais médios dos cálculos em ambas as fases (\bar{t}_{med}) para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

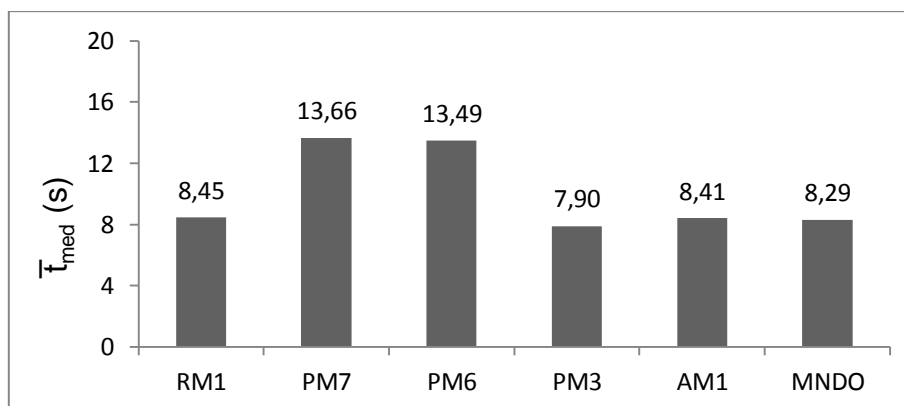


Gráfico 8 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) para os cálculos OPT no programa *MOPAC 2012*.

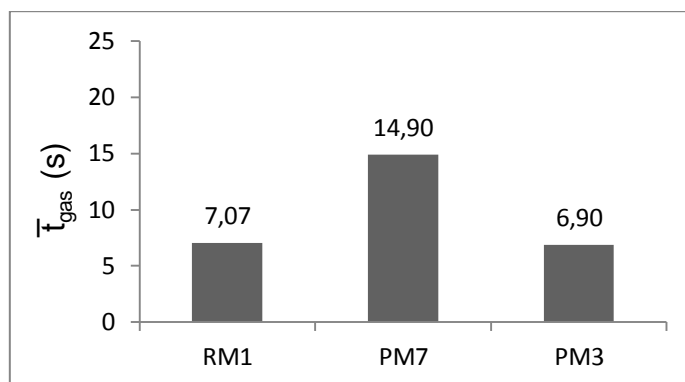


Gráfico 9 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase aquosa (\bar{t}_{sol}) para os cálculos SP no programa *MOPAC 2012*.

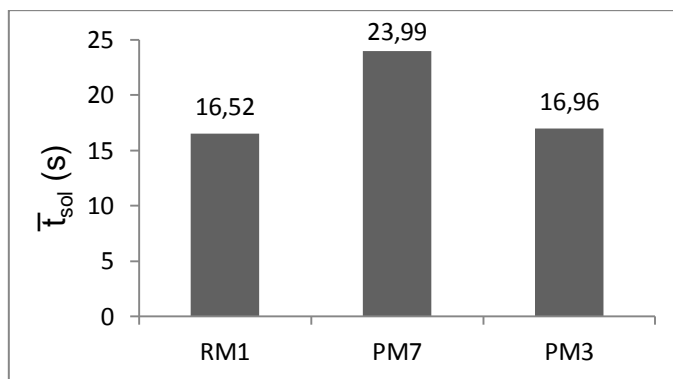
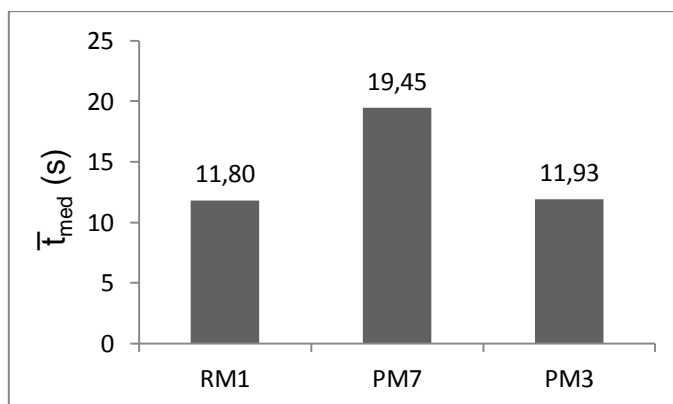


Gráfico 10 – Tempos computacionais médios dos cálculos em ambas as fases (\bar{t}_{med}) para os cálculos OPT no programa *MOPAC 2012*.



Por ora, limitemo-nos a observar que, nesta seção, em média, os cálculos SP em fase aquosa (tempo médio de 13,46 s) foram 103,9% mais demorados que os respectivos cálculos em fase gasosa (tempo médio de 6,60 s). Os cálculos OPT em solução (tempo médio de 19,16 s), por sua vez, foram 99,1% mais demorados que respectivos cálculos no vácuo (tempo médio de 9,62 s).

Comparando os cálculos SP e OPT, estes levaram, em média, 43,5% mais tempo para ser concluídos do que aqueles (tempos médios de 14,39 s contra 10,03 s).

4.2.2 Tempo computacional no *Gaussian 09*

O programa *Gaussian 09* fornece diretamente, no *output* de cada cálculo concluído, o tempo computacional correspondente à sua completa execução. Os valores médios do tempo de CPU, obtidos para cada método em fase aquosa e em fase gasosa, isoladas e combinadas, encontram-se expressos nas Tabelas 7 e 8 e nos Gráficos 11 a 16.

Tabela 7 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) e em fase aquosa (\bar{t}_{sol}), bem os tempos computacionais médios entre as duas fases (\bar{t}_{med}), para os cálculos SP no programa *Gaussian 09*.

Método	\bar{t}_{gas} (s)	\bar{t}_{sol} (s)	\bar{t}_{med} (s)
M06-2X	762,10	754,25	758,18
ωB97XD	667,95	755,02	711,48
PBE0	425,64	507,75	466,69
B3LYP	464,22	546,15	505,18
CAM-B3LYP	644,80	722,62	683,71
BLYP	448,25	528,21	488,23
HF	196,32	303,36	249,84
PM6	6,95	30,96	19,00
PM3	6,41	29,25	17,80
Média (DFT)	568,82	635,67	602,24
Média (SE)	6,68	30,11	18,39

Tabela 8 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) e em fase aquosa (\bar{t}_{sol}), bem os tempos computacionais médios entre as duas fases (\bar{t}_{med}), para os cálculos OPT no programa *Gaussian 09*.

Método	\bar{t}_{gas} (s)	\bar{t}_{sol} (s)	\bar{t}_{med} (s)
ω B97XD	1557,36	1719,81	1638,58
PBE0	887,73	1061,67	974,70
B3LYP	1075,64	1183,96	1129,80
Média	1173,58	1321,81	1247,69

Gráfico 11 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) para os cálculos SP no programa *Gaussian 09*.

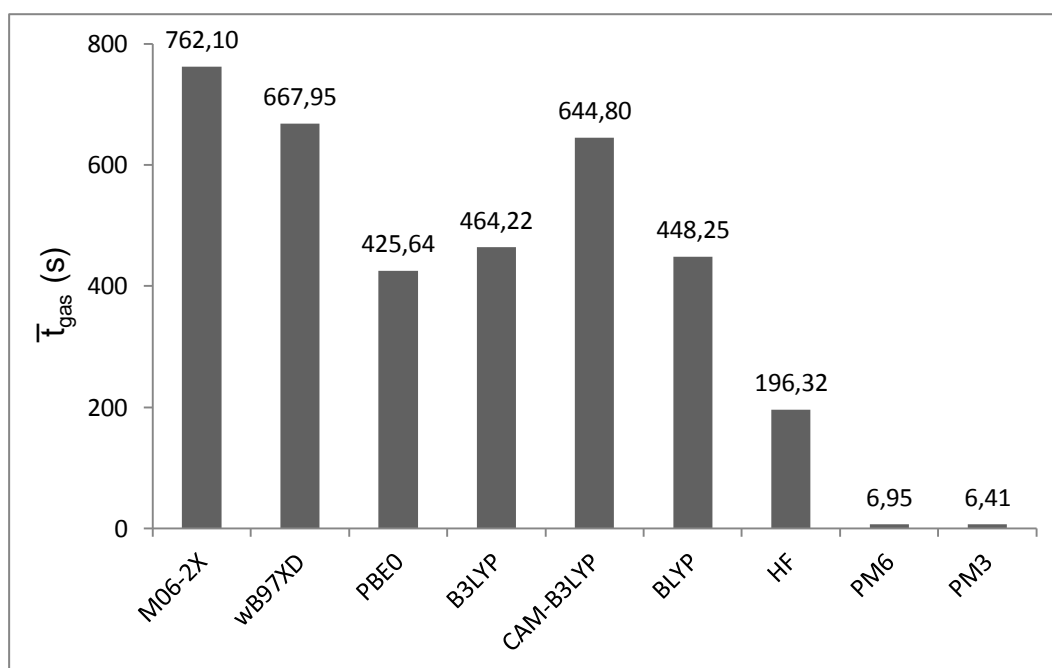


Gráfico 12 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase aquosa (\bar{t}_{sol}) para os cálculos SP no programa *Gaussian 09*.

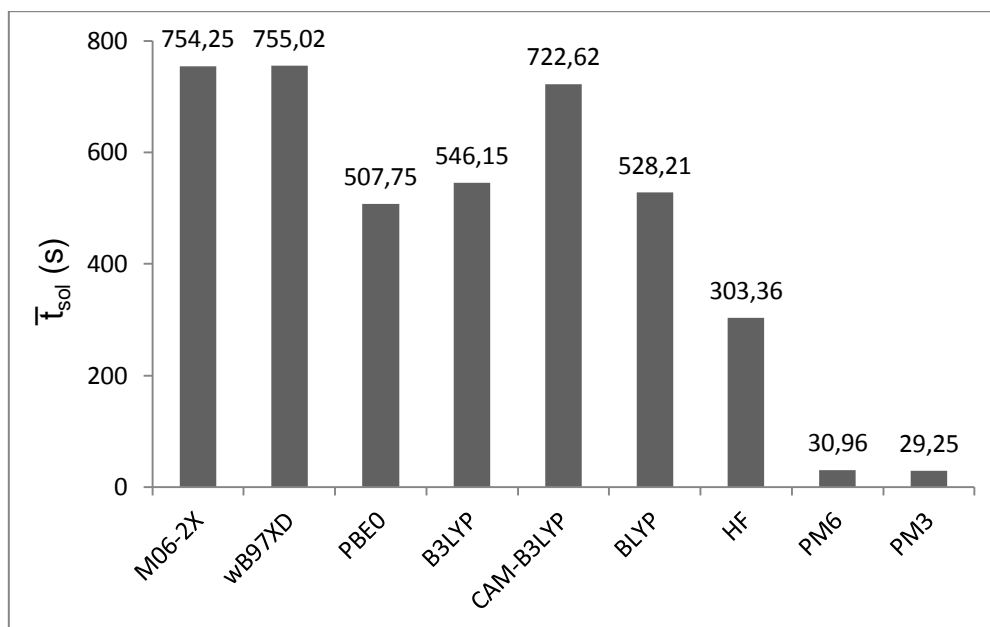


Gráfico 13 – Tempos computacionais médios dos cálculos em ambas as fases (\bar{t}_{med}) para os cálculos SP no programa *Gaussian 09*.

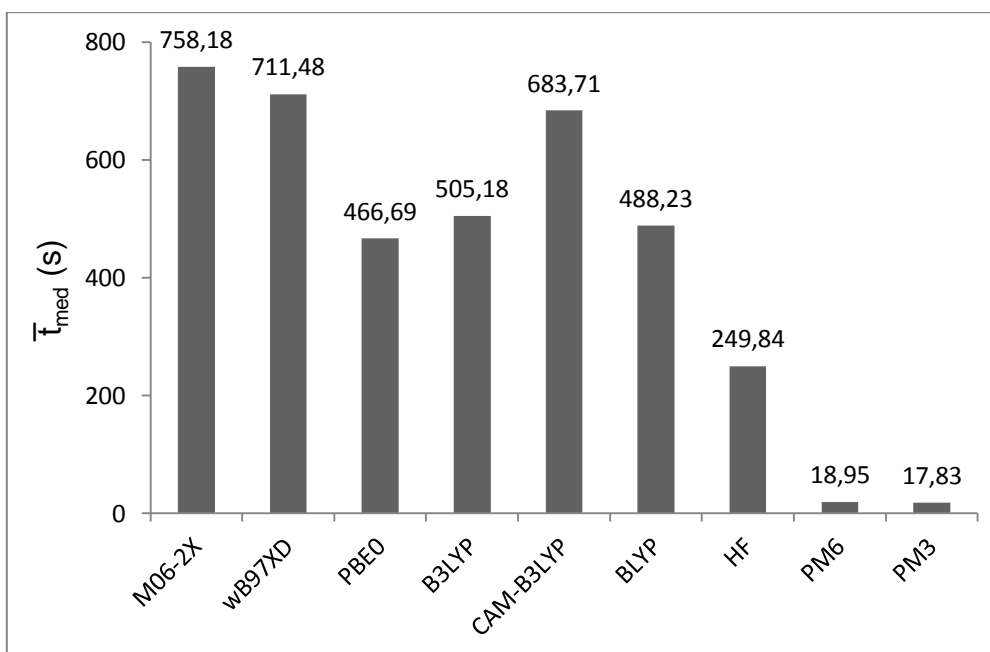


Gráfico 14 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase gasosa (\bar{t}_{gas}) para os cálculos OPT no programa *Gaussian 09*.

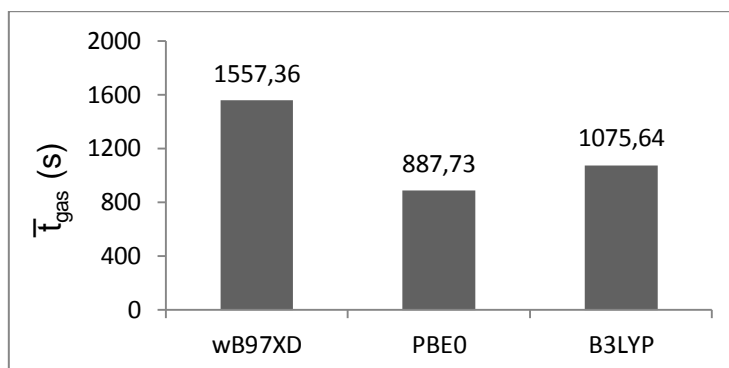


Gráfico 15 – Tempos computacionais médios dos cálculos em fase aquosa (\bar{t}_{sol}) para os cálculos OPT no programa *Gaussian 09*.

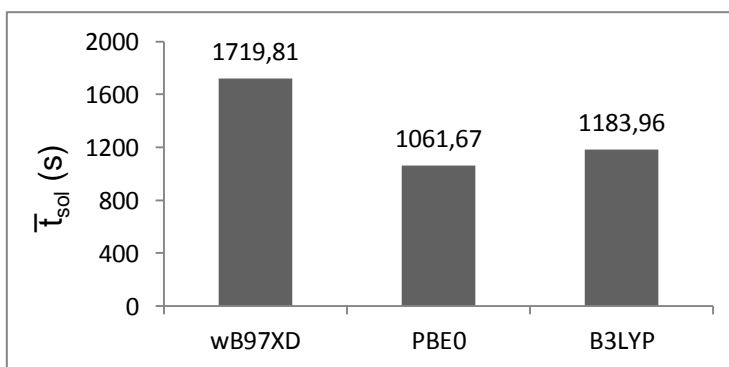
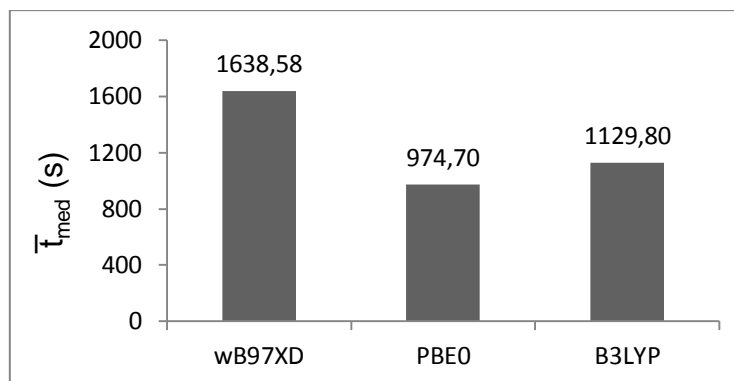


Gráfico 16 – Tempos computacionais médios dos cálculos em ambas as fases (\bar{t}_{med}) para os cálculos OPT no programa *Gaussian 09*.



Nesta seção, em média, os cálculos SP em fase gasosa obtiveram tempos médios de 568,82 s (DFT), 196,32 s (HF) e 6,68 s (SE), enquanto os tempos médios em fase aquosa foram de 635,67 s (DFT), 303,36 s (HF) e 30,11 s (SE). Ou seja, os cálculos em solução foram em média 11,8% (DFT), 54,5% (HF) e 350,7% mais demorados que os respectivos cálculos em fase gasosa. Os cálculos OPT em solução (tempo médio de 1321,81 s), a seu turno, foram 12,6% mais demorados que respectivos cálculos no vácuo (tempo médio de 1173,58 s).

Comparando os cálculos SP (apenas DFT) com os cálculos OPT, estes levaram, em média, 107,2% mais tempo para ser concluídos do que aqueles (tempos médios de 1247,69 s contra 602,24 s).

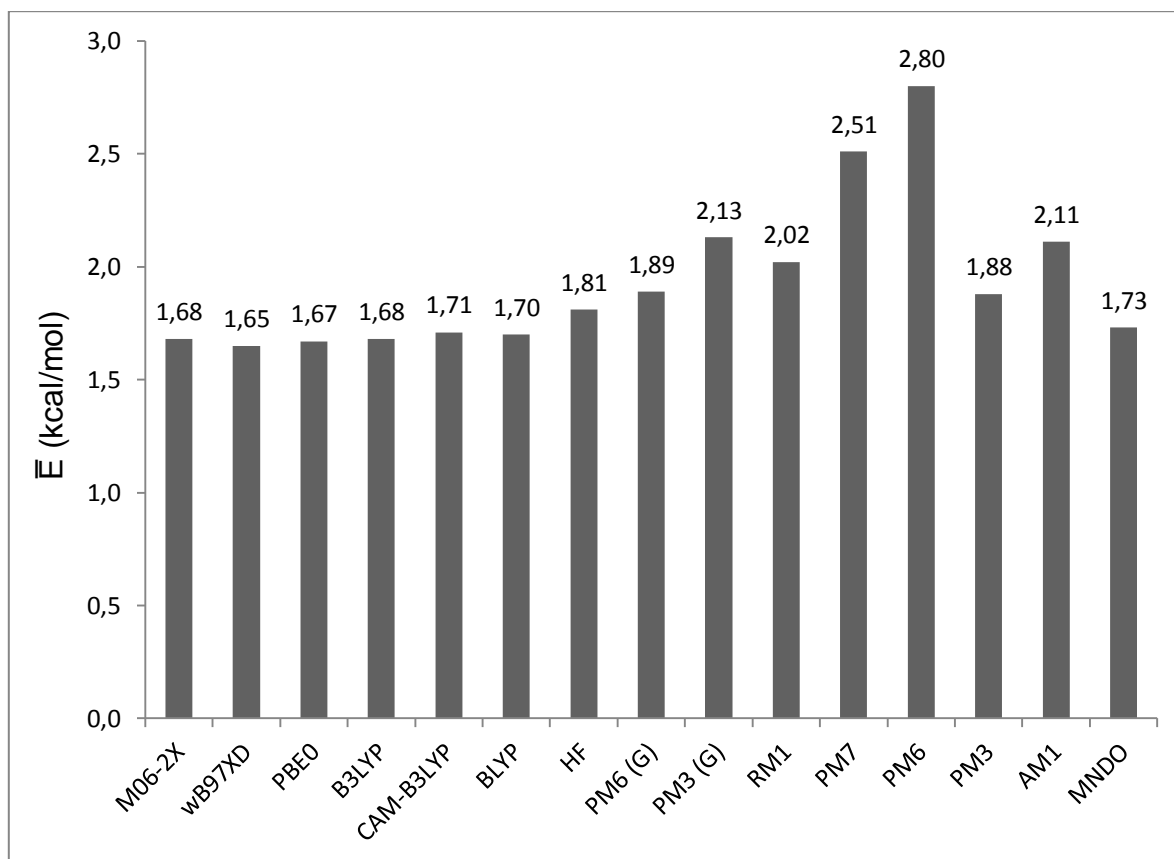
4.3 ANÁLISE CONJUNTA DOS RESULTADOS

Considerando todos os cálculos realizados, nos dois programas, podemos proceder ao objetivo principal deste estudo, que consiste de comparar diretamente o desempenho dos métodos semiempíricos com o dos métodos DFT. Visando a isso, as próximas tabelas e gráficos contêm não apenas os erros médios e tempos computacionais para cada método, mas também o produto de ambos, como uma forma de expressar, de maneira inversa, a eficiência (qualidade dos resultados frente ao custo computacional investido) dos diferentes métodos. Passemos, de imediato, aos resultados correspondentes ao conjunto de cálculos SP (Tabela 9 e Gráficos 17 a 19).

Tabela 9 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}), tempos computacionais médios (\bar{t}), e ineficiências médias ($\bar{E} * \bar{t}$) de cada método para todo o conjunto de cálculos SP.

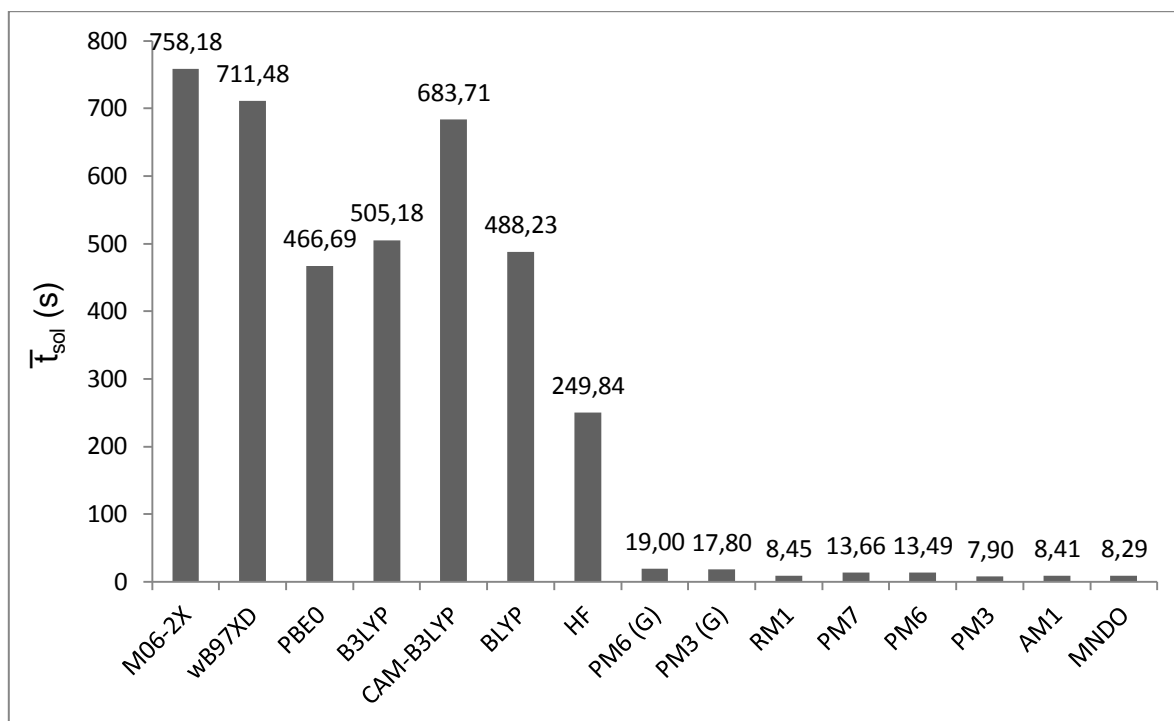
Método	\bar{E} (kcal/mol)	\bar{t} (s)	$\bar{E} * \bar{t}$ (kcal*s/mol)
M06-2X	1,68	758,18	1273,73
ωB97XD	1,65	711,48	1173,94
PBE0	1,67	466,69	779,38
B3LYP	1,68	505,18	848,71
CAM-B3LYP	1,71	683,71	1169,14
BLYP	1,70	488,23	829,98
HF	1,81	249,84	452,21
PM6 (G)	1,89	19,00	35,91
PM3 (G)	2,13	17,80	37,91
RM1	2,02	8,45	17,06
PM7	2,51	13,66	34,28
PM6	2,80	13,49	37,77
PM3	1,88	7,90	14,85
AM1	2,11	8,41	17,74
MNDO	1,73	8,29	14,35

Gráfico 17 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) de cada método para todo o conjunto de cálculos SP.



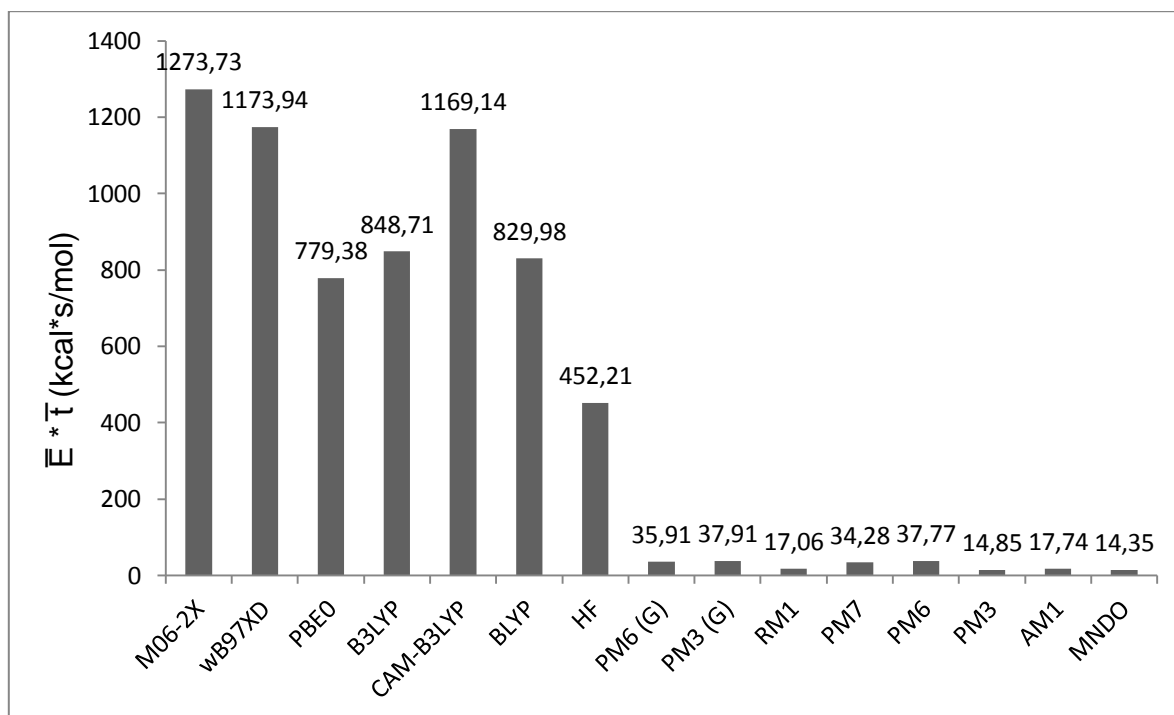
No conjunto SP, como mostrado no Gráfico 17, o menor erro absoluto médio, de 1,65 kcal/mol, foi obtido por um método DFT, nomeadamente, o funcional ω B97XD; o maior erro, de 2,80 kcal/mol, foi alcançado por um método SE, o PM6, tal como implementado no programa *MOPAC 2012*. Ou seja, neste caso, o método SE apresentou um erro médio 1,15 kcal/mol ou 69,7% maior do que o DFT. Essa foi a maior distância entre os resultados SE e DFT; a menor diferença se deu entre o funcional CAM-B3LYP, com um erro médio de 1,71 kcal/mol, e o método MNDO, com um erro médio de 1,73 kcal/mol, ou seja, apenas 0,02 kcal/mol ou 1,1 % acima do método DFT.

Gráfico 18 – Tempos computacionais médios (\bar{t}) de cada método para todo o conjunto de cálculos SP.



O Gráfico 18 mostra que o maior tempo computacional médio (considerando ambas as fases, gasosa e aquosa), de 758,18 s, foi registrado para o funcional M06-2X, enquanto o menor, de 7,90 s, foi obtido pelo método PM3 no *MOPAC*. Neste caso, o custo computacional médio do método DFT foi 96,0 vezes maior do que o do método semiempírico. O mais rápido dentre os métodos DFT, o PBE0, com tempo médio de 466,69 s, foi, ainda assim, 24,6 vezes mais lento que o método SE mais custoso, o PM6 no *Gaussian*, cujo tempo médio foi de 19,00 s.

Gráfico 19 – Ineficiências médias ($\bar{E} * \bar{t}$) de cada método para todo o conjunto de cálculos SP.



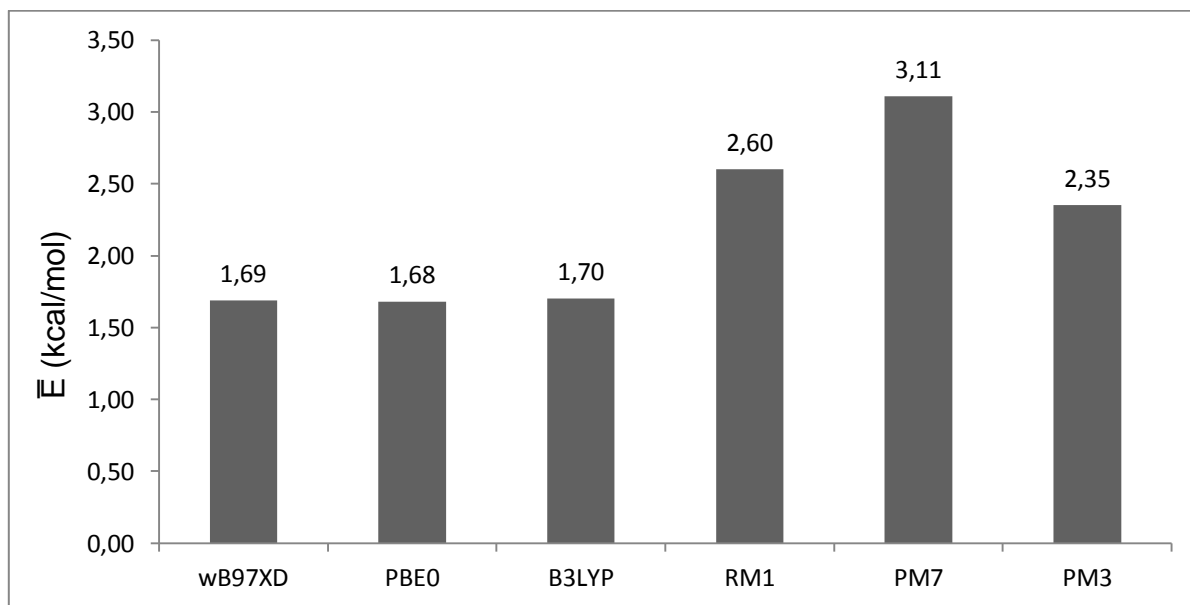
Com relação à eficiência computacional (expressa de maneira inversa pelo produto erro-tempo), o Gráfico 19 mostra que o melhor resultado (menor valor: 14,35 kcal*s/mol) foi, surpreendentemente, alcançado pelo método MNDO, cujos parâmetros foram publicados pela primeira vez em 1977, enquanto o pior resultado (maior valor: 1273,73 kcal*s/mol), de forma também surpreendente, foi obtido pelo funcional M06-2X, desenvolvido pelo grupo de química teórica da Universidade de Minnesota, o mesmo responsável pelo *Minnesota Solvation Database*. Em outras palavras, o funcional M06-2X mostrou-se 88,8 vezes menos eficiente do que o método MNDO. O funcional mais eficiente, o PBE0 (779,38 kcal*s/mol), foi 20,6 vezes menos eficiente do que o método SE que obteve a pior marca, o PM6 no MOPAC (37,77 kcal*s/mol).

Seguem-se, na Tabela 10 e nos Gráficos 20 a 22, os resultados para o conjunto de cálculos OPT.

Tabela 10 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}), tempos computacionais médios (\bar{t}), e ineficiências médias ($\bar{E} * \bar{t}$) de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT.

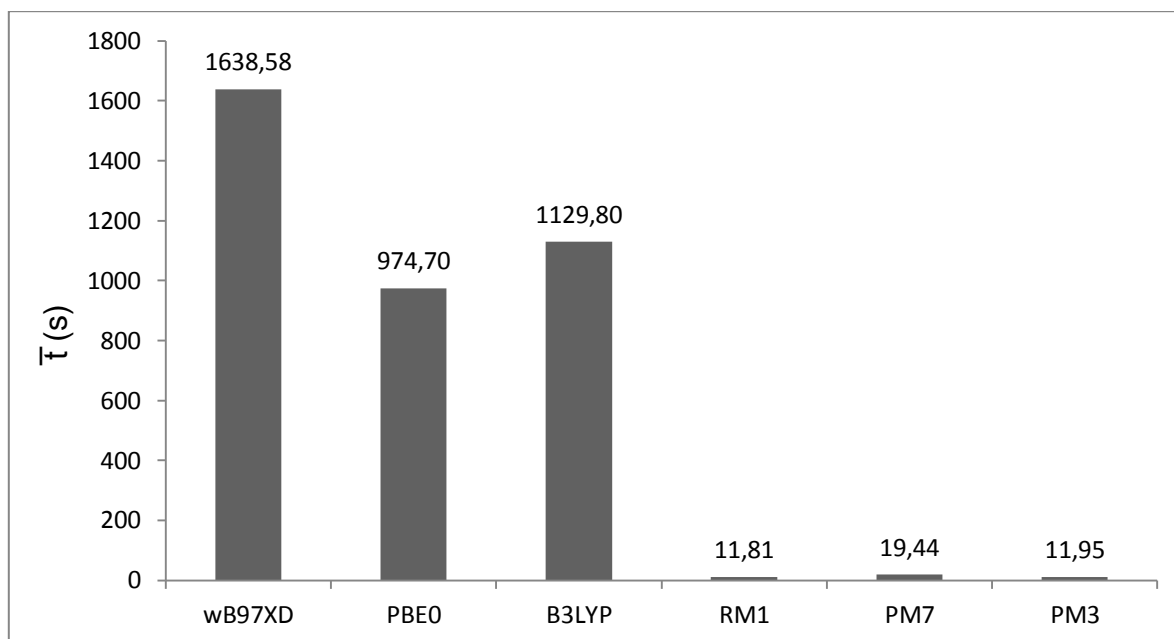
Método	\bar{E} (kcal/mol)	\bar{t} (s)	$\bar{E} * \bar{t}$ (kcal*s/mol)
ωB97XD	1,69	1638,58	2769,21
PBE0	1,68	974,70	1637,49
B3LYP	1,70	1129,80	1920,66
RM1	2,60	11,81	30,70
PM7	3,11	19,44	60,46
PM3	2,35	11,95	28,09

Gráfico 20 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT.



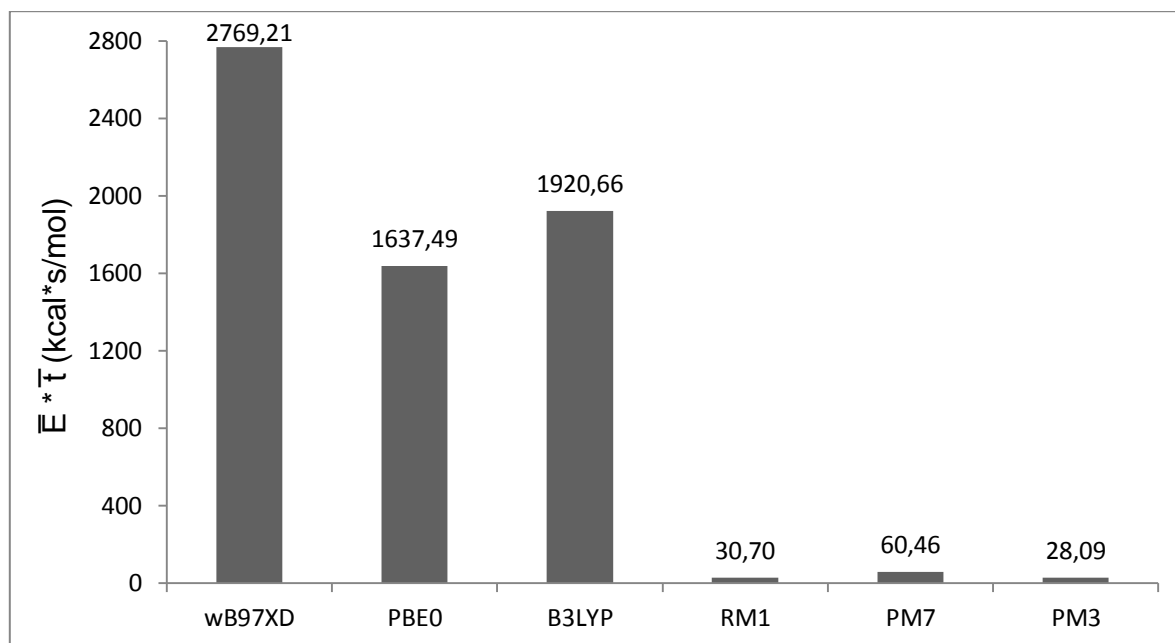
O Gráfico 20 evidencia que, no conjunto OPT, como já fora aludido em seções anteriores, os erros médios foram ligeiramente maiores. O menor erro absoluto médio, de 1,68 kcal/mol, foi obtido pelo funcional PBE0; o maior erro, de 3,11 kcal/mol, foi alcançado pelo método PM7. Uma diferença de 1,43 kcal/mol ou 85,1 % em desfavor do semiempírico. A menor diferença se deu entre o funcional B3LYP, com um erro médio de 1,70 kcal/mol, e o método PM3, com um erro médio de 2,35 kcal/mol, ou seja, 0,65 kcal/mol ou 38,2 % superior ao método DFT.

Gráfico 21 – Tempos computacionais médios (\bar{t}) de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT.



Pelo Gráfico 21 verifica-se que, neste conjunto, os tempos de CPU gastos foram muito maiores do que no conjunto SP. O maior tempo computacional médio (considerando ambas as fases, gasosa e aquosa), de 1638,58 s, foi registrado para o funcional ω B97XD, enquanto o menor, de 11,81 s, foi obtido pelo método RM1. Neste caso, o custo computacional médio do método DFT foi 138,7 vezes maior do que o do método SE. O mais rápido dentre os métodos DFT, o PBE0, com tempo médio de 974,70 s, foi 50,1 vezes mais lento que o método SE mais custoso, o PM7, cujo tempo médio foi de 19,44 s.

Gráfico 22 – Ineficiências médias ($\bar{E} * \bar{t}$) de cada método para todo o conjunto de cálculos OPT.



Com relação ao produto erro-tempo, inversamente proporcional à eficiência do método, conforme mostrado no Gráfico 22, o melhor resultado (28,09 kcal*s/mol) foi alcançado pelo método PM3, enquanto o pior resultado (2769,21 kcal*s/mol), foi também registrado para o funcional ω B97XD – muito devido ao tempo médio de CPU especialmente alto que foi necessário para esse método concluir suas otimizações geométricas. Em outras palavras, o funcional em questão mostrou-se 98,6 vezes menos eficiente do que o método PM3. O funcional mais eficiente, o PBE0 (1637,49 kcal*s/mol), foi 27,1 vezes menos eficiente do que o método SE dono da pior marca, o PM7 (60,46 kcal*s/mol).

Como é patente na Tabela 11 e nos Gráficos 23 a 25, na média, em cálculos SP, os métodos SE, tomados em conjunto, forneceram resultados 29,8% menos exatos, 60,0 vezes mais rápidos e 44,6 vezes mais eficientes do que os métodos DFT; em cálculos OPT, por outro lado, os resultados SE foram 59,2 % menos exatos, 86,7 vezes mais rápidos e 53,1 vezes mais eficientes que os métodos DFT.

Tabela 11 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}), tempos computacionais médios (\bar{t}) e ineficiências médias ($\bar{E} * \bar{t}$), bem como seus respectivos desvios-padrão, dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT.

Conjunto	\bar{E} (kcal/mol)		\bar{t} (s)		$\bar{E} * \bar{t}$ (kcal*s/mol)	
	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
SE-SP	2,18	0,40	10,03	2,75	22,68	10,48
SE-OPT	2,69	0,39	14,39	4,38	39,73	18,02
DFT-SP	1,68	0,02	602,24	129,37	1012,48	216,02
DFT-OPT	1,69	0,01	1247,69	347,29	2109,12	588,92

Gráfico 23 – Erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT.



Gráfico 24 – Tempos computacionais médios (\bar{t}) dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT.

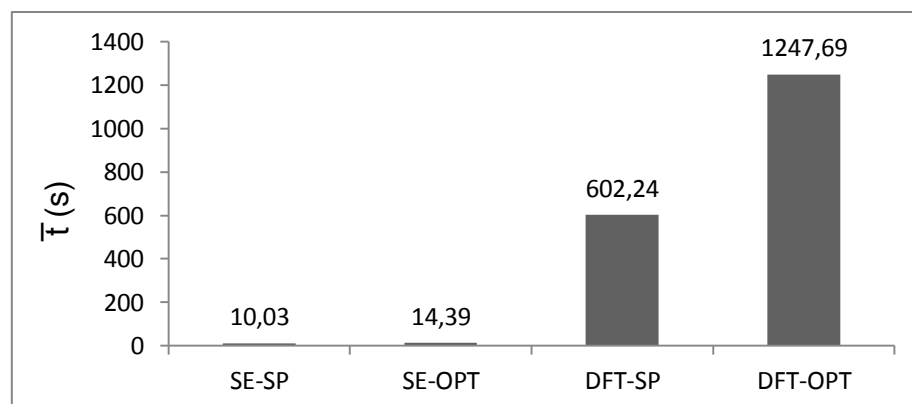
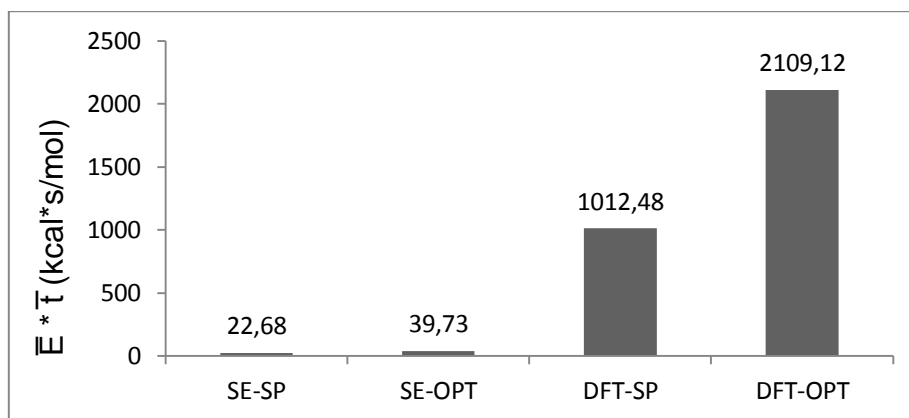


Gráfico 25 – Ineficiências médias ($\bar{E} * \bar{t}$) dos métodos SE e DFT para os conjuntos de cálculos SP e OPT.



Pode-se constatar que a forma dos gráficos das ineficiências médias (produtos erro-tempo) é muito semelhante à forma dos gráficos dos tempos computacionais médios. Isso se deve ao fato de que, em geral, a variabilidade dos erros absolutos médios é muito menor (os resultados variam, do menor para o maior, no máximo 69,7% no conjunto SP e 85,1% no conjunto OPT) do que a variabilidade dos tempos computacionais (cujos resultados variam, do menor para o maior, em até 9497,2% nos cálculos SP e 13774,5% no cálculos OPT!). Os desvios-padrão expressos na Tabela 11 são consistentes com esses fatos.

4.4 MOMENTOS DE DIPOLO

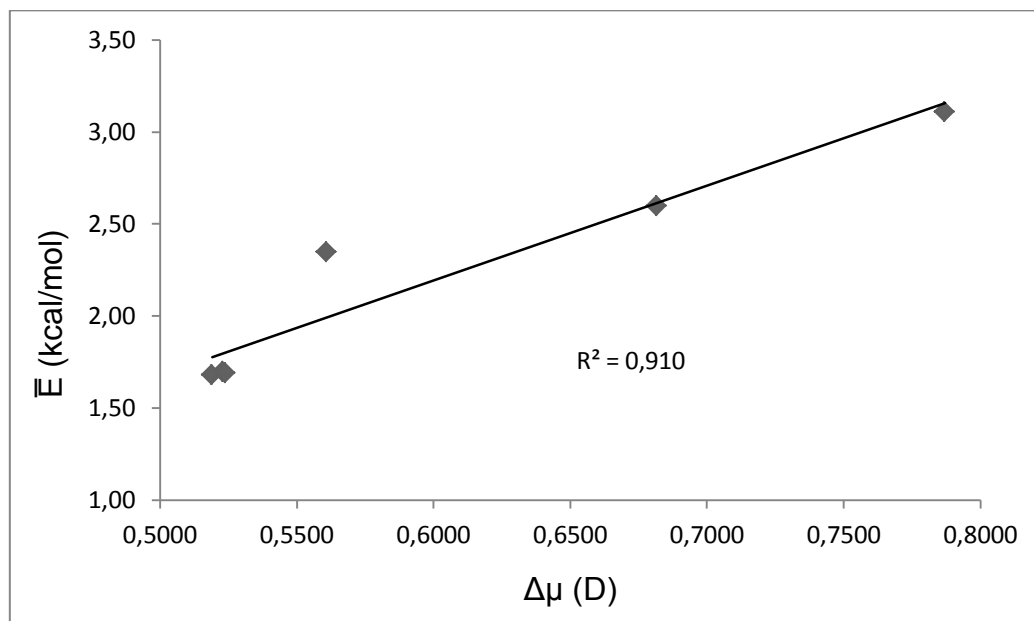
Foram calculados e registrados os momentos de dipolo de todas as estruturas do conjunto de cálculos OPT, sobre cujos valores foram computadas as médias e a variação exibidas na Tabela 12.

Tabela 12 – Momentos de dipolo médios em fase gasosa (μ_{gas}), em fase aquosa (μ_{sol}) e nas duas fases (μ_{med}), variação do momento de dipolo com a mudança de fase gasosa para aquosa ($\Delta\mu$), bem como os erros absolutos em módulo médios (\bar{E}), para todos os métodos do conjunto de cálculos OPT.

Método	μ_{gas} (D)	μ_{sol} (D)	μ_{med} (D)	$\Delta\mu$ (D)	\bar{E} (kcal/mol)
PM3	1,5823	2,1431	1,8627	0,5608	2,35
PM7	1,9776	2,7647	2,3712	0,7871	3,11
RM1	1,8131	2,4946	2,1539	0,6815	2,60
B3LYP	1,7443	2,2671	2,0057	0,5229	1,70
PBE0	1,7504	2,2694	2,0099	0,5190	1,68
ωB97XD	1,7738	2,2977	2,0357	0,5239	1,69

Como esperado, os momentos de dipolo calculados no vácuo (μ_{gas}) são menores, na média, do que em água (μ_{sol}). O interessante a respeito dessas informações, porém, é observar que a variação entre ambos os momentos de dipolo ($\Delta\mu = \mu_{\text{sol}} - \mu_{\text{gas}}$) mostrou uma considerável correlação com o erro médio do cálculo da energia livre de solvatação, como mostra o Gráfico 26.

Gráfico 26 – Correlação aproximadamente linear entre os erros absolutos em módulo médios (\bar{E}) e a variação no momento de dipolo ($\Delta\mu$) para todos os métodos do conjunto de cálculos OPT.



Levando em conta o fato, evidenciado nas Tabelas 1 a 4, de que, para a grande maioria dos métodos estudados e, inclusive, para todos os métodos do conjunto OPT, os erros médios com sinal foram *negativos* – isto é, os valores calculados para a energia livre de solvatação foram em geral mais negativos que os valores obtidos experimentalmente –, conclui-se que os erros médios no cálculo da propriedade estudada resultam de uma superestimação do efeito estabilizante da solvatação da molécula. A correlação apresentada nesta seção entre o erro médio e o aumento do momento de dipolo em solução constitui-se, portanto, em um indício de que tal superestimação da estabilização energética em solução é efeito de uma superestimação da magnitude do momento de dipolo e, em geral, da separação de cargas no soluto, ou, ainda, de uma superestimação do efeito polarizante dessa distribuição de cargas sobre o campo de solvente circundante.

5 CONCLUSÃO

Todos os resultados obtidos convergem no sentido de que os métodos da teoria do funcional da densidade são, de fato, capazes de atingir resultados termoquímicos sensivelmente mais exatos quando comparados com os métodos semiempíricos, porém, a um custo computacional muito mais elevado. Do mesmo modo, os resultados indicam que as geometrias otimizadas por métodos DFT são de qualidade consideravelmente superior em relação às otimizadas por métodos SE – novamente, contudo, o custo computacional é muitas vezes maior. Ao nosso ver, ganhos de 1,3 a 1,6 vezes na exatidão dos resultados termoquímicos não justificam, em boa parte das aplicações, aumentos de 60 a 87 vezes no custo computacional. Semelhante aumento do tempo computacional supera tanto o correspondente aumento da exatidão dos resultados que os métodos DFT, apesar de sua modernidade e popularidade, não podem deixar de ser descritos como muitas vezes menos eficientes que os métodos SE – mais precisamente, da forma como calculamos, de 45 a 53 vezes menos eficientes.

A química computacional sempre almeja a obtenção do melhor desempenho, através do método mais sólido, rigoroso e elegante. Nem sempre tal aliança entre funcionalidade e pureza teórica é possível. Quando os métodos semiempíricos surgiram, foram muito criticados em virtude das aproximações que empregavam para alcançar seus resultados. Os métodos da teoria do funcional da densidade surgiram na física de estado sólido, nos anos 70, como verdadeiros métodos *ab initio*. Atualmente, porém, as formas e os coeficientes dos funcionais de correlação e troca são definidas de acordo com o sucesso com que reproduzem dados experimentais – de modo que, sob esse aspecto, os métodos DFT também podem ser ditos “semiempíricos”. Sendo assim, isto é, se as duas classes de métodos já não diferem tanto em solidez e rigor teórico, e se, ademais, como esperamos haver demonstrado, os métodos semiempíricos constituem uma solução mais eficiente em pelo menos algumas situações, finalizamos este estudo com um encorajamento ao uso dos métodos

semiempíricos em detrimento dos métodos da teoria do funcional da densidade, respeitados os objetivos e circunstâncias específicas de cada trabalho.

Para que possamos generalizar estas conclusões para problemas computacionais mais variados, afirmarmos as nossas intenções, como perspectivas de trabalhos futuros, de realizar comparações de desempenho entre métodos semiempíricos e DFT com correção de dispersão para o estudo de dímeros, e também comparações entre métodos da teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) e métodos semiempíricos como o ZINDO na descrição de estados eletrônicos excitados e propriedades relacionadas.

REFERÊNCIAS

- [1] JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**, 1st ed., Chichester, England: Wiley, 1999.
- [2] CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Implicit solvation models: equilibria, structure, spectra, and dynamics. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 8, p. 2161-2200, 1999.
- [3] TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005.
- [4] (a) CANCÈS, E.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. **Journal of Chemical Physics**, v. 107, n. 8, p. 3032-3041, 1997.
- (b) MENNUCCI, B.; CANCÈS, E.; TOMASI, J. Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics, and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation and numerical applications. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, n. 49, p. 10506-10517, 1997.
- [5] (a) MIERTUŠ, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum: a direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Journal of Chemical Physics**, v. 55, p. 117-129, 1981.
- (b) MIERTUŠ, S.; TOMASI, J. Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes. **Journal of Chemical Physics**, v. 65, p. 239-245, 1982.
- [6] (a) MARENICH, A. V.; OLSON, R. M.; KELLY, C. P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Self-consistent reaction field model for aqueous and nonaqueous solutions based on accurate polarized partial charges. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, p. 2011-2033, 2007.

(b) MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, p. 6378–6396, 2009.

[7] KLAMT, A.; SCHÜÜRMAN, G. COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions 2, n. 5, p. 799-805, 1993.

[8] COSSI, M.; REGA, N.; SCALMANI, G.; BARONE, V. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. **Journal of Computational Chemistry**, v. 24, n. 6, p. 669-681, 2003.

[9] (a) LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 4th ed. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1991.

(b) SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry**. 1st ed. Rev. Mineola, New York: Dover Publishing, 1996.

[10] (a) MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an approximation treatment for many-electron systems. **Physical Review**, v. 46 n. 7, p. 618-622, 1934.

(b) RAGHAVACHARI, K.; POPLE, J. A. Approximate fourth-order perturbation theory of the electron correlation energy. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 14 n. 1, p. 91-100, 1978.

[11] (a) PURVIS, G. D.; BARTLETT, R. J. A full coupled-cluster singles and doubles model: The inclusion of disconnected triples. **Journal of Chemical Physics**, v. 76, n., p. 1910-1919, 1982.

(b) VAN VOORHIS, T.; HEAD-GORDON, M. Two-body coupled cluster expansions. **Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 11, p. 5033-5041, 2001.

[12] (a) MAURICE, D.; HEAD-GORDON, M. Analytical second derivatives for excited electronic states using the single excitation configuration interaction method: theory and application to benzo[a]pyrene and chalcone. **Molecular Physics**, v. 96, n. 10, p. 1533-1541, 1999.

(b) HEAD-GORDON, M.; RICO, R. J.; OUMI, M.; LEE, T. J. A doubles correction to electronic excited states from configuration interaction in the space of single substitutions. **Chemical Physics Letters**, v. 219, n. 1, p. 21-29, 1994.

[13] BUENKER, R. J.; PEYERIMHOFF, S. D. Individualized configuration selection in CI calculations with subsequent energy extrapolation. **Theoretica Chimica Acta**, v. 35, n. 1, p. 33-58, 1974.

[14] HINZE, J.; ROOTHAAN, C. C. J. Multi-Configuration Self-Consistent-Field Theory. **Supplement of the Progress of Theoretical Physics**, n. 40, p. 37-51, 1967.

[15] DEWAR, M. J. S.; THIEL, W. Ground states of molecules, 38 – The MNDO method: approximations and parameters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 15, p. 4899-4907, 1977.

[16] DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. Development and use of quantum mechanical molecular models, 76 – AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 13, p. 3902-2909, 1985.

[17] (a) STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I: Method. **Journal of Computational Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 209-220, 1989.

(b) STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II: Applications. **Journal of Computational Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 221-264, 1989.

- [18] STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173-1213, 2007.
- [19] STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 1, p. 1-32, 2013.
- [20] ROCHA, G. B.; FREIRE, R. O.; SIMAS, A. M.; STEWART, J. J. P. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. **Journal of Computational Chemistry**, v. 27, n. 10, p. 1101-1111, 2006.
- [21] PARR, R. G.; YANG, W. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**. 1st ed. New York: Oxford University Press, 1989.
- [22] HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864-B871, 1964.
- [23] KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 1965.
- [24] (a) CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. **Journal of Chemical Physics**, v. 128, 084106, 2008.
- (b) CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 44, p. 6615-6620, 2008.
- [25] ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class

functionals and 12 other functionals. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1-3, p. 215-241, 2008.

[26] ADAMO, C.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **Journal of Chemical Physics**, v. 110, n. 13, p. 6158-6170, 1999.

[27] BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993.

[28] YANAI, T.; TEW, D.; HANDY, N. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). **Chemical Physics Letters**, v. 393, n. 1-3, p. 51-57, 2004.

[29] (a) BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic-behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098-3100, 1988.

(b) LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

[30] KORTH, M.; GRIMME, S. "Mindless" DFT Benchmarking. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, n. 4, p. 993-1003, 2009.

[31] GOERIGK, L.; GRIMME, S. Efficient and accurate double-hybrid-meta-gga density functionals: Evaluation with the extended GMTKN30 database for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 7, n. 2, p. 291-309, 2011.

[32] JACQUEMIN, D.; WATHELET, V.; PERPÈTE, E. A.; ADAMO, C. Extensive TD-DFT benchmark: Singlet-excited states of organic molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, n. 9, p. 2420-2435, 2009.

- [33] LEANG, S. S.; ZAHARIEV, F.; GORDON, M. S. Benchmarking the performance of time-dependent density functional methods. **Journal of Chemical Physics**, v. 136, 104101, 2012.
- [34] SILVA-JUNIOR, M. R.; THIEL, W. Benchmark of electronically excited states for semiempirical methods: MNDO, AM1, PM3, OM1, OM2, OM3, INDO/S, and INDO/S2. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 5, p. 1546-1564, 2010.
- [35] DYBALA-DEFRATYKA, A. ; PANETH, P.; PU, J. Z.; TRUHLAR, D. G. Benchmark results for hydrogen atom transfer between carbon centers and validation of electronic structure methods for bond energies and barrier heights. **Journal Of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 13, p. 2475-2486, 2004.
- [36] WOLLACOTT, A. M.; MERZ, K. M. Assessment of semiempirical quantum mechanical methods for the evaluation of protein structures. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, n. 4, p. 1609-1619, 2007.
- [37] REZAC, J.; FANFRLIK, J.; SALAHUB, D.; HOBZA, P. Semiempirical quantum chemical PM6 method augmented by dispersion and H-bonding correction terms reliably describes various types of noncovalent complexes. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, n. 7, p. 1749-1760, 2009.
- [38] KORTH, M.; THIEL, W. Benchmarking semiempirical methods for thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions: OMx methods are almost as accurate and robust as DFT-GGA methods for organic molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 7, n. 9, p. 2929-2936, 2011.
- [39] FOSTER, M. E.; SOHLBERG, K. Empirically corrected DFT and semi-empirical methods for non-bonding interactions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 2, p. 307-322, 2010.

[40] LEVERENTZ, H. R.; QI, H. W.; TRUHLAR, D. G. Assessing the accuracy of density functional and semiempirical wave function methods for water nanoparticles: comparing binding and relative energies of $(\text{H}_2\text{O})_{16}$ and $(\text{H}_2\text{O})_{17}$ to CCSD(T) results. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 9, n. 2, p. 995-1006, 2013.

[41] FRISON, G.; OHANESSIAN, G. A comparative study of semiempirical, ab initio, and DFT methods in evaluating metal-ligand bond strength, proton affinity, and interactions between first and second shell ligands in Zn-biomimetic complexes. **Journal of Computational Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 416-433, 2008.

[42] STEWART, J. J. P. **MOPAC 2012**, Version 13.234L. Stewart Computational Chemistry, 2012. Disponível em: <http://OpenMOPAC.net>.

[43] FRISCH, M. J., et al. **Gaussian 09**, Revision C.01. Gaussian, Inc., 2010.

[44] MARENICH, A. V., et al. **Minnesota Solvation Database**, Version 2012. University of Minnesota, Minneapolis, 2012.

[45] (a) KELLY, C. P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. SM6: A density functional theory continuum solvation model for calculating aqueous solvation free energies of neutrals, ions, and solute-water clusters. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 1, n. 6, p. 1133-1152, 2005.

(b) MARENICH, A. V.; OLSON, R. M.; KELLY, C. P.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Self-consistent reaction field model for aqueous and nonaqueous solutions based on accurate polarized partial charges. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, n. 6, p. 2011-2033, 2007.

(c) MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378-6396, 2009.

[46] WEAST, R. C. (ed.). **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 60th ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1980.