UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

KARINA RODRIGUES PAIVA RANAURO DO NASCIMENTO

“ESTUDO COMPUTACIONAL DA INTERAÇÃO DE COMPOSTOS FOSFORILADOS E CARBONILADOS COM CÁTION ESTRÔNCIO’’

RIO DE JANEIRO

2016

Karina Rodrigues Paiva Ranauro do Nascimento

“ESTUDO COMPUTACIONAL DA INTERAÇÃO DE COMPOSTOS FOSFORILADOS E CARBONILADOS COM CÁTION ESTRÔNCIO’’

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Charlles Rubber de Almeida Abreu
Prof. Dr. Leonardo Moreira da Costa

RIO DE JANEIRO
2016

Nascimento, Karina Rodrigues Paiva Ranauro.

Estudo computacional da interação de compostos fosforilados e carbonilados com estrôncio/ Karina Rodrigues Paiva Ranauro do Nascimento. – Rio de Janeiro, 2016
174f.

Orientador: Charlles Rubber de Almeira Abreu.
Coorientador: Leonardo Moreira da Costa.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de pós-graduação em Processos Químicos e Bioquímicos, 2016.

1. DFT 2. Dinâmica Molecular 3. Cátion Sr^{2+} 4. Ligantes orgânicos – Dissertação. I. Abreu, Charlles Rubber de Almeida, orient. II. Costa, Leonardo Moreira, coorient. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Programa de Pós-graduação em tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. Escola de Química. IV. Título.

Karina Rodrigues Paiva Ranauro do Nascimento

“ESTUDO COMPUTACIONAL DA INTERAÇÃO DE COMPOSTOS FOSFORILADOS E CARBONILADOS COM CÁTION ESTRÔNCIO’’

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Químicos e Bioquímicos da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Processos Químicos e Bioquímicos.

Aprovada em

Prof. Dr. Charlles Rubber de Almeida Abreu. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof. Dr. Leonardo Moreira da Costa. Universidade Estadual da Zona Oeste – UEZO.

Dr. Eduardo Pires Cassus – PETROBRAS- CENPES.

Dr. Wladmir Ferraz de Souza. PETROBRAS- CENPES.

Dr. Frederico Wanderley Tavares. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por sempre estar presente em minha vida, colocando pessoas maravilhosas em meu caminho e me dando saúde e perseverança para aproveitar cada oportunidade que tive.

Agradeço também a toda a minha família que sempre esteve ao meu lado, compreendendo a minha ausência durante o desenvolvimento deste projeto. Em especial, a minha mãe Luzmarina Salcedo pelo apoio incondicional, pela presença nos momentos difíceis, pelo carinho nas noites mal dormidas e por acreditar no meu potencial e sucesso.

Gostaria de deixar um abraço especial aos meus amigos, Ariane Moreira, Isabella Furtado, Caroline Silva, Camilla Bernardo, Larissa Tristão e Jonas Ferrão por serem meu porto seguro e minha fonte de alegria e inspiração para seguir sempre em frente, sem vocês minhas risadas não seriam tão felizes.

Agradeço ao meu namorado Raphael dos Santos pela paciência infinita, compreensão, carinho e apoio incondicional nos finais de semana e feriados dedicados aos livros, pelas palavras de conforto nos momentos de desespero, e não foram poucos.

Por fim, dedico um agradecimento especial aos meus orientadores pela presença, dedicação, acolhimento e suporte durante o desenvolvimento do projeto. Ao professor Leonardo Moreira pela disponibilidade sem igual, pelas palavras de incentivo e por me fazer ter a certeza de que existem pessoas que nasceram para ensinar, sendo capazes de mostrar a beleza da ciência e simplificar até mesmo a temida quântica. Ao professor Charlles Abreu pela paciência, pelas diversas reuniões elucidadoras e por acreditar no meu potencial quando surgiu a oportunidade desta incursão no mundo da dinâmica molecular. Agradeço também aos colegas do grupo ATOMS Guilherme Carneiro e Ana Jorgelina Silveira por me auxiliarem com as linguagens de programação e softwares e também na compreensão de muitos conceitos de dinâmica molecular.

Agradeço também à Sonia Maria Cabral de Menezes e Luiz Silvino Chinellato Jr. por tornarem possível conciliar minha jornada de trabalho com meus projetos acadêmicos dando todo o suporte necessário para que eu pudesse comparecer aos seminários e reuniões que foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

RESUMO

NASCIMENTO, Karina Rodrigues Paiva Ranauro do. **Estudo computacional da interação de compostos fosforilados e carbonilados com o cátion estrôncio.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

O estudo de complexos de metais do bloco s tem aumentado pelo desafio da compreensão da natureza de suas interações que não se limitam a abordagem eletrostática convencional e pela descoberta de diversos complexos com aplicação industrial envolvendo a interação desses metais com ligantes diversos.

Frente ao desafio de compreender a natureza destes complexos, o presente estudo avalia a interação entre o cátion Sr^{2+}com compostos orgânicos fosforilados e carbonilados com diferentes grupos substituintes, sendo esta análise útil para a identificação de moléculas que apresentem potencial de atuação como inibidores de incrustações de sulfato de estrôncio, por exemplo.

A partir de cálculos quânticos baseados na teoria do funcional de densidade foram avaliadas correlações entre a energia de substituição e parâmetros estruturais e eletrônicos dos ligantes. Além disso, cálculos de dinâmica molecular empregando a metodologia *umbrella sampling* e os métodos de análise WHAM e MBAR foram desenvolvidos para a obtenção do potencial de força média que permite avaliar o impacto da combinação de efeitos entrópicos e entálpicos nas energias de substituição.

Como resultados tem-se que a interação metal-ligante é determinada pela capacidade de transferência de elétrons do ligante para o centro metálico, sendo proporcional ao caráter elétron-doador dos substituintes presentes. A intensidade dessas interações também se correlaciona com a densidade de carga sobre o oxigênio da fosforila ou da carbonila, com a energia do orbital homo e com o comprimento da ligação P=O e C=O dos ligantes. Os cálculos de dinâmica molecular corroboram essas informações e permitem concluir que os complexos com os ligantes carbonilados estudados não são estáveis, já os ligantes fosforilados apresentam grande potencial na inibição da deposição do sulfato de estrôncio.

ABSTRACT

NASCIMENTO, Karina Rodrigues Paiva Ranauro do. **Computational study of the interaction of phosphorylated and carbonylated compounds with strontium cation.**Rio de Janeiro, 2016. Master's Dissertation (Master in Chemical and Biochemical Process Technology) – School of Chemistry, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

The study of s-block metal complexes has increased due to the challenge of understanding the nature of their interactions, which are not limited to conventional and electrostatic approach and for the discovery of several complexes with industrial applications concerning the interaction of these metals with various organic ligands.

Facing the challenge of understanding the nature of these complexes, the present study evaluates the interaction between Sr^{2+} cation and phosphorylated and carbonylated ligands with different substituent groups. This analysis is useful for the identification of organic compounds with potential for acting as inhibitors of strontium sulfate scales, for instance.

Through quantum calculations based on density functional theory, correlations between energy replacement and structural and electronic parameters of the ligands were evaluated. In addition, molecular dynamics calculations employing the umbrella sampling methodology and analysis methods as WHAM and MBAR were developed to obtain the potential of mean force that allows evaluating the impact of the combination of enthalpic and entropic effects at the replacement energy.

As a result, we have that the metal-ligand interaction is determined by the ability to transfer ligand's electrons to the metal center, being proportional to the electron-donor character of the present substituents. The intensity of these interactions is also correlated with the charge density on the phosphoryl or carbonyl oxygens, with the homo orbital energy and the bond lengths, P = O and C = O, of the binders. The molecular dynamics calculations confirm these data and allow concluding that the complexes formed with the carbonylated ligands studied are not stable, in the other hand, phosphorylated linkers have great potential in inhibiting the deposition of strontium sulfate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Representação do composto Na(salicilaldeido)$_2$. 19

Figura 2 - Representação do composto indoxil-sepirociclopentano 19

Figura 3- Estrutura da base-livre oligômerica $Cs^+[La(OC_6H_3(Pri)_2\text{-}2,6)_4]^-$, sustentada apenas por interações do tipo cátion-π 21

Figura 4 - Estrutura do agregado de estanho $[K(18\text{-crown-}6)]_3KSn_9$. 22

Figura 5- Reação de Diels–Alder de aldeído com dieno de Danishefsky. 23

Figura 6 - Minérios de estrôncio. A- Celestita, B- Putnisita, C- Strontianita, D- Estrôncio metálico. 24

Figura 7 - Ligantes orgânicos usualmente empregados na síntese de MOF. Figura adaptada. 27

Figura 8- Cadeia unidimensional do polímero de coordenação (μ-aqua)(diaqua)(μ_3-benzeno-dicarboxilato-KO1,O2) de estrôncio (II). Sr-amarelo, C-preto, O-vermelho, H-azul. 28

Figura 9 – Exemplos da estruturas metal-éter otimizadas por Boda e colaboradores 30

Figura 10 - Resultados da correlação entre a energia de substituição e a transferência de carga e a energia do orbital HOMO para os diferentes substituintes utilizados no estudo de Hadisaputra e colaboradores. 30

Figura 11 - Representação da formação de incrustações em operações de recuperação secundária de petróleo por meio de injeção de água do mar. 33

Figura 12 - Esquema ilustrativo do processo de nucleação homogênea. (adaptado) 33

Figura 13 - Esquema ilustrativo do processo de nucleação heterogênea (adaptada) 34

Figura 14 - Ilustrações de incrustações inorgânicas: Incrustações em tubulações (A e C), incrustações em válvulas de controle de fluxo (B). 35

Figura 15- Estrutura de inibidores de incrustação: (a) ácido dietilenotriaminpenta (metilenofosfônico), (b) ácido fosfinopolicarboxílico, (c) ácido polivinilsulfônico, (d) copolímero de ácido poliacrílico sulfonatado e (e) ácido poliacrílico. 36

Figura 16- Representação das condições periódicas de contorno em um sistema bidimensional. 55

Figura 17 – Ilustração da correlação, equação(81), entre a função que representa a função de distribuição radial g(r) e a função que representa o potencial de força média A(r). 68

Figura 18 - Percentual de frequência de uma dada geometria de coordenação para cátions de metais alcalinos terrosos (adaptado). 80

Figura 19 - Estruturas selecionadas do Cambridge Crystalographic Data Centre. ... 90

Figura 20 - Aquocomplexo de estrôncio na geometria otimizada de quadrado antiprismático. 93

Figura 21 - Exemplos de ligantes estudados. (A) Ligantes carbonilados do tipo diretamente ligado. (B) Ligantes carbonilados do tipo para-substituídos. (C) Ligantes fosforilados do tipo para-substituídos. 94

Figura 22 - Ordem crescente em relação à capacidade de doação de elétrons de acordo com o parâmetro de Hammet. 96

Figura 23 - Comparação das energias de substituição dos compostos carbonilados. 96

Figura 24 - Aquocomplexo com o ligante carbonilado contendo o substituinte nitro diretamente ligado. Representação das interações intermoleculares que causam os desvios na energia de substituição. 98

Figura 25 - Representação das interações do tipo ligação de hidrogênio, linhas pontilhadas, estabelecidas pelo oxigênio da carbonila quando presente na posição para o substituinte amino, à direita, e quando presentes os demais substituintes, como o hidrogênio, à esquerda. 99

Figura 26 - Correlação entre a distância de interações intermoleculares estabelecidas entre hidrogênios das moléculas de água do aquocomplexo com o oxigênio da carbonila (ilustrada na Figura 25) e energia de substituição para os compostos carbonilados para-substituídos 100

Figura 27 - Correlação entre o parâmetro de Hammet (HANSCH; LEO, 1979) e a energia de substituição para os ligantes carbonilados para-substituídos....101

Figura 28 - Correlação entre a energia dos orbitais homo dos ligantes carbonilados para-substituídos com a energia de substituição. 102

Figura 29 - Correlação entre a carga sobre o oxigênio da carbonila no aquocomplexo com a energia de substituição para os compostos carbonilados para-substituídos 103

Figura 30 - Correlação entre a distância C=O no grupamento carbonila e a energia de substituição para os ligantes carbonilados para-substituídos....106

Figura 31 - Comparação das energias de substituição dos compostos aromáticos carbonilados e fosforilados. 107

Figura 32 - Correlação entre o parâmetro de Hammet (HANSCH; LEO, 1979) e a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos....108

Figura 33 - Ilustração da interação estabelecida entre o oxigênio da fosforila e os hidrogênios 12 e 18 das moléculas de água do aquocomplexo. 109

Figura 34 - Correlação entre a distância intermolecular (O23-H12) referente à interação entre o hidrogênio da molécula de água do aquocomplexo com o oxigênio da fosforila com a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos 110

Figura 35 - Correlação entre a distância intermolecular (O23-H18) referente à interação entre o hidrogênio da molécula de água do aquocomplexo com o oxigênio da fosforila com a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos 110

Figura 36 - Correlação entre a energia dos orbitais homo dos ligantes fosforilados para-substituídos com a energia de substituição. 112

Figura 37 - Correlação entre a carga sobre o oxigênio da fosforila no aquocomplexo com a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos..113

Figura 38 - Correlação entre a distância Sr-O e a energia de substituição para os ligantes fosforilados para-substituídos. 114

Figura 39 - Correlação entre a distância P=O no grupamento fosforila e a energia de substituição para os ligantes fosforilados para-substituídos.....115

Figura 40 - Funções de distribuição radial do oxigênio e hidrogênio da água e do oxigênio e do enxofre do sulfato em relação ao cátion estrôncio. 117

Figura 41 - Sobreposição das funções de distribuição radial, para as diferentes configurações iniciais, do oxigênio do sulfato e do oxigênio da água em relação ao cátion estrôncio. 118

Figura 42 - Sobreposição das funções de distribuição radial do oxigênio e do hidrogênio da molécula de água em relação ao cátion Sr^{2+}. Dados referentes à simulação T1. 119

Figura 43 - Integração da função de distribuição radial do oxigênio da água em relação ao cátion Sr^{2+} 120

Figura 44 - Integração da função de distribuição radial do hidrogênio da água em relação ao cátion Sr^{2+} 120

Figura 45 - Integração da função de distribuição radial do enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+} 120

Figura 46 - Integração da função de distribuição radial do oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+} 121

Figura 47 - Representação dos dois modos de interação do sulfato com o cátion Sr^{2+} 122

Figura 48 - Histograma das distâncias do enxofre do ânion sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+}, obtido pela técnica *umbrella sampling*.....123

Figura 49 - Potencial de força média calculado para o enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM e dados correlacionados e decorrelacionados. 123

Figura 50 - Potencial de força média calculado para o enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados e decorrelacionados. 124

Figura 51 - Comparação das metodologias WHAM e MBAR para a determinação do potencial de força média para o enxofre do sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+} 124

Figura 52 - Potencial de força média calculado para o oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM e dados correlacionados e decorrelacionados. 125

Figura 53 - Potencial de força média calculado para o oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados e decorrelacionados 125

Figura 54 - Comparação das metodologias WHAM e MBAR para a determinação do potencial de força média para o oxigênio do sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+} 125

Figura 55 - Comparação entre os potenciais de força média do oxigênio e do enxofre do sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados. 126

Figura 56 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional. 128

Figura 57 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional. 129

Figura 58-Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional. 129

Figura 59 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAM unidimensional. 130

Figura 60 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBARe WHAM unidimensional. 130

Figura 61 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBARe WHAM unidimensional. 130

Figura 62 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e dados correlacionados para todos os ligantes carbonilados. 132

Figura 63 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes carbonilados. 132

Figura 64 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional. 134

Figura 65 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional. 135

Figura 66 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional 135

Figura 67 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAMunidimensional. 136

Figura 68 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAMunidimensional. 136

Figura 69 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia WHAMunidimensional. 136

Figura 70 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e dados correlacionados para todos os ligantes fosforilados. 138

Figura 71 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes fosforilados. . 138

Figura 72 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes com $–OCH_3$ como substituinte na posição para. 140

Figura 73 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes com –H como substituinte na posição para 140

Figura 74 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes com $–NO_2$ como substituinte na posição para 140

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Solubilidade de sais de sulfato a 25ºC. 35

Tabela 2 - Ensembles e seus parâmetros fixos.....54

Tabela 3 - Número de coordenação e seus respectivos percentuais de frequência para os cátions metálicos dos principais grupos (adaptada). 80

Tabela 4 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais escolhidos.....91

Tabela 5 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais com o conjunto-base escolhido. 92

Tabela 6 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados 162

Tabela 7 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados. 162

Tabela 8 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados 162

Tabela 9 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados 163

Tabela 10 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par LANL2DZ/wB97xd com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação (LANL2DZ/wB97XD/ 6-31G(d), 6-31+G(d) , 6-31G(d,p), 6-311G(d,p)). 164

Tabela 11 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par LANL2DZ/WB97XD com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação (LANL2DZ/WB97XD/6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), TVZP). 164

Tabela 12 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par SDD/LC-wPBE com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação 165

Tabela 13 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par SDD/LC-wPBE com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação 165

Tabela 14 - Energias de substituição, em kcal/mol, para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos. 166

Tabela 15 - Parâmetros de Hammet para substituintes na posição para. 166

Tabela 16 - Carga sobre o oxigênio da carbonila/fosforila para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos. 167

Tabela 17 - Carga do ligante no aquocomplexo para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos 167

Tabela 18 - Energia dos orbitais homo dos ligantes isolados para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos 168

Tabela 19 – Comprimento da ligação estabelecida entre o cátion Sr^{2+} e o átomo de oxigênio da fosforila (Sr-O) para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos 168

Tabela 20 - Comprimento das interações intermoleculares estabelecidas entre o oxigênio da fosforila e os hidrogênios das moléculas de água (O23-H21,O23-H18,O23-H12) para os ligantes carbonilados aromáticos para-substituídos e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos 169

Tabela 21 - Comprimento das ligações C=O da carbonila e P=O da fosforila para os ligantes carbonilados aromáticos para-substituídos e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos. 169

Tabela 22 - Valores de ineficiência estatística obtidos pela decorrelação de todos os dados das simulações desenvolvidas com a técnica *umbrella sampling.* Janelas de simulação dispostas em ordem crescente de distâncias de referência. 170

Tabela 23 - Valores de ineficiência estatística obtidos pela decorrelação de uma quantidade restrita de dados das simulações desenvolvidas com a técnica umbrella sampling. Janelas de simulação dispostas em ordem crescente de distâncias de referência. 171

Tabela 24 - Cargas dos átomos das moléculas de ligantes carbonilados utilizadas nos cálculos DFT, considerando o ligante antes da interação com o aquocomplexo de estrôncio, ligante livre, e após a complexação, complexo ligante, e para os cálculos de dinâmica molecular usando o campo de força GAFF. 172

Tabela 25 - Cargas dos átomos das moléculas de ligantes fosforilados utilizadas nos cálculos DFT, considerando o ligante antes da interação com o aquocomplexo de estrôncio, ligante livre, e após a complexação, complexo ligante, e para os cálculos de dinâmica molecular usando o campo de força GAFF. 173

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 18
2.1 Química de coordenação de metais alcalino-terrosos 18
2.2 O Estrôncio 23
2.3 Complexos de estrôncio e a química computacional 24
2.3.1 Estrôncio em solução aquosa 25
2.3.2 Redes cristalinas metalorgânicas (MOFs) 27
2.3.3 Éteres macrocíclicos 29
2.3.4 Incrustações e a indústria de petróleo 32
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 38
3.1 Equação de Schrödinger 38
3.1.3 Teoria do funcional de densidade 44
3.1.4 Conjuntos base 49
3.2 Dinâmica molecular 51
3.2.1 Ensemble isobárico e isotérmico (NPT) 56
3.2.1.1 Relação do ensemble isotérmico-isobárico com a termodinâmica 59
3.2.1.2 Dinâmica molecular no ensemble isotérmico-isobárico 60
3.2.2 Função de distribuição radial 67
3.2.3 Potencial de força média 69
3.2.3.1 Umbrella sampling 70
3.2.3.2 O método WHAM 73
3.2.3.3 O método MBAR 74
4 METODOLOGIA 79
4.1 Cálculos baseados na teoria do funcional de densidade 79
4.1.1 Determinação do funcional, conjunto base e pseudopotencial 79
4.1.2 Avaliação dos ligantes 80
4.2 Cálculos de dinâmica molecular (MD) 82
4.2.1 Funções de distribuição radial em solução aquosa de íons sulfato e estrôncio: cálculo direto 84
4.2.2 Funções de distribuição radial em solução aquosa de íons sulfato e estrôncio: emprego da abordagem *umbrella sampling* 85
4.2.2.1 Solução aquosa contendo íons sulfato e estrôncio 86
4.2.2.2 Solução aquosa contendo íons sulfato e estrôncio e ligante carbonilado ou fosforilado 88

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 90
5.1 Escolha do funcional, conjunto base e pseudopotencial empregado nos cálculos DFT 90
5.2 Avaliação da interação entre os ligantes e o aquocomplexo de estrôncio utilizando a teoria do funcional de densidade 93
5.2.1 Otimizaçãodo aquocomplexo de Sr^{2+} 93
5.2.2 Otimizaçãodos ligantes.....94
5.2.3 Efeitos eletrônicos 94
5.2.4 Ligantes carbonilados.....96
5.2.4.1 Energia de substituição nos complexos de $[Sr(H_2O)_7L]^{2+}$ 96
5.2.4.2 Energia do orbital HOMO 101
5.2.4.3 Carga sobre o ligante e sobre o oxigênio da carbonila.....102
5.2.4.4 Parâmetros geométricos.....105
5.2.5 Ligantes fosforilados.....107
5.2.5.1 Energia de substituição nos complexos de $[Sr(H_2O)_7L]^{2+}$ 107
5.2.5.2 Energia do orbital HOMO 111
5.2.5.3 Carga sobre o ligante e sobre o oxigênio da fosforila.....112
5.2.5.4 Parâmetros geométricos.....114
5.3 Avaliação da interação entre os ligantes e o aquocomplexo de estrôncio utilizando dinâmica molecular. 116
5.3.1 Análise da solução contendo o cátion Sr^{2+} e o ânion sulfato– Sem uso da técnica *umbrella sampling*.....116
5.3.2 Análise da solução contendo o cátion Sr^{2+} e o ânion sulfato – Utilizando-se a técnica *umbrella sampling*.....122
5.3.3 Análise da solução contendo o cátion Sr^{2+}, o ânion sulfato e ligante – Utilizando-se a técnica *umbrella sampling.* 127
5.3.3.1 Análise de ligantes carbonilados 127
5.3.3.2 Análise de ligantes fosforilados 133
6 CONCLUSÕES.....142
REFERÊNCIAS.....145
APÊNDICE.....161

1 INTRODUÇÃO

Os complexos de metais alcalino-terrosos são conhecidos desde o século XIX (POONIA,1979). Entretanto, seus estudos só apresentaram substancial avanço no final do século XX e início do século XXI, devido à descoberta, realizada por Pedersen (1967), de que esses metais poderiam se ligar a ésteres macrocíclicos de forma eficiente. Os principais aspectos históricos da evolução do estudo desses complexos serão apresentados em detalhes no Capítulo 2.

Dentre os complexos de coordenação envolvendo metais alcalino-terrosos, os complexos de estrôncio são o foco desta dissertação, que tem por objetivo o estudo da interação do cátion Sr^{2+} com diversos ligantes orgânicos. Para contextualizar esse estudo será apresentada uma revisão bibliográfica do estudo computacional do estudo desse cátion em solução, aquocomplexos de Sr^{2+}, além de aplicações envolvendo o cátion Sr^{2+} associado a éteres coroa e em redes metalorgânicas. Por fim, é apresentado o problema das incrustações inorgânicas na indústria de petróleo, evidenciando seus principais impactos e as estruturas dos inibidores de incrustação convencionais. Essa revisão ilustra o potencial de aplicação do estudo da interação entre o cátion Sr^{2+} e ligantes orgânicos no desenvolvimento de ligantes com potencial de atuação na mitigação de depósitos inorgânicos.

Os estudos apresentados no Capítulo 2, em sua maioria, focam na identificação de propriedades eletrônicas ou estruturais que justifiquem propriedades químicas observadas, como condutividade e seletividade e verificam correlações entre o raio e a carga de metais na interação com ligantes. O trabalho desenvolvido nesta dissertação está alinhado com o estudo proposto por Hadisaputra e colaboradores (HADISAPUTRA et al., 2014),no qual se avalia o efeito eletrônico dos substituintes de um ligante específico na afinidade desse ligante por um cátion metálico.

Nesta dissertação, dois tipos de ligantes distintos são estudados, sendo eles ligantes carbonilados e fosforilados. Em relação à estrutura orgânica, foram propostos ligantes aromáticos e não aromáticos, com diversos substituintes, que se diferenciam pelo seu caráter eletrondoador, para avaliar o efeito do substituinte na interação metal-ligante. Além disso, a intensidade de interação dos ligantes com o cátion foi correlacionada com aspectos geométricos e eletrônicos dos ligantes. Essa correlação tem por objetivo identificar parâmetros que possam ser utilizados na

proposição de alterações estruturais capazes de melhorar a interação e a estabilidade dos complexos, além de permitir a identificação de moléculas com potencial de interação com esse cátion. Tanto a melhora quanto a proposição de novos sítios de ligação encontra aplicações em todas as áreas de estudo apresentadas no Capítulo 2, especialmente no desenvolvimento de novos inibidores de incrustação.

Para o presente estudo foram utilizados cálculos de dinâmica molecular e de cálculos baseados na teoria do funcional da densidade. Os fundamentos teóricos relacionados a esses cálculos, bem como às metodologias utilizadas no tratamento dos dados obtidos via dinâmica molecular, serão discutidos no Capítulo 3.

No Capítulo 4, detalha-se a metodologia empregada nos cálculos. Para os cálculos baseados na teoria do funcional da densidade são apresentadas as estruturas químicas dos aquocomplexos e dos ligantes, os substituintes escolhidos para o estudo dos efeitos eletrônicos e o método de seleção do funcional e do conjunto base empregados no estudo. Já para os cálculos de dinâmica molecular, são apresentados o ensemble escolhido, as dimensões da caixa de simulação e as condições de simulação, incluindo-se passo de tempo, temperatura, pressão, os parâmetros utilizados para a descrição das moléculas e os métodos de análise empregados.

No Capítulo 5, são apresentados os resultados obtidos com as diferentes estratégias de cálculo, bem como a comparação dos resultados considerando a natureza dos ligantes e dos substituintes. Para os resultados de dinâmica molecular, são comparadas diferentes metodologias de análise dos resultados, WHAM (*Weighting Histogram*s *Analysis Method*) e MBAR (*Multistate Bennet Acceptance Ratio*). Por fim, tem-se uma análise comparativa dos resultados de dinâmica molecular com os resultados obtidos utilizando a teoria do funcional de densidade.

No Capítulo 6, são apresentadas as principais conclusões do estudo e nos Apêndices A, B e C constam as tabelas e dados auxiliares utilizados no desenvolvimento dessa dissertação.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Química de coordenação de metais alcalino-terrosos

Historicamente, a química inorgânica é um dos ramos mais antigos da química. Uma de suas áreas de estudo é a química dos complexos metálicos ou compostos de coordenação, cujo início pode ser relacionado com a descoberta do azul da Prússia em 1704 por Diesbach, um fabricante de corantes para artistas. Em 1798, acidentalmente, o cloreto de hexamincobalto (III), $CoCl_3.6NH_3$, foi descoberto por Tassaert e a impossibilidade de explicar as suas propriedades com base na teoria química vigente impulsionou os estudos na química de coordenação (BASOLO; JOHNSON, 1986). A partir daí, diversos compostos de cobalto, irídio e platina foram sintetizados de modo empírico, tais como o sal de Zeise, o sal verde de Magnus e o sal de Peyrone. (CONSTABLE; HOUSECROFT, 2013)

Apesar da grande variedade de complexos descobertos, os primeiros registros de complexos de metais alcalinos e alcalino-terrosos com ligantes eletricamente neutros, denominados como “metal-amônias”, só foram realizados em 1830, por Rose, e em 1842, por Rammelsberg (POONIA, 1979). Esses metais ocupam colunas adjacentes na tabela periódica e apresentam similaridades eletrônicas nítidas, como potenciais de ionização reduzidos e elevada eletropositividade, o que torna suas ligações fortemente polares. A semelhança existente entre eles fez com que fossem classificados como elementos do bloco s. (HANUSA, 2005)

Na área de química de coordenação, um dos pesquisadores de maior destaque foi Alfred Werner. Através do estudo de compostos de coordenação nos quais amônias ou metal-aminas se coordenavam a centros metálicos, Werner propôs a existência de dois tipos de valência, denominadas como ionizáveis e não-ionizáveis. Atualmente, esses tipos de valência equivalem ao estado de oxidação e número de coordenação de um metal. Os estudos de Werner lhe concederam o prêmio Nobel de química em 1913 e revolucionaram a química de coordenação, motivando diversas pesquisas na área das “metal-amônias”. Um dos trabalhos de maior destaque foi o desenvolvido por Biltz e colaboradores (BILTZ;HANSEN, 1923). Nele tanto a estequiometria dos produtos quanto seus calores de formação e decomposição foram estudados, tendo sido empregando pela primeira vez o termo

“coordenação” para caracterizar a forma de interação do ligante neutro com o centro metálico. (BILTZ;HANSEN, 1923; CONSTABLE; HOUSECROFT, 2013)

Paralelamente, foram desenvolvidos trabalhos com alguns derivados orgânicos de metais alcalinos do tipo $ML(HL)_n$ (n=1 ou 2), sendo HL um ácido orgânico e L seu ânion correspondente, Etting foi o pioneiro deste estudo em 1840, relatando o composto Na(salicilaldeído)(salicilaldeído)$(H_2O)_{1/2}$, cuja estrutura anidra é apresentada na Figura 1. (POONIA, 1979)

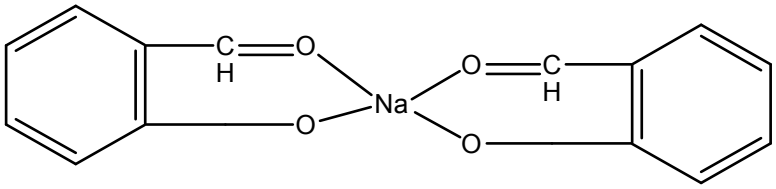


Figura 1- Representação do composto Na(salicilaldeido)$_2$.

O referido estudo levou à descoberta de compostos similares monoidratados, identificados como “sais ácidos” por Hantzch, em 1906 (HANTZSCH, 1906). Seguindo esta linha, Bennett descreveu, em 1915,o K(p-hidroxibenzoatos)-(ácido p-hidroxi-benzóico)(H_2O) (BENNETT, 1915). Os estudos de complexos de metais alcalinos continuaram em 1925 com a pesquisa de Plant sobre a coordenação de metais do bloco s com o indoxil-espirociclopentano, apresentado na Figura 2 (PLANT; SIDGWICK, 1925), e com a pesquisa de Hodgson e Batty, em 1935, onde foi relatada a espécie ML(HL’) de sais de sódio e potássio de 2-nitroso-5-metoxifenol e 3-cloro-2-nitroso-5-metoxifenol com salicilaldeído (HODGSON; BATTY, 1935).

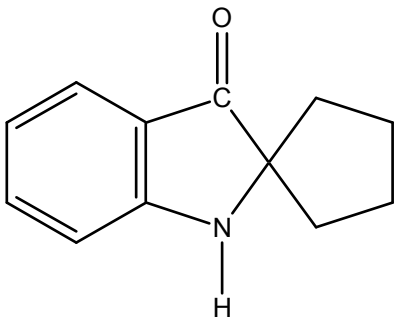


Figura 2 - Representação do composto indoxil-sepirociclopentano

Quanto ao estudo específico da química de coordenação de metais alcalino-terrosos, os primeiros relatos estão associados à avaliação da solubilidade de sais envolvendo compostos do tipo M(ânion)-(solvente)$_n$. Nessa área foram descobertos

compostos estáveis do tipo M^{z+}(ânion)$(ROH)_n$, com M^{Z+} sendo Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Li^{+}, Na^{+} ou K^{+}, e com ROH sendo metanol (MeOH), etanol(EtOH) ou um álcool de cadeia maior(BONNELL;JONES., 1926; LLOYD et al, 1928; HENSTOCK, 1934), além de M^{2+}(ânion)$(Me_2CO)_n$, com M^{2+} sendo Mg, Caou Sr (MENSCHUTKIN, 1907, BELL et al., 1930). Na literatura, encontram-se ainda outros compostos como o $CaCl_2$(β-D-manofuranose) (DALE, 1929) e complexos do tipo $M(Cl)_2(EN)_n$ com M = Ca^{2+}, Sr^{2+}, ou Ba^{2+} e EN= etilenodiamina, sendo n = 4 ou 6(ISBIN; KOBE,1945).

Até então, apesar de reconhecida a formação de complexos do tipo M^{z+} com reagentes eletricamente neutros ou como intermediários durante as reações orgânicas com sais ou hidróxidos de metais alcalinos e alcalino-terrosos, esses complexos não recebiam a devida atenção por parte da química orgânica. Poucos esforços eram realizados no desenvolvimento de melhorias nos processos de síntese destes complexos e na busca de novos ligantes orgânicos capazes de se coordenar com esses metais (POONIA, 1979). Somente em 1967, com a descoberta de Pedersen de que poliéteres macrocíclicos são capazes de se ligar de forma eficiente com cátions M^{z+}, o estudo desses complexos teve um substancial avanço. (PEDERSEN, 1967)

Além da interação com os éteres coroa, outras vertentes impulsionaram o desenvolvimento da química dos metais do bloco s. Uma delas é o aumento do uso de ligantes com impedimentos estéricos. Os elevados raios atômicos de metais como Cs^{+} e Ba^{2+} permitem que eles acomodem elevados números de coordenação o que, na presença de ligantes estericamente compactos gera produtos de solubilidade e volatibilidade limitadas devido a processos oligomerização e polimerização. Ao utilizar ligantes com grande impedimento estérico ou contendo grupos quelantes, essas limitações são eliminadas e os produtos são basicamente monômeros ou pequenos oligômeros com estequiometrias bem definidas e comportamentos reprodutíveis, de grande interesse para a síntese de materiais e para aplicações biológicas. Como exemplos, têm-se amidas do tipo $M(NR_2)_2$ (M=Mg^{2+},Ca^{2+},Sr^{2+},Ba^{2+}), que são sólidos não moleculares quando o radical R é o hidrogênio e dímeros discretos quando este radical é o $SiMe_3$. (WESTERHAUSEN, 1998)

Outro fator de destaque foi o reconhecimento de que uma visão puramente eletrostática da interação dos metais dos grupos 1 e 2 com ligantes é limitada. Nessa visão, os ligantes se ordenariam ao redor do metal de modo a maximizar o

contato íon-ligante e minimizar as interações estéricas intramoleculares, sem considerar o papel das interações do tipo "cátion-π" na formação com complexo. Essa limitação é ilustrada no estudo dialetos gasosos como MF_2 (M=Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}), MCl_2 (M=Sr^{2+}, Ba^{2+}) e BaI_2já que eles são não lineares, contrariando as predições eletrostáticas. Cálculos *ab initio* utilizando pseudopotenciais quaserelativísticos e bases polarizáveis demonstraram que fatores como a polarização do cátion pelo campo do ligante e efeitos de ocupação parcial de orbitais d, não previstos na abordagem eletrostática, podem ser a origem dessa distorção. (KAUPP; SCHLEYER, 1992)

Com o avanço das técnicas cristalográficas de caracterização estrutural, como a cristalografia de raio-X, descobriu-se que, em grande parte dos complexos, os metais não atuam apenas como íons espectadores, mas sim como íons responsáveis por modificar a estrutura e a ligação dos complexos metálicos. Essa descoberta incentivou a realização de estudos para a compreensão desse efeito. Dentre esses, um exemplo é o papel das interações do tipo "cátion-π" que atuam como pontes interaniônicas, tal como visto na reação entre o $La_2[OC_6H_3(Pr_2^i)\text{-}2,6]_6$ com $Cs[OC_6H_3(Pr_2^i)\text{-}2,6]$ em tetrahidrofurano (THF), cujo produto é o sal de césio $Cs^+[La\ (OC_6H_3(Pr_2^i)\text{-}2,6)_4]^-$, ilustrado na Figura 3. Este sal é um oligômero no qual os cátions de césio, conectados apenas por interações do tipo "cátion-π", mantêm os ânions de lantânio unidos (CLARKet al,1996). Em alguns compostos, os metais do bloco s podem atuar tanto como conectores estruturais, o que se vê nos polímeros de coordenação, quanto como agregados metálicos, como no *cluster* $[K(18\text{-crown-}6)]_3KSn_9$, ilustrado na Figura 4. (FÄSSLER; HOFFMAN, 1999)

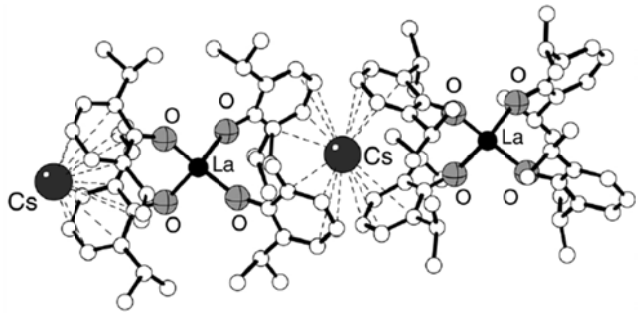


Figura 3- Estrutura da base-livre oligômerica $Cs^+[La(OC_6H_3(Pri)_2\text{-}2,6)_4]^-$, sustentada apenas por interações do tipo cátion-π.(FÄSSLER; HOFFMAN, 1999)

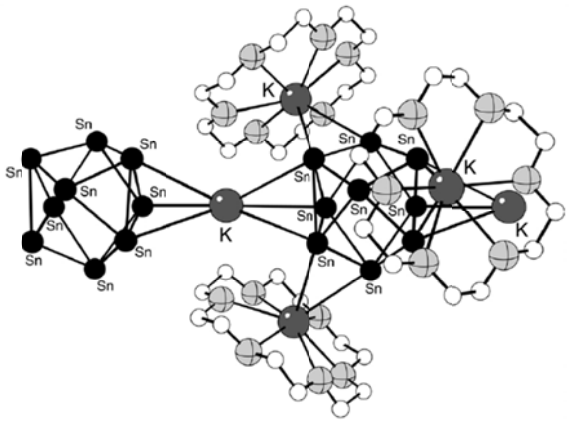


Figura 4 - Estrutura do agregado de estanho $[K(18\text{-crown-}6)]_3KSn_9$. (FÄSSLER; HOFFMAN, 1999)

Por fim, o avanço da capacidade computacional, a partir da década de 80, afetou enormemente o estudo dos complexos de metais do bloco s, permitindo a comprovação de que as ligações e estruturas são um guia para a reatividade dos compostos. Tradicionalmente, nos cálculos *ab initio* admitia-se que íons metálicos dos grupos 1 e 2 poderiam ser modelados de forma adequada como cargas pontuais em orbitais moleculares. Apesar disso, estudos demonstraram que a ausência da descrição dos elétrons de valência gerava estruturas instáveis e deficientes em elétrons (SANNIGRAHI et al.,1990; STREITWIESER et al., 1995). Atualmente, é de conhecimento que as aproximações de Hartree-Fock convencionais, especialmente quando combinadas com bases pequenas, não são adequadas para a descrição destes complexos. (HANUSA, 2005)

Nos dias atuais, métodos computacionais como a modelagem molecular, métodos semi-empíricos e métodos baseados na teoria do funcional da densidade (conhecida como DFT, do seu acrônimo em inglês) têm sido muito empregados no estudo de moléculas compostas por estruturas orgânicas e metais alcalinos ou alcalino-terrosos, sendo esse último capaz de apresentar desempenho superior ao da técnica Hartree-Fock em muitos casos. (HANUSA, 2005)

O número crescente de estudos na área de metais do bloco s se justifica pela diversidade de suas aplicações. Dentre elas estão o uso como catalisadores de reações de polimerização, atuando como iniciadores como é o caso do BuMgBr na síntese do polimetacrilato de metila (PMMA) (HATADA et al.,1985) e do $Ca(OMe)_2$ na polimerização do ácido lático (ZHONG et al.,2001). Em síntese orgânica, o $MgBr_2$ é empregado em reações catalíticas estereosseletivas do tipo Diels-Alder (BROMIDGE et al.,1998),tal como aquela exemplificada na Figura 5, em reações

radicalares assimétricas (MURAKATA et al.,1995;SIBI et al.,1995), em aminações catalíticas enantiosseletivas (EVANS;NESLON, 1997), em cianações catalíticas enantiosseletivas de aldeídos (COREY;WANG,1993), entre outras.

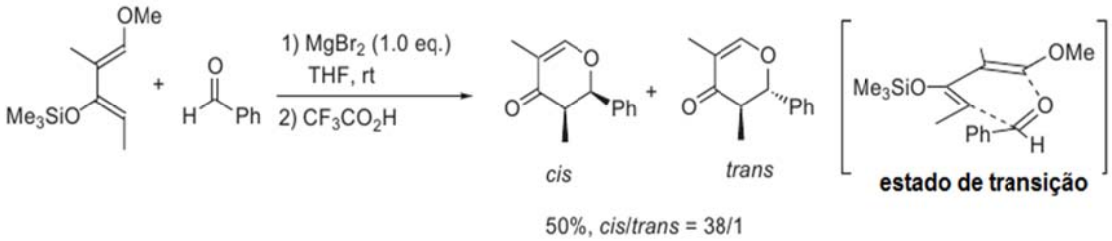


Figura 5- Reação de Diels–Alder de aldeído com dieno de Danishefsky. Fonte: BROMIDGE et al,1998

Metais do bloco s também estão envolvidos na síntese de redes cristalinas que atuam como suporte para materiais fosforosos (SILVER, 2005) e na extração de metais na hidrometalurgia (TASKER et al, 2005). Na área médica, tem-se que o isótopo $^{89}Sr^{2+}$ tem aplicações no alívio de dores no tratamento de doenças ósseas em metástase (VOLKERT;HOFFMANN,1999;SILBERSTEIN,2000), o Ca^{2+} pode ser monitorado por complexos fluorescentes e o Mg^{2+}forma complexos como a bacterioclorofila-a, eficiente em tratamentos fotodinâmicos de carcinomas mamários (HENDERSON et al.,1991), e o bis(piridina) magnésio(II)-octametiltetrabenzopor-firina que possui elevada seletividade no ataque a células de tumor em detrimento de células saudáveis. (VALLES et al.,1996)

2.2 O Estrôncio

O estrôncio foi descoberto em 1790 por Adair Crawford e William Cruickshank no villarejo escocês Strontian, de onde se origina seu nome (MURRAY, 1993).Esse metal é o 15° elemento mais abundante da terra, com quantidade equivalente a cerca de 360 partes por milhão da crosta terrestre (TUREKIAN;WEDEPOHL, 1961). Esse elemento faz parte da família dos metais alcalino-terrosos por apresentar dois elétrons em orbitais do tipo s em sua camada de valência (CHAMBERS; HOLLIDAY, 1975) e, devido à elevada reatividade, ocorre naturalmente sob a forma de substâncias compostas. Dentre suas formas minerais, ilustradas na Figura 6, estão a putnisita (composta por estrôncio, cálcio, cromo, enxofre, carbono, oxigênio e hidrogênio), celestita (sulfato de estrôncio) e estrontianita (carbonato de estrôncio)

(ELLIOT et al., 2014). Apenas estes dois últimos minérios estão presentes em quantidades apreciáveis na crosta terrestre. (OBER, 2000)

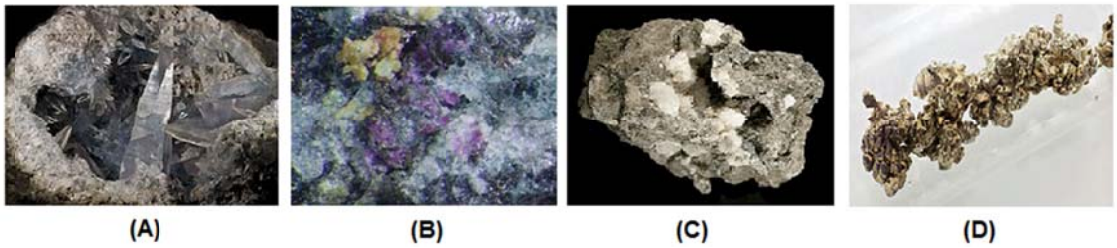


Figura 6 - Minérios de estrôncio. A- Celestita, B- Putnisita, C- Strontianita, D- Estrôncio metálico. (ELLIOTet al., 1992; MURRAY, 1993)

Em relação às aplicações desse metal tem-se que em 1967 foram descobertos materiais cerâmicos magnéticos com base em ferrita de estrôncio ($SrO.6Fe_2O_3$), caracterizados pela força coerciva e por elevada resistência térmica e elétrica, sendo utilizados em alto-falantes, brinquedos, equipamentos eletrônicos e resistores elétricos (HABERBERGER, 1971). Em 1969, o óxido de estrôncio substituiu o de bário em vidros utilizados em telas de televisores coloridos para o bloqueio de emissões de raio-X, melhora da aparência do vidro e da qualidade e brilho da imagem (WAGNER, 1986; OBER, 2000)

Além dos óxidos, tem-se que o nitrato é utilizado na pirotecnia para aplicações militares e não-militares (CONKLING, 1981), o fosfato na manufatura de lâmpadas fluorescentes, o cloreto em cremes dentais para dentes sensíveis, o titanato como substrato de semicondutores e em algumas aplicações ópticas e piezoelétricas (OBER, 2000), o cromato em tintas utilizadas para prevenção da corrosão do alumínio (ROSKILL INFORMATION SERVICES LTD, 1992) e o carbonato na remoção de impurezas durante a produção eletrolítica do zinco (BRATT;SMITH, 1963).

Apesar de restritas as aplicações do estrôncio metálico, este pode ser usado como aditivo de ligas de alumínio para melhora da capacidade de fundição e usinabilidade das peças (LIDMAN, 1984).

2.3 Complexos de estrôncio e a química computacional

Nesta seção, apresenta-se uma revisão bibliográfica sobre as principais áreas de estudo de complexos de estrôncio sob a ótica da química computacional. Para artigos envolvendo cálculos baseados na teoria do funcional da densidade, buscou-

se evidenciar os funcionais, conjuntos base e pseudopotenciais utilizados. Já para os cálculos de dinâmica, foram destacados o ensemble, o modelo utilizado para água e campo de força utilizado para a descrição das moléculas. Esses conceitos são fundamentais para o desenvolvimento dos estudos correspondentes e serão explorados com mais detalhes no Capítulo 3.

2.3.1 Estrôncio em solução aquosa

Quando um metal carregado positivamente é inserido em água, a rede de ligações de hidrogênio do solvente é modificada para acomodar a espécie iônica e um delicado balanço entre as interações cátion-água e água-água determinará a estrutura de solvatação do cátion. (BODA et al., 2012)

Diversos métodos experimentais como difração de nêutrons (NEILSON; BROADBENT, 1990), difração de raio-X (XRD) (CAMINITI et al., 1982), difração de raio-X anômala (RAMOS et al., 2000), estrutura fina de absorção de raio-X(XAFs) e estrutura fina de absorção de raio-X estendido(EXAFs)(PERSSON et al., 1995; SEWARD et al., 1999; AXE et al., 1998), foram empregados para determinar a distância Sr^{2+}-$O_{água}$, bem como o número de coordenação do Sr^{2+} em solução aquosa, tendo sido encontrados valores que variam de 2,5 6Å a 2,69 Å para a distância e de 7 a 10 para o número de coordenação. (BODA et al., 2012)

Diversos estudos teóricos, com variações na concentração dos íons, no contraíon utilizado, na temperatura e na escolha do modelo do aquocomplexo têm sido desenvolvidos para elucidar a estrutura do aquocomplexo de estrôncio. A variedade de condições estudadas promove desvios nas propriedades calculadas que podem ser condensados em uma variação de 4,7 a 10,3 para o número de coordenação e de 2,52 a 2,90 Å para a distância Sr^{2+}-$O_{água}$ (SPOHR et al.,1988; OBST; BRADACZEK, 1996; SEWARD et al., 1999; HARRIS et al., 2003; HOFER et al., 2006; LORENTZOS;CRISCENTI, 2008; TOMMASO; LEEUW, 2010;KERRIDGE et al., 2011; BODA et al., 2012; MAKKOS et al., 2015).

Um exemplo de divergência nos estudos de dinâmica molecular se dá pela comparação do trabalho desenvolvido por Larentzos e colaboradores (LORENTZOS; CRISCENTI, 2008) com o estudo apresentado por Obst e Bradaczek (OBST; BRADACZEK, 1996). No primeiro, soluções de cloretos de metais alcalino-terrosos foram estudada sutilizando dinâmica molecular, foi escolhido o ensemble NVT, o

modelo *Simple Point Charge* (SPC) para água e os parâmetros disponibilizados por Aqvist (AQVIST, 1990)para os cátions. Por resultado obteve-se um número de coordenação igual a 8,0 e uma distância de equilíbrio Sr^{2+}-$O_{água}$ igual a 2,58 Å. No segundo, foi utilizado o campo de força *Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics* (CHARMM22) e o modelo TIP3P para a água, obtendo-se um número de coordenação igual a 9,1 para a primeira camada e com primeiro máximo da função de distribuição radial localizado em 2,9Å. (LORENTZOS; CRISCENTI, 2008; OBST; BRADACZEK, 1996)

Em um estudo recente, Boda e colaboradores avaliaram o estrôncio em solução por ambas as técnicas, dinâmica molecular e cálculos quânticos, buscando uma maior uniformidade dos resultados. Em seu estudo, foi utilizada a teoria do funcional da densidade (DFT) com o funcional B3LYPe conjunto base cc-PVDZ para H e O e 3-21G para estrôncio, visando o cálculo das propriedades termodinâmicas. (BODA et al., 2012)Comparando-se os resultados de entalpia e energia de hidratação, constatou-se que os valores calculados via DFT foram superestimados em torno de 4,3-5,2%, indicando que os cálculos de DFT são capazes de gerar resultados com erros aceitáveis e com um custo computacional reduzido em relação ao método MP2 (Método de perturbação de segunda ordem de Moller-Plesset). Além disso, foram comparados os resultados empregando-se as bases LANL2DZ e 3-21G para o estrôncio, resultando em uma diferença na faixa de 0,6 a 2,33 kcal/mol para as energias de hidratação, o que valida o uso da base 3-21G como uma boa aproximação. Como resultados para os cálculos quânticos, foram obtidos 6 isômeros coordenados com 8 águas, com distâncias Sr-O variando de 2,56 Å a 2,62 Å(BODA et al, 2012).

Em relação aos métodos de dinâmica molecular, os autores utilizaram o ensemble NPT e diferentes modelos de água, como SPC, TIP3P e TIP4P-2005. Os números de coordenação foram obtidos através de integração da função de distribuição radial, g(r), tendo sido encontrados valores na faixa de 8,24 a 8,28 Å. Em relação à posição do primeiro máximo de g(r), têm-se valores entre 2,55 e 2,58 Å. Os modelos para água mostraram resultados próximos. Entretanto, o modelo TIP4P-2005 foi considerado pelo autor como o responsável pelos melhores resultados se avaliados os números de coordenação e os espectros obtidos via simulações de dinâmica molecular, comparando-os com espectros de estrutura fina obtidos por absorção de raio-X (MD-EXAFs).(BODA et al., 2012)

2.3.2 Redes cristalinas metalorgânicas (MOFs)

Os polímeros de coordenação são conhecidos há décadas, um exemplo dos primeiros estudos nesta área é o trabalho de Kinoshita e colaboradores (KINOSHITA et al., 1959), em 1959, no qual foi descrita a estrutura de um composto de cobre com adiponitrila e ânions nitrato. Entretanto, o termo *metal-organic-framework* (MOF), que caracteriza estes compostos na atualidade, surgiu na literatura apenas em 1995, nos trabalhos do grupo de Yaghi (YAGHI;LI, 1995; RAMOS et al., 2014). A possibilidade de obter polímeros de coordenação com porosidade permanente, estabilidade térmica e química e ausência de moléculas hóspedes, fez com que a área de MOFs se tornasse de grande interesse para os pesquisadores, o que possibilitou muitos avanços na compreensão e aplicação desses materiais (FARRUSSENG et al., 2009).

Os polímeros de coordenação são caracterizados pela presença de ligações coordenadas de um metal com um ligante orgânico, dentre os quais é possível citar moléculas aromáticas policarboxiladas e poliazo-heterocíclicas (imidazol, triazol, tetrazol, pirimidinas, pirazinas etc), sendo o ácido tereftálico um dos mais utilizados. Na Figura 7 é possível encontrar alguns exemplos de estrutura de ligantes orgânicos comuns. A coordenação também pode ocorrer com ligantes inorgânicos como CO_2, H_2O, Cl^-, CN^-, etc.

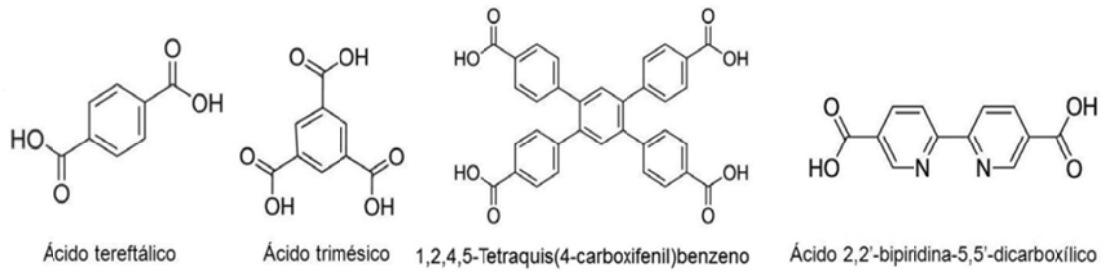


Figura 7 - Ligantes orgânicos usualmente empregados na síntese de MOF. Figura adaptada. (RAMOS et al., 2014).

As redes metalorgânicas apresentam síntese relativamente simples, sendo possível modular tanto a estrutura porosa quanto o ambiente químico do sítio ativo através da seleção dos metais e dos ligantes, o que viabiliza seu uso como peneiras moleculares, na catálise heterogênea, no armazenamento de gases (devido à elevada área superficial e ausência de volumes mortos), na purificação de gases

(retirando compostos como enxofre, aminas, fosfinas e outros), e também na separação de gases como CH_4 do gás natural e CO_2 de fontes emissoras (CZAJA, et al., 2009). Outras aplicações são o uso como sensores químicos com base em suas propriedades óticas ou magnéticas (KITAGAWA et al., 2004) e para realização de trocas iônicas (HOSKIN;HOBSON, 1990).

Em relação ao cátion Sr^{2+}, existem estudos abordando a síntese de polímeros de coordenação empregando-se tereftalatos, como o Sr(tereftalato)$(H_2O)_4$ (GROENEMAN, 1999) e o Sr(tereftalato)$(H_2O)_3$. Cálculos DFT, utilizando o funcional B3LYP e uma base 6-31G*, foram empregados para elucidar o efeito de estabilização das ligações de carboxilatos e de moléculas de água com o estrôncio cuja estrutura está ilustrada na Figura 8 (GHAZZALI, et al., 2014).

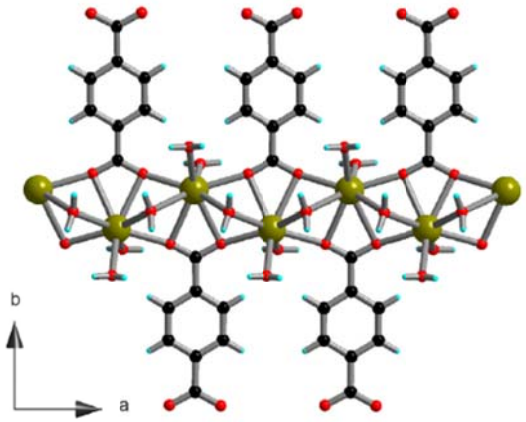


Figura 8- Cadeia unidimensional do polímero de coordenação (μ-aqua)(diaqua)(μ_3-benzeno-dicarboxilato-KO1,O2) de estrôncio (II). Sr-amarelo, C-preto, O-vermelho, H-azul. (GHAZZALI, et al., 2014)

Outro exemplo é o estudo de redes metalorgânicas com propriedades semicondutoras desenvolvido por Usman e colaboradores (USMAN et al., 2015). Devido à importância do estrôncio e de seus compósitos na síntese de materiais semicondutores eficientes (EKUMA et al., 2012; COLE et al., 2013), a estrutura $[Sr(Hbtc)(H_2O)]_n$foi avaliada, sendo considerada a primeira rede metalorgânica com potencial semicondutor para aplicações óptico-eletrônicas. Usando DFT, a aproximação do gradiente generalizado (GGA) e o funcional PBE-PAW, foram calculadas a densidade de estados ea diferença de energia entre a máxima banda de valência e a mínima banda de condução. Para essa diferença, encontrou-se um valor de 2.3 eV, comparável ao de materiais semicondutores clássicos como CdSe,

CdTe, ZnTe, e GaP, o que demonstra o potencial semicondutor desse composto (USMAN et al., 2015; EKUMA et al., 2012; COLE et al., 2013).

2.3.3 Éteres macrocíclicos

Desde sua descoberta em 1967 por Pederson, os éteres macrocíclicos, também conhecidos como éteres coroa, cuja estrutura consiste em um macrociclo constituído por vários grupos éter, têm sido alvo de interesse de estudos teóricos e experimentais. Uma das principais características que motivaram o estudo desses compostos é a capacidade de gerar complexos estáveis com diferentes cátions metálicos, nos quais a seletividade da ligação depende do tamanho do anel do macrociclo, do heteroátomo e dos substituintes presentes na estrutura do éter (BODA et al., 2011).

Devido à capacidade de complexação e de reconhecimento de propriedades moleculares, os éteres coroa têm sido empregados como sensores (SANNICOLO et al., 1998), em catálise com transferência de fase (MATHIAS, 1981), na extração de metais (TRAN; ZHANG, 1990), na cromatografia (KUWAHARA et al., 2005; CHEN et al., 2003), como formadores de membrana (MUNOZ et al., 1993), como receptores biométricos (MAZIK et al., 2006) e como canais iônicos (CAZACU et al., 2006).(BODA et al., 2011)

A química computacional tem sido uma poderosa ferramenta para fazer previsões de estrutura e do comportamento de partição do ligante extrator, além de elucidar mecanismos de reação. Um exemplo é o estudo dos fatores que influenciam a seletividade e eficiência de ligantes que são importantes no pré-tratamento de rejeitos nucleares e químicos, contendo radionuclídeos como Cs^{+}, Sr^{2+} e outros metais transurânicos.(BODA et al., 2011) Boda e colaboradores(BODA et al., 2011) utilizaram a abordagem DFT, com o funcional B3LYP, conjunto base cc-PVDZ para H e O, e conjunto base 3-21G para metais, para o cálculo da energia interna de diversos éteres coroa e íons de Cs^{+} e Sr^{2+} isolados e também do complexo metal-éter para o cálculo da energia de ligação $\left(\Delta U = E^{+}_{M-éter} - \left(E^{+}_{M} + E_{éter}\right)\right)$, entalpia, energia livre, energia dos orbitais HOMO-LUMO (*Highest Occupied Molecular Orbital-Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) e tamanho da cavidade, fornecendo informações sobre quais estruturas são as mais reativas e quais são as mais

estáveis. Algumas dessas estruturas estão ilustradas na Figura 9(BODA et al., 2011).

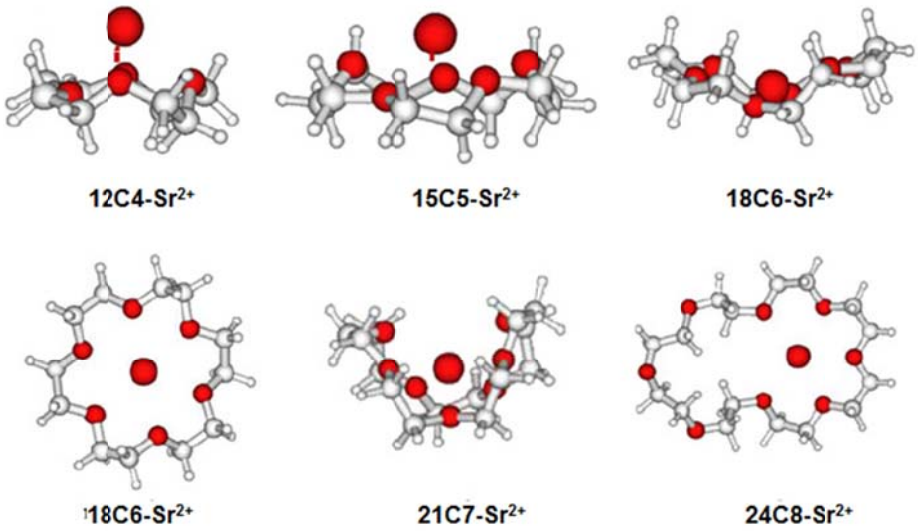


Figura 9 – Exemplos da estruturas metal-éter otimizadas por Boda e colaboradores.(BODA et al., 2011)

Estudo semelhante foi desenvolvido por Hadisaputra e colaboradores (HADISAPUTRA et al., 2014) visando compreender o efeito da eletrodoação dos substituintes na seletividade do dibenzo-18-coroa-6 (DB18C6) para cátions Cs^{+} e Sr^{2+}, utilizando o funcional B3LYP, o conjunto base DZP para os átomos do éter e o pseudopotencial SDD para os cátions. Como resultado, notou-se que a intensidade da transferência de carga e a energia do orbital HOMO apresentam boa correlação com a energia de substituição, como pode ser observado na Figura 10, indicando que essas propriedades exercem um importante papel na interação entre o metal e o complexo, consequentemente, na sua estabilidade (HADISAPUTRA et al., 2014).

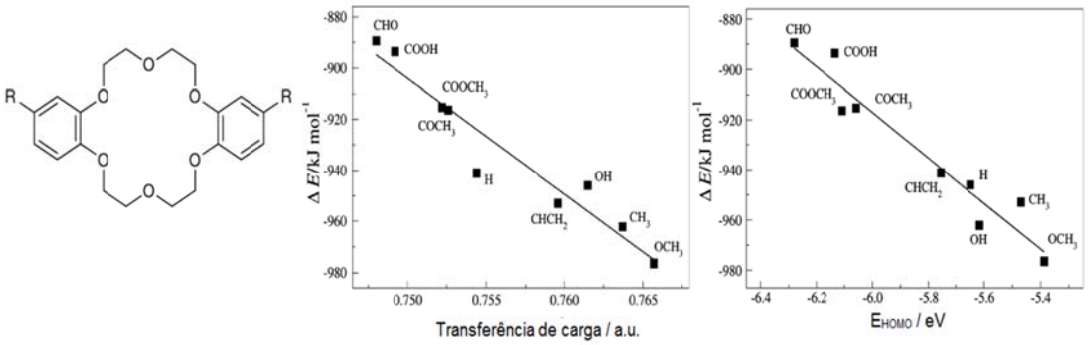


Figura 10 - Resultados da correlação entre a energia de substituição e a transferência de carga e a energia do orbital HOMO para os diferentes substituintes utilizados no estudo de Hadisaputra e colaboradores. (HADISAPUTRA et al., 2014)

Há ainda estudos que empregam a abordagem DFT, utilizando o funcional B3LYP com pseudopotencial LANL2DZ para elucidação de características estruturais do complexo formado entre Sr^{2+} e nonactina (MAKRLÍK, 2013). Outro exemplo é o uso do funcional BP86, do conjunto base 6-311G(d,p) e do potencial ECPS para o Sr^{2+}, para descrever estruturas de complexos de azidas dos metais com éteres coroa, Sr(15-coroa-5)$(N_3)_2(H_2O)$ (BROWN et al., 2008).Tem-se ainda o uso do funcional B3LYP com conjunto base 6-31G(d,p) e do pseudopotencial LANL2DZ para Sr^{2+},com o intuito de avaliar a extração do estrôncio a partir de uma solução de picrato de estrôncio, pelos ligantes ciclosporina-A e beauvericina dissolvidos em nitrobenzeno (MAKRLÍK et al., 2015, MAKRLÍK et al., 2013).

Além das pesquisas baseadas na teoria do funcional da densidade também são encontrados estudos de dinâmica molecular. Um exemplo é a avaliação da extração do Sr^{2+} empregando-se o éter-coroa 18C6 em soluções de líquidos iônicos formados pelo ânion PF_6^- e pelo cátion 1-butil-3-metilimidazol (C_4mim^+) na ausência e presença de água. A simulação empregou o *software* AMBER 7.0.Os parâmetros para o nitrato de estrôncio foram obtidos a partir de suas energias livres de hidratação. Para o PF_6^-, utilizaram-se parâmetros do campo de força OPLS, para C_4mim^+ parâmetros desenvolvidos por Stassen e colaboradores (STASSEN et al., 2002)e para água foi usado o modelo TIP3P. (VAYSSIÈRE et al., 2004)

Uma vez definidos os parâmetros utilizados por Vayssière e colaboradores (VAYSSIÈRE et al., 2004), têm-se que as simulações desenvolvidas envolveram complexos do metal com o éter coroa sem a presença de contraíons, com contraíons dissociados e com contraíons associados no líquido iônico e também na interface entre duas caixas, uma de água e uma de líquido iônico. Como resultado, verificou-se que a umidade influencia a solvatação dos íons livres e melhora a miscibilidade das fases, o que está associado à melhora da extração (VAISSIÈRE et al., 2004).

Um estudo semelhante, utilizando a mesma abordagem e mesmos parâmetros, foi desenvolvido por Wipff e Chaumont (WIPFF; CHAUMONT, 2010), que incluíram o modelo SPC/E para a água e o cátion 1-octil-3-metilimidazol (C_8mim^+) para comparação com o C_4mim^+. Nesse estudo foram considerados os complexos $[Sr\subset 18C_6]^{2+}$e $[Sr\subset 18C_6, (NO_3)_2]$, com os nitratos dissociados ou coordenados ao estrôncio, o que permitiu verificar que na maior parte dos casos o

complexo neutro é o mais estável na fase orgânica. Além disso, observou-se que os cátions possuem mecanismos de extração distintos e que diferenças significativas existem na distribuição dos complexos metal-éter entre a fase aquosa e os líquidos iônicos, se comparada com aquela observada para solventes orgânicos tradicionais como o clorofórmio (WIPFF; CHAUMONT, 2010).

2.3.4 Incrustações e a indústria de petróleo

Antes de um poço ser perfurado, fluidos como gás, óleo e água se encontram em equilíbrio com suas vizinhanças no interior da rocha reservatório. Quando o poço começa a produzir, esse equilíbrio é perturbado e podem ocorrer deposições ao longo do trajeto percorrido pelos fluidos. As deposições mais comuns podem ser classificadas como orgânicas, sendo compostas por parafinas, hidratos, asfaltenos e naftenatos, ou como inorgânicas, denominadas de incrustações (FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; FERREIRA, 2011).

Os três principais fatores que levam à formação de incrustações em campos de exploração de petróleo, sejam eles *onshore* ou *offshore*, são (1) o decréscimo de pressão ou aumento de temperatura, por resultarem em um decréscimo na solubilidade dos sais, (2) a mistura de duas salmouras incompatíveis, como a água de formação rica em cátions e a água do mar rica em sulfato e, por fim, (3) a evaporação das salmouras, que promove uma concentração dos sais acima do limite de solubilidade e leva àsua precipitação (MACKAY, 2005; JORDAN; MACKAY, 2005).

A mistura de águas incompatíveis, ilustrado na Figura 11, é o mais importante dentre os fatores citados e pode ocorrer tanto nas etapas de completação e perfuração de poços quanto nas operações de recuperação secundária. Essas operações são especialmente comuns na indústria de petróleo e gás e consistem na injeção de água na rocha de formação do reservatório para garantir uma pressão adequada à produção de óleo (FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; FERREIRA, 2011).

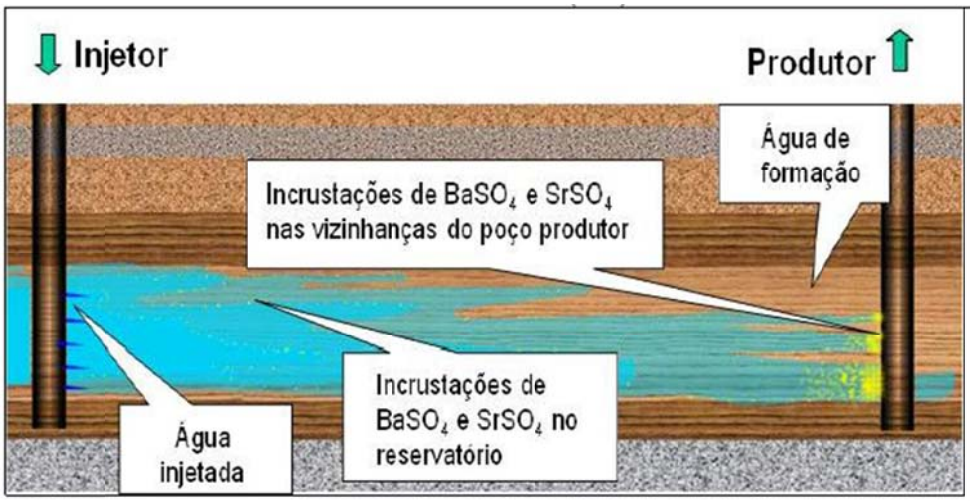


Figura 11 - Representação da formação de incrustações em operações de recuperação secundária de petróleo por meio de injeção de água do mar. (ALMEIDA NETO, 2012 *apud* BEDRIKOVETSKY, 2008)

Uma vez estabelecidas as condições que favorecem a formação das incrustações, essas poderão ser formadas através de processos de nucleação homogênea ou heterogênea. Na nucleação homogênea (Figura 12), a supersaturação permite a aproximação de íons formadores de incrustação, bem como a colisão randômica destes íons em movimento, gerando pares iônicos que formam um *cluster* que crescerá continuamente através da adsorção de íons nas imperfeições das superfícies cristalinas. (FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; KLEIN, DUTROW, 2012)

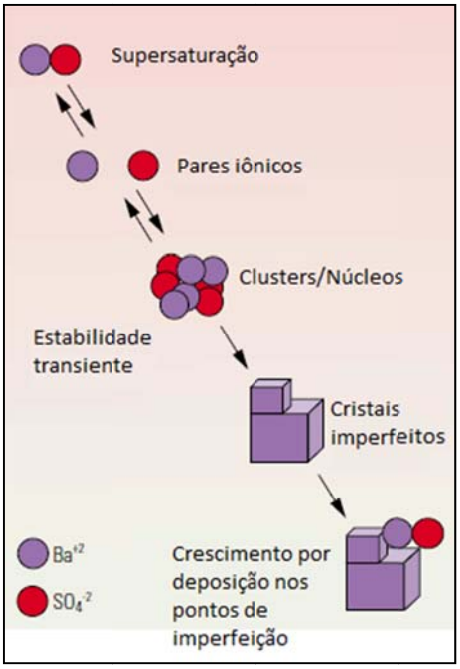


Figura 12 - Esquema ilustrativo do processo de nucleação homogênea. (adaptado) (CRABTREE, 1999)

Os cristais também podem ser formados através de processos de nucleação heterogênea (Figura 13) onde um material isomórfico é usado como um substrato para o crescimento do precipitado formador de incrustação. Dentre os materiais isomórficos que atuam como sítios de formação dos depósitos estão superfícies rugosas de dutos, incrustações pré-existentes, produtos de corrosão, pontos de falha em linhas de produção, juntas e conexões em tubulações e oleodutos e até mesmo bolhas de ar em superfícies de trocadores de calor, (FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; GILL, 1996; KLEIN, DUTROW, 2012)

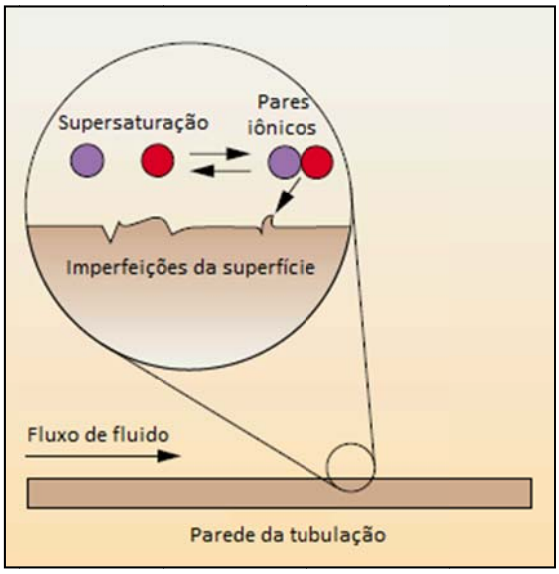


Figura 13 - Esquema ilustrativo do processo de nucleação heterogênea (adaptada) (CRABTREE, 1999)

Apesar da descrição simplificada apresentada para o processo de formação dos cristais, para um soluto não ionizado cristalizando em uma solução aquosa, diversos outros fenômenos podem se manifestar. Dentre estes podem ser citados a difusão bulk dos íons solvatados através de camadas limite de difusão, estabelecimento de camadas de adsorção, difusão/absorção de íons solvatados na superfície de outros íons, solvatados ou não, parcial ou total dessolvatação dos íons e difusão de água livre pela camada de adsorção ou pela camada limite. Deste modo, apesar do grande estudo desenvolvido na área, nenhum conceito ou teoria pode ser empregado individualmente para explicar por completo as diferentes observações experimentais relacionadas ao crescimento dos cristais. (GILL, 1996; KLEIN, DUTROW, 2012)

Dentre os principais tipos de incrustação estão os sulfatos de metais alcalino-terrosos como cálcio, bário e estrôncio, carbonato de cálcio, e complexos de sais de ferro como sulfetos e carbonatos. Em relação aos sulfatos, tem-se que o sulfato de cálcio apresenta impactos maiores do que o sulfato de bário e estrôncio, devido a sua elevada concentração. Entretanto, a solubilidade reduzida dos sulfatos de bário e estrôncio faz com que estes mereçam atenção em relação à prevenção da deposição, devido à maior dificuldade de solubilização após a precipitação. Dados de solubilidade podem ser vistos na Tabela 1 (CSM, 2014; FRENIER; ZIAUDDIN, 2008).

Tabela 1- Solubilidade de sais de sulfato a 25ºC.(GARCIA, 2010)

Incrustação	Solubilidade (mg/L)
$BaSO_4$	2.3
$SrSO_4$	114
$CaSO_4$	2000

Sob o ponto de vista operacional, as incrustações só se tornam um problema de garantia de escoamento quando bloqueiam o caminho de fluxos críticos, em qualquer local entre o reservatório e os pontos de comercialização do petróleo. Uma vez ocorrido o bloqueio, têm-se prejuízos de transferência de calor, corrosão, segurança, além de danos a equipamentos e outros problemas operacionais. Exemplos de depósitos inorgânicos em tubulações podem ser vistos na Figura 14(FRENIER; ZIAUDDIN, 2008).

Figura 14 - Ilustrações de incrustações inorgânicas: Incrustações em tubulações (A e C), incrustações em válvulas de controle de fluxo (B). (SCALE-X, 2015; STATOIL, 2015)

Conhecidos esses impactos, diversos estudos têm sido desenvolvidos em busca de técnicas de remoção e prevenção da formação das incrustações. Entretanto, devido ao alto custo associado à parada da produção e à execução das técnicas de remoção, a manutenção da produtividade do poço pela prevenção da

formação destes depósitos tem sido encarada como a melhor forma de produzir hidrocarbonetos e evitar o abandono prematuro de poços. Essa prevenção pode ser realizada através de procedimentos de engenharia e planejamento que evitem as condições que favorecem os depósitos, da correta escolha dos fluidos, de tratamentos de superfície, de métodos simples de diluição para redução da saturação, e do uso de inibidores (CRABTREE, 1999; FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; KAN; TOMSON, 2010).

Atualmente, existe uma grande variedade de moléculas que se mostram eficientes para a inibição da formação de incrustações. Esses compostos pertencem, predominantemente, às classes químicas dos fosfonatos (PH), fosfatos, ésteres organofosfatos, aminofosfatos e uma maior variedade de polímeros. Dentre estes polímeros é possível citar o ácido fosfino-policarboxilato (PPCA);os polisulfonatos (como ácido polivinil sulfônico (PVS)),o ácido poliacrílico (PAA), os poliacrilatos (PA), os polimetilacrilatos (PMA), os polímeros de ácido malêico-estireno e o ácido 2-acriloamido-2-metilpropano sulfônico (AMPS) A estrutura de alguns destes compostos está ilustrada na Figura 15. (COWAN; WEINTRITT, 1976; VILORIA et al., 2010).

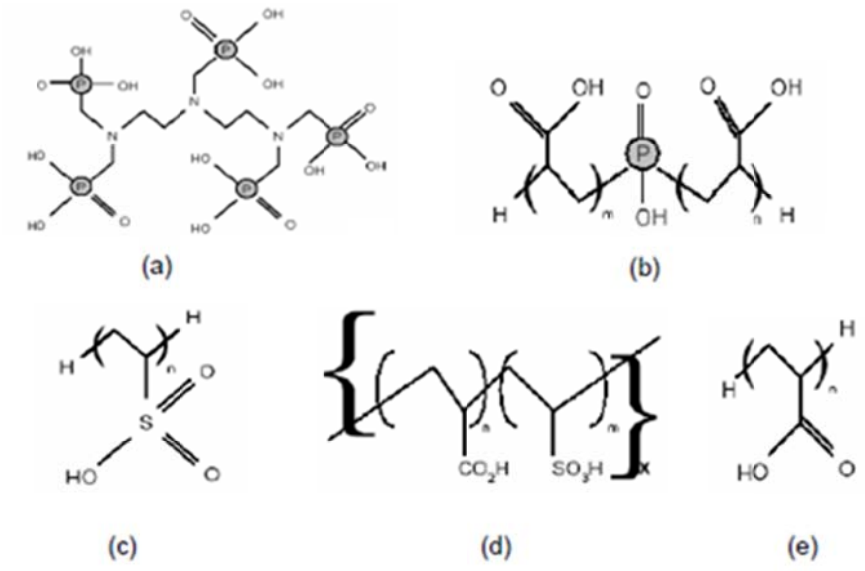


Figura 15- Estrutura de inibidores de incrustação: (a) ácido dietilenotriaminpenta (metilenofosfônico), (b) ácido fosfinopolicarboxílico, (c) ácido polivinilsulfônico, (d) copolímero de ácido poliacrílico sulfonatado e (e) ácido poliacrílico. (ROCHA,2002)

Recentemente, o uso de polímeros derivados ou produzidos a partir de produtos naturais tem sido proposto visando menor toxicidade e maior

biodegradabilidade. Dentre esses é possível citar taninos, enantiômeros da vitamina C, ácido eritróbico, iminodissuccinato de sódio (derivado do ácido maléico), ácidos aminocarboxílicos biodegradáveis (ex.: ácido hidroxietilenoiminodiacético dissódico), polímeros naturais, poliaminoácidos (ex.: poligluconatos e poliaspartato de sódio), alginatos e extratos de materiais naturais (FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; ANTONY et al., 2011; FINK, 2013).

Uma forma de identificar novas moléculas com potencial para a atuação como inibidores de incrustação, ou melhorar as já existentes, é através da modificação estrutural de compostos via adição de funcionalidades, sendo a química computacional uma grande aliada nessa busca. Outra possibilidade é a exploração do efeito sinérgico de misturas de inibidores já existentes, sendo esse um fenômeno químico em que o efeito de dois componentes ativos em uma mistura é superior à soma dos efeitos individuais dos componentes (GILL, 1996; FRENIER; ZIAUDDIN, 2008; ANTONY, 2011).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Com o desenvolvimento da física experimental, no início do século XX, começaram a ser realizados experimentos que revelavam fenômenos em escala microscópica como o estudo das radiações emitidas pelo “corpo negro”, do efeito fotoelétrico e dos padrões de interferência após a passagem de elétrons por grades de difração. Os resultados desses estudos não podiam ser previstos com base nos conceitos da mecânica clássica o que revelou que as leis que governam sistemas macroscópicos e atomísticos são distintas. (YOUNG, 2001; CRAMER, 2003; TUCKERMAN, 2010).

Na tentativa de compreender esses experimentos foram desenvolvidos os primeiros conceitos da mecânica quântica, como a ideia da quantização da energia, que foram capazes de fornecer uma correta descrição matemática do comportamento dos elétrons e de prever propriedades de átomos e moléculas individuais (YOUNG, 2001; CRAMER, 2003; TUCKERMAN, 2010).

De acordo com Young (YOUNG, 2001), a química teórica pode ser definida como uma descrição matemática da química. Quando essa descrição é suficientemente desenvolvida para ser implementada computacionalmente, tem-se a química computacional. Atualmente, apesar de muitos fatores não poderem ser computados de forma exata, eles podem ser descritos de forma qualitativa ou aproximada através de modelos computacionais.

Em relação às aplicações da química computacional, tem-se como objetivo a possibilidade da modelar um sistema antes de sua síntese em laboratório, de modo a avaliar se suas propriedades vão ao encontro das desejadas, o que pode resultar em economia de trabalho e na redução do consumo de matérias primas e da geração de resíduos (YOUNG, 2001).

3.1 Equação de Schrödinger

Visando a correta descrição de sistemas microscópicos, a mecânica quântica postulou a existência de uma função que depende do tempo e das coordenadas das partículas denominada como função de onda e simbolizada por $\Psi(x,t)$. A função $\Psi(x,t)$ contém toda informação que pode ser obtida sobre o sistema por ela

descrito, sendo os elétrons tratados como uma onda (LEVINE, 1991; TUCKERMAN, 2010).

Retomando a classificação da função de onda como uma amplitude de probabilidade, Max Born postulou que, apesar de não ser possível a determinação exata da configuração de um sistema em um dado instante, a probabilidade de ocorrência desse evento pode ser obtida através do quadrado da função de onda. Sendo assim, a probabilidade de se encontrar uma partícula em um dado intervalo de x a $x+dx$, em um instante de tempo t, é dada pela equação (LEVINE, 1991; TUCKERMAN, 2010)

$$P(x,t)dx = \left|\Psi(x,t)\right|^2 dx \,. \tag{1}$$

Para que uma função possa ser aceita como uma função de onda, ela deve atender alguns critérios, tais como ser quadraticamente integrável, contínua, antissimétrica em relação à troca de elétrons e que a integral do seu quadrado em todo o espaço seja igual a 1já que a soma das probabilidades de se encontrar um elétron é unitária. A obtenção dessa função pode ser feita através da resolução de uma equação de onda particular denominada equação de Schrödinger, cuja notação matemática é

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t}\Psi(\vec{r},t) = \hat{H}\Psi(\vec{r},t) = E\Psi(\vec{r},t) \tag{1}$$

sendo $\hat{H}$ o operador Hamiltoniano, $\Psi(\vec{r},t)$ a função de onda dependente do tempo, i a unidade imaginária, $\hbar$ a constante de Planck reduzida, $h/2\pi$, E a energia do sistema e $\frac{\partial}{\partial t}$ a derivada parcial em relação ao tempo. Nessa equação a função de onda e a energia do sistema são, respectivamente, uma autofunção e um autovalor do operador Hamiltoniano (YOUNG, 2001; CRAMER, 2003).

Nos cálculos de química computacional, as interações dependentes do tempo para átomos e moléculas são eliminadas, o que leva a equação de Schrödinger independente do tempo e não relativística, ou seja, válida apenas quando as partículas apresentam velocidades distantes da velocidade da luz. Nesse contexto,

para um sistema composto por núcleos e elétrons, o Hamiltoniano pode ser representado, em unidades atômicas, pela expressão

$$.\hat{H} = -\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{M}\frac{\nabla_A^2}{2M_A} - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M}\frac{Z_A}{\vec{r}_{iA}} + \sum_{i=1}^{N}\sum_{j>i}^{N}\frac{1}{\vec{r}_{ij}} + \sum_{A=1}^{M}\sum_{B>A}^{M}\frac{Z_A Z_B}{\vec{R}_{AB}} \quad (2)$$

sendo $\vec{R}_{AB}$ distância entre dois núcleos, $\vec{r}_{ij}$ a distância entre dois elétrons, $\vec{r}_{iA}$ a distância entre um núcleo e um elétron, N o número de elétrons e M o número de núcleos que compõem o sistema. Nessa expressão, M_A equivale à razão entre a massa do núcleo A e a massa do elétron i, Z_A é o número atômico do núcleo A e ∇^2 é o operador Laplaciano que, em coordenadas cartesianas, equivale a (SZABO; OSTILUND, 1996)

$$.\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (3)$$

Os termos do operador Hamiltoniano descrevem às diferentes formas de energia presentes. O primeiro e o segundo termos se referem à energia cinética dos elétrons (T_e) e dos núcleos (T_N), respectivamente. O terceiro termo, por sua vez, expressa a energia de atração elétron-núcleo (V_{Ne}), enquanto o quarto equivale à energia de repulsão elétron-elétron (V_{ee}) e o quinto à energia de repulsão núcleo-núcleo (V_{NN}) (SZABO; OSTLUND, 1996).

Sendo a resolução da equação de Schrödinger exata apenas para o átomo de hidrogênio, diversas simplificações foram propostas para viabilizar sua aplicação no estudo de moléculas complexas. As aproximações mais usuais como as de Born-Oppenheimer e a de Hartree-Fock serão discutidas brevemente nas Seções3.1.1e 3.1.2. Além dessas aproximações, diversas abordagens teóricas foram desenvolvidas para encontrar a solução dessa equação, sendo elas os métodos de estrutura eletrônica. As três principais classes desses métodos são os métodos semiempíricos, os métodos *ab initio* e os métodos DFT (YOUNG, 2001).

De acordo com Young (YOUNG, 2001), os métodos *ab initio* são caracterizados por seguir com rigor os princípios teóricos, usando equações de Hartree-Fock completas sem negligenciar quaisquer integrais ou termos do

Hamiltoniano. Nesse método apenas aproximações matemáticas simples, como a aproximação de soluções de equações diferenciais, e constantes físicas são utilizadas o que permite a obtenção de resultados de alta precisão com o ônus de um elevado custo computacional que limita sua aplicação (LEACH, 1996; YOUNG, 2001).

Os métodos semiempíricos, por sua vez, utilizam parâmetros experimentais para substituir algumas integrais ou termos do Hamiltoniano, o que simplifica os cálculos a serem realizados reduzindo o custo computacional. Esses parâmetros são determinados visando à reprodução de dados de geometria ou energia de sistemas, sendo assim, quando utilizados para moléculas semelhantes aquelas para as quais os parâmetros foram obtidos os resultados podem ser bons, caso contrário, os resultados poderão apresentar erros significativos (LEACH, 1996; YOUNG, 2001).

Uma alternativa às duas abordagens anteriores é o método DFT, baseado na teoria do funcional da densidade. Essa teoria propõe que a energia de uma molécula pode ser obtida a partir de sua densidade eletrônica ao invés de sua função de onda. Entre suas vantagens estão a possibilidade de obter resultados de alta qualidade com um custo computacional moderado. Mais detalhes desse método serão apresentados na seção 3.1.3 (YOUNG, 2001).

3.1.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

A presença de termos atrativos e repulsivos no operador Hamiltoniano, apresentado na Equação (3), faz com que nenhuma partícula se movimente de forma independente e esse movimento correlacionado é um dos fatores que contribui para o aumento da complexidade dos cálculos envolvendo funções de onda. A dissociação do movimento dos núcleos e elétrons, empregando a aproximação de Bohr-Oppenheimer é uma forma de superar essa limitação. Os erros introduzidos por essa aproximação são pequenos para a descrição de moléculas no estado fundamental e se tornam maiores para a descrição de estados excitados, entretanto, se comparados aos erros introduzidos pelas aproximações utilizadas no tratamento da equação de Schrödinger eletrônica para sistemas multieletrônicos, esses erros se tornam insignificantes. Considerando as vantagens da aproximação e seus pequenos erros, torna-se compreensível o seu amplo uso no tratamento da Equação de Schrödinger. (LEVINE, 1991; CRAMER, 2003)

De modo qualitativo pode-se dizer que essa aproximação se baseia no fato de que o núcleo, em sistemas moleculares, se movimenta mais lentamente do que os elétrons devido à grande diferença de massa existente entre estas partículas. A diferença de velocidade observada faz com que a energia cinética nuclear (T_N) possa ser desprezada frente à energia cinética dos elétrons (T_e) e que a energia potencial núcleo-núcleo (V_{NN}) possa ser considerada constante para uma dada configuração nuclear, de modo que o Hamiltoniano pode ser reescrito como um Hamiltoniano eletrônico (SZABO; OSTLUND, 1996; CRAMER, 2003).

$$.\hat{H} = -\sum_{i=1}^{N}\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{N}\sum_{A=1}^{M}\frac{Z_A}{\vec{r}_{iA}} + \sum_{i=1}^{N}\sum_{j>i}^{N}\frac{1}{\vec{r}_{ij}} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \tag{4}$$

Como a presença de constantes em um operador não interfere na obtenção da autofunção, o uso da aproximação de Born-Oppenheimer permite que a equação de Schrödinger seja reescrita, sendo então denominada como equação de Schrödinger eletrônica, (SZABO; OSTLUND, 1996)

$$.\left(\hat{H}_{el} + V_{NN}\right)\Psi_{el}(\vec{r},\vec{R}) = E_{el}\Psi_{el}(\vec{r},\vec{R}) . \tag{5}$$

Essa equação depende explicitamente das coordenadas dos elétrons, $\vec{r}$, e parametricamente das coordenadas nucleares, $\vec{R}$, de modo que para cada configuração nuclear será obtido um valor de energia eletrônica, E_{el}, e uma função de onda eletrônica, $\Psi_{el}(\vec{r})$. Os diferentes valores de energia eletrônica obtidos para todas as configurações nucleares possíveis formam a superfície de energia potencial de um sistema. (SZABO; OSTLUND, 1996; CRAMER, 2003)

Uma vez calculada a energia eletrônica do sistema pela resolução da Equação (5), a energia total poderá ser calculada somando-se à energia eletrônica o termo referente à energia de repulsão entre os núcleos, sendo esse cálculo dado pela expressão (SZABO; OSTLUND, 1996; CRAMER, 2003)

$$E_{total} = E_{el} + \sum_{A=1}^{M}\sum_{B>A}^{M}\frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} . \tag{6}$$

.

3.1.2 Aproximação de Hartree-Fock

A primeira hipótese da aproximação de Hartree-Fock é o uso do campo central que considera um efeito repulsivo médio dos demais elétrons do sistema em relação a um dos elétrons, em substituição ao efeito repulsivo explícito, representado pelo termo $\hat{V}_{ee}$ na Equação (4). Além dessa hipótese, a aproximação de Hartree-Fock inclui a descrição da função de onda de um sistema multieletrônico através de uma combinação de funções monoeletrônicas mais simples. (LEVINE, 1991; YOUNG, 2001)

Uma das primeiras propostas de simplificação dessa natureza foi feita por Hartree. Considerando que a função de onda mais adequada para um elétron era um orbital de spin, Hartree supôs que uma função de onda adequada para um conjunto de elétrons seria obtida pelo produto de N orbitais de spin, sendo N o número de elétrons do sistema, o que pode ser representado pela equação (LEVINE, 1991; YOUNG, 2001)

$$\Psi_R(\vec{r}) = \prod_i \phi_i(\vec{r}_i)\,. \tag{7}$$

Em relação aos orbitais de spin tem-se que Roothan, em 1951, propôs a representação dos orbitais como uma combinação linear de um conjunto completo de funções denominadas funções de base que serão detalhadas na seção 3.1.4. Dentre os conjuntos usualmente utilizados é possível citar os orbitais de Slater (STO) e de orbitais gaussianos (GTO). (LEVINE, 1991; YOUNG, 2001)

A função de onda obtida a partir do produto de Hartree apresenta duas limitações importantes, sendo essas a não garantia da indistinguibilidade dos elétrons e a ausência de antissimetria em relação à troca de coordenadas dos elétrons. Uma forma de satisfazer esses requerimentos da mecânica quântica é a combinação dos orbitais em um determinante denominado determinante de Slater, como visto na equação

$$. \Psi\ (\vec{r}_1,...,\vec{r}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \cdots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \cdots & \phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \cdots & \phi_N(N) \end{vmatrix} . \tag{8}$$

sendo N o número de elétrons do sistema (LEVINE, 1991; YOUNG, 2001).

Uma vez conhecida sua forma, tem-se que a função de onda de um sistema poderá ser obtida através de um processo iterativo. Nesse processo um conjunto de funções arbitrário é usado para o cálculo da energia, em seguida, são obtidos novos parâmetros que geram um novo conjunto de funções para o cálculo de energia. Esse processo se repete até que a energia e os parâmetros se tornem constantes, respeitando o princípio do método variacional, que diz que a função de onda que melhor descreve um sistema é aquela que tem o menor valor de energia. Note que a energia calculada será sempre maior do que a energia exata devido às aproximações utilizadas no cálculo, sendo seu valor mínimo obtido quando se atinge o limite de Hartree-Fock (LEACH, 1996; YOUNG, 2001).

Uma forma de compensar a perda de acurácia do resultado devido à aproximação considerada para a correlação entre os elétrons é o uso de métodos como a teoria da perturbação de Moller-Plesset. (YOUNG, 2001)

3.1.3 Teoria do funcional de densidade

A função de onda convencional, apresentada nas seções anteriores, possui três coordenadas de espaço e uma de spin para cada elétron do sistema o que gera um elevado número de integrais a serem resolvidas na busca pela solução da equação de Schrödinger de sistemas polieletrônicos. A alta complexidade de resolução dessa equação motivou a busca por funções alternativas que envolvessem um menor número de coordenadas e ainda assim fossem capazes de fornecer as mesmas informações obtidas a partir da função de onda convencional. Nessa busca identificou-se que a densidade eletrônica era uma forte candidata por estar relacionada apenas com o número de partículas e suas coordenadas, termos que constituem o Hamiltoniano de um sistema. (LEACH, 1996; YOUNG, 2001; CRAMER, 2003)

A comprovação da possibilidade de utilizar a densidade eletrônica para o cálculo da energia e outras propriedades do sistema deu origem à teoria do funcional da densidade. Essa teoria ganhou espaço na química computacional, principalmente a partir da década de 80, por apresentar bons resultados com um menor custo computacional. (LEACH, 1996; YOUNG, 2001; CRAMER, 2003)

Em relação ao desenvolvimento da teoria do funcional da densidade pode-se dizer que a primeira proposta do uso da densidade eletrônica para a obtenção da energia de sistemas foi realizada por Thomas e Fermi (THOMAS, 1926; FERMI, 1928) na década de 1920. Nessa proposta, a integral da densidade eletrônica no volume equivale ao número de elétrons e um funcional de energia é minimizado através da variação da densidade eletrônica, mantendo-se o número de elétrons fixos. Apesar de inovador, este modelo apresentava limitações por desconsiderar os termos energéticos associados à interação de troca e correlação e por determinar a energia cinética do sistema de forma aproximada, sendo os resultados pouco precisos. (CRAMER, 2003)

A consolidação do uso da densidade eletrônica para o estudo de estruturas eletrônicas ocorreu apenas em 1964 quando Pierre Hohenberg e Walter Kohn (HOHENBERG; KOHN, 1964) demonstraram que para um sistema em estado de equilíbrio não degenerado, o cálculo da energia e das propriedades eletrônicas era função apenas da densidade eletrônica, ou seja, a energia poderia ser definida como um funcional da densidade eletrônica. Para essa demonstração foram utilizados dois teoremas que serão detalhados a seguir. (LEVINE, 1991; LEACH, 1996)

O primeiro teorema de Hohenberg e Kohn utiliza a estratégia da redução ao absurdo para provar que a densidade eletrônica de um estado padrão não degenerado é capaz de determinar o potencial externo de um sistema com exceção de uma constante aditiva. Este teorema é importante por demonstrar que o Hamiltoniano e a função de onda, podem ser obtidos a partir da densidade eletrônica. O segundo teorema demonstra que a densidade eletrônica de um sistema obedece ao princípio variacional. Em outras palavras, esse teorema comprova que qualquer função de densidade bem comportada diferente da densidade no estado padrão terá como resultado uma energia superior à energia observada no estado padrão (LEVINE, 1991; CRAMER, 2003).

Apesar dos grandes avanços da teoria do funcional da densidade após a apresentação desses teoremas, ainda não tinha sido proposta uma forma de utilizar

a densidade dentro de uma equação à qual pudesse ser aplicado o princípio variacional, sendo ainda necessária a resolução da equação de Schrödinger. A aplicação prática dessa teoria só ocorreu quando Kohn e Sham (KOHN; SHAM, 1965) propuseram um sistema fictício com N elétrons não interagentes que têm a mesma densidade eletrônica do sistema real e cuja energia pode ser descrita como um funcional da densidade eletrônica da seguinte forma

$$E[\rho(\vec{r})] = T_{ni}[\rho(\vec{r})] + V_{ne}[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] + \Delta T[\rho(\vec{r})] + \Delta V_{ee}[\rho(\vec{r})] \tag{9}$$

sendo $T_{ni}[\rho(\vec{r})]$ o funcional de energia cinética de um sistema não interagente de elétrons com densidade $\rho(\vec{r})$, $V_{ne}[\rho(\vec{r})]$ representa o potencial externo gerado pelos núcleos, composto pelos termos de atração núcleo-elétron, e os dois últimos termos equivalem às correções das energias cinética e potencial devido à existência de interação entre os elétrons. Essas correções podem ser agrupadas no termo $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$, denominado como energia de troca e correlação (LEVINE, 1991; CRAMER, 2003).

Explicitando-se os termos que compõem o funcional de energia tem-se:

$$E[\rho(\vec{r})] = \sum_{i}^{N}\left(\left\langle \chi_i \middle| -\frac{1}{2}\nabla_i^2 \middle| \chi_i \right\rangle - \left\langle \chi_i \middle| \sum_{k}^{núcleos} \frac{Z_k}{|\vec{r}_i - \vec{r}_k|} \middle| \chi_i \right\rangle\right) + \sum_{i}^{N}\left\langle \chi_i \middle| \frac{1}{2}\int \frac{\rho(\vec{r}\,')}{|\vec{r}_i - \vec{r}\,'|} d\vec{r}\,' \middle| \chi_i \right\rangle + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \tag{10}$$

sendo χ_i os orbitais para o sistema fictício proposto por Kohn-Sham. Esses orbitais são combinações lineares de um conjunto completo de funções de base e são denominados como orbitais de Kohn-Sham. Nessa equação tem-se ainda que $|\vec{r}_i - \vec{r}_k|$ e $|\vec{r}_i - \vec{r}\,'|$ são os módulos das distâncias entre núcleos e elétrons, e entre os próprios elétrons, respectivamente, e Z_k o número atômico do núcleo k. Para esses sistemas têm-se ainda que a densidade eletrônica pode ser descrita como uma combinação linear dos orbitais de Kohn-Sham, como ilustrado na expressão abaixo (LEVINE, 2001; CRAMER, 2003)

$$\rho = \sum_{i}^{N} \left| \chi_i^{KS}(\vec{r}_i) \right|^2 \tag{11}$$

Para esse sistema hipotético de partículas não interagentes, tem-se que a função de onda ($\psi_{s,0}$) pode ser escrita pelo determinante de Slater dos orbitais de spin de Kohn-Sham (u_i^{KS}), cuja parcela espacial do orbital ($\chi_i^{KS}(\vec{r}_i)$) equivale a autofunção do operador de Kohn-Sham. Essa relação pode ser observada na equação (LEVINE, 2001)

$$\hat{h}_i^{KS}\chi_i^{KS}(\vec{r}_i) = \varepsilon_i^{KS}\chi_i^{KS}(\vec{r}_i)\ . \tag{12}$$

sendo ε_i^{KS} o autovalor e equivale a energia dos orbitais de Kohn-Sham e o Hamiltoniano de Kohn-Sham equivale a (CRAMER, 2003)

$$\hat{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k^{núcleos}\frac{Z_k}{\left|\vec{r}_i - \vec{r}_k\right|} + \int\frac{\rho(\vec{r}\,')}{\left|\vec{r}_i - \vec{r}\,'\right|}d\vec{r}\,' + V_{xc} \tag{13}$$

sendo

$$V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta\rho} \tag{14}$$

Para resolver a Equação (12), utiliza-se um método autoconsistente que se inicia com a proposta de um valor inicial para a densidade, esse que permite o cálculo da energia e dos orbitais de Kohn-Sham utilizados para obter um novo valor de densidade, e assim por diante, até que se alcance a convergência (CRAMER, 2003).

Uma das principais diferenças entre os métodos de Hartree-Fock e DFT é o fato de que nos cálculos de DFT o valor de energia calculado é exato, entretanto, para calculá-lo é necessário conhecer a forma do funcional de troca e correlação. Ainda hoje não se conhece a forma exata da relação entre o termo de energia de troca e correlação e a densidade eletrônica dos sistemas, com exceção do gás de elétrons. Por ter forma desconhecida o funcional de troca e correlação é geralmente tratado como uma soma dos termos de troca e correlação

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \tag{15}$$

e algumas aproximações foram desenvolvidas para a sua melhor descrição, dentre as quais serão discutidas a LDA (Aproximação da Densidade Local), GGA (Aproximação do Gradiente Generalizado) e os métodos híbridos(CRAMER, 2003; LEACH, 1996).

A aproximação da densidade local (LDA) se baseia no modelo do gás homogêneo uniforme e diz que em um dado ponto r de interesse em uma distribuição eletrônica, o funcional de troca e correlação pode ser calculado para um valor de densidade eletrônica constante e igual a $\rho(r)$. Apesar de constante nesse ponto, essa densidade varia de acordo com o ponto r em análise. Essa aproximação mostrou-se adequada para cálculos de estruturas de banda, entretanto, quando aplicada à sistemas moleculares, principalmente aqueles envolvendo ligações menores e mais fortes, foram encontrados erros expressivos. (LEACH, 1996; YOUNG, 2001; CRAMER, 2003)

A aproximação do gradiente generalizado é mais robusta que a citada anteriormente e depende não apenas do valor local densidade, mas também de seus gradientes, sendo essa dependência descrita através da inclusão da primeira derivada espacial da densidade nos cálculos. Como exemplos de funcionais de troca, pode-se citar o Becke (BECKE, 1988,1992), já para funcionais de correlação tem-se o funcional de Lee, Yang e Par – LYP (Lee et al., 1988)(BECKE,1988; LEE; YANG; PARR, 1988; LEACH, 1996).

Por fim, os métodos híbridos são aqueles que combinam funcionais provenientes da teoria DFT com cálculos de Hartree-Fock. Uma das abordagens propostas por este método é determinar a energia dos sistemas através do uso de funcionais cujo termo de troca é exato e calculado através do determinante de Slater dos orbitais de Kohn-Sham, enquanto que os termos de correlação são obtidos empregando-se a aproximação LDA. Nesses métodos encontram-se alguns funcionais de grande importância e amplo uso como o B3LYP que utiliza o funcional de três parâmetros de Becke (BECKE, 1993 a, b) e o funcional de Lee, Yang e Par – LYP (Lee et al. 1988) para os funcionais de correlação. (LEACH, 1996)

Dentre as vantagens da teoria do funcional de densidade em relação aos métodos *ab initio* e semiempíricos no estudo das propriedades de sistemas moleculares, podem-se citar o ganho de velocidade computacional e redução de espaço em memória, mantendo-se uma boa acurácia. Estas características tornam seu uso popular no estudo de sistemas moleculares complexos de natureza

orgânica e inorgânica, encontrados nas áreas de fármacos, polímeros, catálise, eletroquímica, microeletrônica, ciência dos materiais, dentre outras (MORGON; CUSTÓDIO, 1995; BURKE, 2007).

3.1.4 Conjuntos base

Um conjunto base é uma série de funções angulares e lineares que podem ser utilizadas para descrever orbitais atômicos e funções de onda. Nos cálculos de química computacional, dois conjuntos são usualmente empregados, as funções de Slater e as Gaussianas. Em relação a suas aplicações, tem-se que as funções de Slater são mais usadas para cálculos de funções de onda eletrônicas e outros cálculos que exijam alta precisão, já que essas funções descreverem de forma mais precisa os aspectos qualitativos dos orbitais, apesar da solução numérica de suas integrais tornar os cálculos mais complexos. Por outro lado, para o estudo de moléculas e desenvolvimento de cálculos de campo autoconsistente, nos quais está envolvido um grande número de integrais, é comum o uso de funções gaussianas, cuja solução das integrais é analítica, o que leva a cálculos mais simples e à redução do custo computacional. (SZABO; OSTLUND, 1996; YOUNG, 2001)

O uso de funções gaussianas por sua vez, têm como ônus a diminuição da acurácia dos resultados já que essas funções não apresentam uma descrição precisa do comportamento dos orbitais moleculares. Para superar essa limitação usualmente são empregadas combinações de funções gaussianas primitivas, ou seja, contrações dessas funções, que podem ser ilustradas pela equação

$$\varphi = Y_{lm} \sum_i c_i \sum_i c_{ij} e^{-\xi_{ij} r^2} \tag{16}$$

sendo Y_{lm} a função responsável por fornecer a simetria correta do orbital (s,p, d etc), c_{ij} e ξ_{ij}, respectivamente, o coeficiente e o expoente de contração obtidos em bancos de dados referente ao conjunto base que está sendo utilizado, e se mantêm constantes ao longo dos cálculos SCF. Nesses cálculos apenas c_i é otimizado. Por fim, tem-se que o termo $\boldsymbol{e^{-\xi_{ij} r^2}}$ representa uma função gaussiana primitiva (YOUNG, 2001).

A escolha adequada dos parâmetros citados acima permite que as funções gaussianas descrevam funções de Hartree-Fock e funções de Slater, sem a complexidade dos cálculos presentes nessas funções. Para a descrição de orbitais de Slater, por exemplo, é comum utilizar três funções gaussianas primitivas, sendo esse conjunto base denominado como STO-3G, cujas aplicações envolvem o qualitativo de moléculas compostas por muitos átomos (YOUNG, 2001).

O conjunto base STO-3G é um conjunto de base mínimo apresentando aplicações limitadas. Uma forma de melhorar o conjunto base é utilizar mais de uma função para descrever um dado orbital. Seguindo essa abordagem o conjunto base de Pople e colaboradores é um dos mais utilizados, principalmente para o estudo de moléculas orgânicas. O conjunto base 4-31G é um bom exemplo para ilustrar a notação das bases de Pople, nele têm-se o uso de uma contração de quatro funções gaussianas primitivas (GTO) para a descrição de orbitais internos e duas contrações para os orbitais de valência, uma utilizando três funções gaussianas primitivas e outra apenas uma função GTO. (SZABO; OSTLUND, 1996; YOUNG, 2001)

Os átomos, quando na presença de outros átomos ou de campos elétricos externos, apresentam distorções na sua distribuição de carga. Para que seja possível descrever essas distorções são adicionadas aos conjuntos base funções de polarização. Essas funções nada mais são do que funções do tipo d responsáveis por conferir maior flexibilidade na descrição da forma dos orbitais. A forma de indicar o uso dessas funções é a inclusão de asteriscos ou do tipo de função entre parênteses na notação do conjunto base, sendo assim, o conjunto 3-21G* ou 3-21G(d), por exemplo, possui funções d adicionadas para qualquer átomo diferente de hidrogênio, já o conjunto 3-21G** ou 3-21G(d,p), além das funções d citadas anteriormente, apresenta funções do tipo p adicionadas aos átomos de hidrogênio (YOUNG,2001).

Além das funções de polarização, podem ser inseridas funções difusivas nos conjuntos base. Essas funções são primitivas com pequenos expoentes utilizadas para melhorar a descrição de regiões distantes do núcleo, sendo indicadas para o estudo de íons, em particular ânions, com densidade de carga elevada e interações de longo alcance. A adição dessas funções é ilustrada pela inserção de um sinal de (+) à notação do conjunto base. Como exemplo, tem-se que o conjunto 3-21G**+ têm funções difusas adicionadas a todos os átomos da molécula com exceção do

hidrogênio, enquanto o conjunto 3-21G**++ têm funções difusas adicionadas a todos os átomos da molécula sem exceção. (YOUNG, 2001)

Para o desenvolvimento de cálculos teóricos tem-se que a maior parte dos métodos semiempíricos utiliza conjuntos base pré-definidos, enquanto que para os métodos *ab initio* e DFT este conjunto precisa ser especificado. A escolha do conjunto base afeta enormemente o tempo de CPU necessário para o cálculo, sendo este tão maior quanto maior o número de primitivas presentes no conjunto base escolhido, o que, por outro lado, permite a obtenção de resultados mais precisos. Apesar do impacto do conjunto base, nos cálculos DFT, a escolha adequada do funcional tende a ser a responsável pela qualidade dos resultados obtidos. (YOUNG, 2001)

3.2 Dinâmica molecular

Para o estudo de sistemas moleculares complexos, tais como aqueles que incluem biomoléculas, e determinação de propriedades termodinâmicas, cuja natureza intrinsecamente estatística exige o estudo de sistemas com um grande número de átomos e longos intervalos de amostragem, a aplicabilidade dos métodos quânticos se torna limitada devido ao alto custo computacional, mesmo utilizando-se métodos semiempíricos. Nesses casos, a dinâmica molecular aparece como uma ferramenta computacional capaz de fornecer informações termodinâmicas capazes de auxiliar a compreensão de alguns fenômenos químicos com um custo computacional factível. Nesses cálculos, entretanto, as propriedades eletrônicas não são adequadamente consideradas, o que impede a avaliação de estados eletrônicos excitados, formação e quebra de ligações químicas, interações entre orbitais, entre outras características moleculares. (YOUNG, 2001; TRINDADE, 2015)

A dinâmica molecular pode ser definida como uma simulação do comportamento de um sistema molecular em movimento, feita com base nos cálculos de gradientes da energia potencial do sistema, realizados através do uso de campos de força e de equações de movimento oriundas da Mecânica Clássica (YOUNG, 2001).

Campos de força são modelos matemáticos que relacionam a energia potencial de um sistema molecular a características estruturais, tais como interações de van der Waals, estiramento de ligações, deformação de ângulos, torções

envolvendo diedros formados por três ligações, dentre outras. Suas equações podem variar em relação ao número de termos presentes, na forma das funções e na maneira como os parâmetros são obtidos, sendo estas as características que diferenciam os campos de força. Uma das hipóteses do uso de campos de força é a transferibilidade de parâmetros, que significa que ligações, ângulos e diedros semelhantes terão os mesmos parâmetros, independentemente das moléculas nas quais essas estruturas estão presentes (YOUNG, 2001; TRINDADE, 2015).

No caso de sistemas newtonianos, as equações de movimento admitem que cada átomo se comporta como uma partícula, o que permite o cálculo da velocidade e posição de todos os átomos a cada intervalo de tempo. Essas equações são

$$\frac{d\vec{r}_i}{dt} = \vec{v}_i \text{ e} \tag{17}$$

$$m_i \frac{d\vec{v}_i}{dt} = \vec{F}_i = -\frac{\partial V(\vec{r}_1, \cdots, \vec{r}_N)}{\partial \vec{r}_i} \tag{18}$$

sendo $\vec{F}_i$ a força que atua sobre uma partícula i do sistema em um instante de tempo t, $\vec{v}_i$ a velocidade do átomo i de massa m_i, $V(r_i)$ a energia potencial do sistema e $\vec{r}_i$ a posição dos átomos.(YOUNG, 2001; NAMBA et al, 2008)

Uma simulação em dinâmica molecular clássica consiste basicamente na escolha das posições e velocidades iniciais dos átomos do sistema. As velocidades iniciais, em geral, seguem a distribuição de Maxwell-Boltzmann para uma dada temperatura, sendo normalizadas para que o momento linear total do sistema seja nulo. Tendo a configuração inicial do sistema, as forças que atuam sobre os átomos podem ser obtidas através das derivadas direcionais do campo de força escolhido em relação às posições dos átomos. Conhecidas as forças e as massas dos átomos, as novas velocidades e posições do sistema podem ser obtidas pela integração numérica das Equações (17) e (18) (NAMBA et al., 2008; YOUNG, 2001).

Para a integração numérica das equações de Newton no ensemble microcanônico, algoritmos simpléticos têm sido amplamente utilizados por conservarem a estrutura simplética do sistema Hamiltoniano e, assim, preservarem a energia e o momento angular total e serem reversíveis no tempo. Nessa categoria, o

algoritmo chamado de “Velocity-Verlet” é um dos mais utilizados (ALLEN; TILDESLEY, 1987; FRENKEL; SMIT, 2002; VERLET, 1967).

Esse algoritmo consiste pode ser implementado através do cálculo da evolução temporal das posições a partir da equação

$$\vec{r}_i(t+\Delta t) = \vec{r}_i(t) + \Delta t.\vec{v}_i(t) + \frac{\Delta t^2}{2m_i}\vec{F}_i(t) \tag{19}$$

enquanto a velocidade, necessária para o cálculo da energia cinética e da energia total do sistema, é calculada por

$$\vec{v}_i(t+\Delta t) = \vec{v}_i(t) + \frac{\vec{F}_i(t+\Delta t) + \vec{F}_i(t)}{2m_i}.\Delta t\,. \tag{20}$$

Ao executar esse algoritmo é possível definir toda a trajetória do sistema em estudo, sendo o seu da ordem de Δt^4 para as posições e de Δt^2 para a velocidade. (ALLEN; TILDESLEY, 1987; FRENKEL; SMIT, 2002; VERLET, 1967)

Por se tratar de um algoritmo de integração numérica, cada cálculo é separado por um curto intervalo de tempo, Δt, denominado como passo de integração que, deve ter uma ordem de magnitude abaixo do menor movimento do sistema, seja esse o período vibracional ou o tempo médio entre colisões (NAMBA et al., 2008; YOUNG, 2001).

Cabe ressaltar que a condição inicial de uma simulação pode estar muito distante do equilíbrio termodinâmico. Sendo assim, a aquisição de dados que serão utilizados para a determinação de propriedades do sistema, como as funções de distribuição radial, coeficientes difusivos, movimentos vibracionais, dentre outras, só deve ser realizada durante a etapa de produção, quando as configurações iniciais não mais interferem nas configurações amostradas e as propriedades do sistema apresentam pequenas oscilações em torno dos seus valores médios de equilíbrio. Essa etapa ocorre após um período inicial denominado como período de equilibração ou inicialização cuja duração depende das características do sistema em estudo (NAMBA et al., 2008; YOUNG, 2001).

Os integradores usados nas simulações de dinâmica molecular estão diretamente associados aos ensembles estatísticos, que são conjuntos de

configurações consistentes com propriedades macroscópicas do sistema que se mantêm constantes durante a integração das equações de movimento. Na Tabela 2 estão listados os ensembles de maior uso.

Tabela 2 - Ensembles e seus parâmetros fixos. (ALLEN; TILDESLEY, 1987)

Ensemble	Sigla	Propriedades macroscópicas conservadas
Microcanônico	NVE	**N**úmero de partículas, **V**olume, **E**nergia total
Canônico	NVT	**N**úmero de partículas, **V**olume, **T**emperatura
Isotérmico-isobárico	NPT	**N**úmero de partículas, **P**ressão,**T**emperatura
Isoentálpico-isobárico	NPH	**N**úmero de partículas, **P**ressão, Entalpia (**H**)
Grande canônico	μVT	Potencial químico (μ), **V**olume, **T**emperatura

Nos ensembles que mantém a temperatura constante ao longo da simulação, o controle de temperatura é realizado utilizando-se métodos chamados de termostatos, tais como os termostatos de Berendsen, Nosé-Hoover e Nosé-Poincaré (BERENDSEN et al, 1984; NOSÉ, 1984; HOOVER, 1985; BOND et al, 1999). Já o controle da pressão é realizado através de métodos conhecidos como barostatos, como o de Berendsen, Hoover, Martyna-Tobias-Klein e Parrinello-Rahman (neste último, consideram-se variações de forma da caixa de simulação)(BERENDSEN et al, 1984;HOOVER, 1985; MARTYNA et al., 1994; PARRINELLO;RAHMAN, 1981). O ensemble NPT, bem como os métodos de controle de temperatura e pressão a ele associados, estão apresentados na seção 3.2.1(ALLEN; TILDESLEY, 1987).

Devido à maior frequência dos movimentos vibracionais em relação aos translacionais e rotacionais, um artifício usualmente empregado em simulações é a restrição dos movimentos intramoleculares. Esse artifício permite o aumento dos passos de integração o que reduz consideravelmente o custo computacional. Dentre os métodos desenvolvidos para a aplicação dessas restrições estão os algoritmos SHAKE, RATTLE e LINCS (RYCKAERT ET AL, 1977; ANDERSEN, 1983; HESS ET AL, 1997, FRENKEL; SMIT, 2002).

Simulações em dinâmica molecular são usualmente desenvolvidas para sistemas formados por centenas ou milhares de átomos, um número muito inferior ao observado em sistemas macroscópicos. Essa característica faria com que as simulações fossem dominadas por efeitos de interação de superfície, caso as moléculas fossem confinadas em sistemas fechados. Tais efeitos são eliminados pelo uso de condições periódicas de contorno. Esse artifício está ilustrado na Figura

16 e consiste em inserir os átomos em uma caixa, em geral cúbica, denominada como célula primária, que é replicada em todas as direções do espaço, sendo cada réplica denominada como célula imagem. Todos os eventos que ocorrem na célula primária são replicados para as células imagem. Assim, há conservação da massa e do momento linear em cada uma das células, o momento angular total, por sua vez, não é conservado devido a falta de simetria rotacional. (HAILE, 1992).

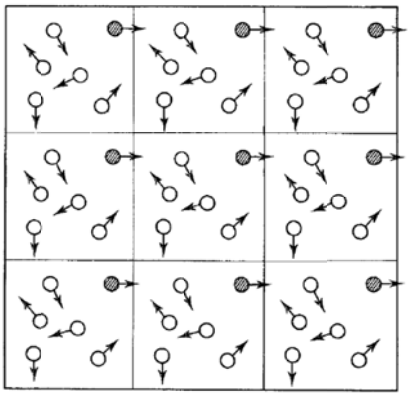


Figura 16- Representação das condições periódicas de contorno em um sistema bidimensional. (LEACH, 1996)

Uma das consequências do uso de condições de contorno periódicas é a necessidade de avaliar as forças exercidas sobre cada molécula pelas demais moléculas presentes, estejam elas na célula primária ou nas células imagem. Em princípio, isso resultaria em um somatório de infinitos termos. Uma forma de viabilizar o cálculo é o uso de um raio de corte para o tratamento das interações de curto alcance (interações de van der Waals), de modo que o potencial se torne nulo para distâncias acima da distância definida pelo raio de corte. Além disso, é utilizada a convenção da imagem mínima, na qual apenas a interação com a imagem mais próxima é considerada no cálculo das forças, o que é válido se o raio de corte não for superior à metade do menor comprimento da caixa de simulação. (LEACH, 1996)

Uma das consequências do uso do raio de corte é o truncamento abrupto do potencial que descreve a interação de um átomo com os demais. Esse truncamento pode comprometer o resultado das simulações por tratar inadequadamente as interações de longo alcance (potencial de Coulomb). Uma forma de contornar essa limitação é o uso de métodos baseados em somas de Ewald, como P3M (*Particle-Particle-Particle Mesh Ewald*), PME (*Particle Mesh Ewald*) e SPME (*Smooth Particle*

Mesh Ewald), destinados a tratar interações de longo alcance a fim de que se obtenha uma trajetória estável do sistema (LEACH, 1996).

Por fim, ao realizar uma simulação, tem-se que as informações extraídas do sistema a cada passo de tempo Δt podem estar correlacionadas, ou seja, o resultado coletado no instante t pode estar influenciando o resultado coletado no instante t+Δt. Para que se possa descrever o sistema sem subestimar a incerteza estatística associada às propriedades avaliadas, apenas dados descorrelacionados devem ser considerados. Consideram-se descorrelacionados os dados separados por um intervalo de tempo denominado tempo de autocorrelação (τ) que, em unidades do intervalo de amostragem, é dado por

$$\tau \equiv \sum_{t-1}^{N-1}\left(1-\frac{t}{N}\right)C_t \,, \tag{21}$$

onde

$$C_t \equiv \frac{\langle x_n x_{n+t}\rangle - \langle x_n\rangle^2}{\langle x_n{}^2\rangle - \langle x_n\rangle^2}, \tag{22}$$

sendo x_n um valor observado para uma variável aleatória X e N o número de observações realizadas.

Conhecido o tempo de autocorrelação, o número de amostras que compõe o conjunto de dados descorrelacionados é definido pela razão entre o número de observações realizadas (N) e a ineficiência estatística (g) que pode ser calculada através da expressão (CHODERA et al, 2007; CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$g \equiv 1 + 2\tau \,. \tag{23}$$

3.2.1 Ensemble isobárico e isotérmico (NPT)

O ensemble tratado nesta seção consiste em um sistema a temperatura e pressão constantes, ou seja, um sistema (S) em contato com um reservatório (R) térmico e de trabalho. Para isso, o sistema total S+R, denominado supersistema, está isolado e possui, inicialmente, uma energia E_0 e um volume V_0. O sistema e o reservatório estão separados por fronteiras diatérmicas e móveis, mas impermeáveis

à troca de partículas. Nessa condição, a pressão e temperatura do sistema e do reservatório são fixas, mas o volume e a energia flutuam (SHELL, 2015).

Para o supersistema composto pelo conjunto sistema+reservatório, cada microestado é uma combinação de um microestado m do sistema e de um microestado l do reservatório. Sendo assim, considerando todas as possíveis flutuações de energia e volume, o número total de microestados do supersistema pode ser encontrado através da expressão

$$\Omega_T(E_T,V_T)=\sum_E\sum_V \Omega_S(E_S,V_S)\Omega_R(E_R,V_R)\,, \tag{24}$$

cujo somatório varre todos os possíveis valores de energia e volume do ensemble. Na Equação (24) $\Omega_S(E_S,V_S)$ e $\Omega_R(E_R,V_R)$ equivalem ao número de microestados do sistema e do reservatório, respectivamente. Dessa forma, a probabilidade de se encontrar um dado microestado do supersistema será dada por (SHELL, 2015)

$$P_{lm}=\frac{1}{\Omega_T(E_T,V_T)}\,. \tag{25}$$

Para a obtenção da probabilidade de se encontrar um dado microestado do sistema, desconsiderando-se o que ocorre no reservatório, basta somar as probabilidades de todos os l microestados

$$P_m=\sum_l P_{lm}=\frac{\Omega_R(E_R,V_R)}{\Omega_T(E_T,V_T)}\,. \tag{26}$$

Sendo o denominador da Equação (26) constante para todos os microestados m, é possível escrever a seguinte relação de proporcionalidade (SHELL, 2015)

$$P_m \alpha \Omega_R(E_R,V_R)\,. \tag{27}$$

Uma vez que o supersistema é um sistema isolado, tem-se que o volume total e a energia total se conservam, de modo que a Equação (27) pode ser reescrita da seguinte forma (SHELL, 2015)

$$P_m \propto \Omega_R(E_T - E_m, V_T - V_m)\,. \tag{28}$$

Considerando a relação existente entre a entropia (S) de um dado sistema e a sua densidade de estados, ou número de configurações possíveis para um dado valor de energia e volume do sistema,

$$S_R = k_B \ln \Omega_R \therefore \Omega_R = e^{\frac{S_R}{k_B}}\,, \tag{29}$$

na qual k_B é a constante de Boltzmann e substituindo essa relação na Equação (28), tem-se(SHELL, 2015)

$$P_m \propto e^{\frac{S_R(E_T - E_m, V_T - V_m)}{k_B}}\,. \tag{30}$$

.

Reescrevendo a Equação (30) sob a forma de um logaritmo, fazendo a expansão de Taylor multivariada, e considerando o uso de um reservatório térmico, o que permite a omissão dos termos de ordem superior, a seguinte equação é obtida (SHELL, 2015)

$$P_m \propto \exp\left(-\beta E_m - \beta P V_m\right), \tag{31}$$

sendo $\beta = \left(k_B T\right)^{-1}$. Como a soma da probabilidade dos microestados do sistema tem que ser igual a um, tem-se que (SHELL, 2015)

$$P_m = \frac{\exp\left(-\beta E_m - \beta P V_m\right)}{\Delta(T, P, N)}\,, \tag{32}$$

sendo o fator de normalização Δ dado por

$$\Delta(T, P, N) = \sum_V \sum_{n \to V, N} \exp\left(-\beta E_n - \beta P V\right), \tag{33}$$

onde o primeiro somatório varre todos os volumes possíveis do sistema, enquanto o segundo somatório varre todas as configurações com valores de V e N que fazem

parte do ensemble em estudo, sendo Δ a função de partição do ensemble NPT.(SHELL, 2015)

3.2.1.1 Relação do ensemble isotérmico-isobárico com a termodinâmica

Para as simplificações a seguir, será explorada a função de partição do ensemble microcanônico, formado por um conjunto de configurações com mesmos valores de energia, volume e número de partículas. Para esse ensemble, tem-se que a função de partição ($\Omega(E,V,N)$) equivale a degenerescência do estado energético, ou seja, ao número de configurações distintas que levam ao mesmo valor de energia. (SHELL, 2015).

Observando a Equação (33), nota-se que cada configuração n tem um valor de energia E_n. Sabendo que esses valores de energia são degenerados, o somatório em termos de configurações pode ser substituído por um somatório em termos de diferentes valores de energia, se considerada sua degenerescência, o que leva à expressão (SHELL, 2015)

$$\Delta(T,P,N) = \sum_V \sum_{\mathrm{E}} \exp\left(-\beta E - \beta PV\right)\Omega(N,V,E)\,. \tag{34}$$

Considerando a relação entre a entropia e a função de partição do ensemble microcanônico, Equação (29), e aplicando a aproximação do termo máximo ao somatório da função de partição, aproximação na qual o somatório passa a ser representado pelo maior termo nele presente, tem-se

$$\Delta(T,P,N) \cong \exp\left(-\beta \mathrm{E}^* - \beta \mathrm{PV}^* + \frac{\mathrm{S}(\mathrm{E}^*,\mathrm{V}^*,\mathrm{N})}{k_B}\right), \tag{35}$$

sendo E* e V* os valores de E e V correspondentes aos maiores termos presentes na soma. Rearranjando a Equação (35) obtém-se (SHELL, 2015)

$$-k_B T \ln \Delta(T,P,N) = \mathrm{E}_{\mathrm{m}}^* + \mathrm{PV}_{\mathrm{m}}^* - T\mathrm{S}(\mathrm{E}^*,\mathrm{V}^*,\mathrm{N})\,. \tag{36}$$

Resgatando a função termodinâmica que representa a energia livre de Gibbs,

$$G = H - TS = E + PV - TS\,, \tag{37}$$

e igualando essa expressão à apresentada na Equação (36),a relação existente entre a função de partição do ensemble isotérmico-isobárico e a termodinâmica é obtida sendo essa

$$G(T,P,N) = -k_B T \ln \Delta(T,P,N)\,, \tag{38}$$

ressalta-se que esse resultado equivale à transformada de Legendre da entropia em relação à flutuação das variáveis macroscópicas do ensemble (SHELL, 2015).

3.2.1.2 Dinâmica molecular no ensemble isotérmico-isobárico

É comum encontrar experimentos em que o número de partículas N, a pressão P e a temperatura T são as variáveis controladas. Por isso, em dinâmica molecular, a maior parte das simulações é feita empregando-se o ensemble isotérmico-isobárico (NPT). Vários métodos foram propostos para a simulação de um ensemble NPT. No presente estudo, será dado enfoque ao método de Martyna, Tobias e Klein (1994) (MTK), que permite a obtenção de uma correta distribuição de volumes. (ANDERSEN, 1980; TUCKERMAN, 2010)

Para compreender esse método é importante conhecer as equações propostas por Andersen (ANDERSEN, 1980) para sistemas isobáricos. Essas equações se baseiam na ideia simples de utilizar transformadas escalares para obter a pressão, sendo essas

$$\vec{s}_i = V^{-1/3}\vec{r}_i \text{ e} \tag{39}$$

$$\vec{\pi}_i = V^{1/3}\vec{p}_i\,, \tag{40}$$

sendo $\vec{r}_i$ e $\vec{p}_i$ as coordenadas e momentos da partícula i, V o volume do sistema, e $\vec{s}_i$ e $\vec{\pi}_i$ são transformações lineares das coordenadas e momentos da partícula.(ANDERSEN, 1980; TUCKERMAN, 2010)

Essas transformações lineares permitem que o volume seja correlacionado com as coordenadas e momentos da partícula, transformando-o em uma variável dinâmica cuja trajetória pode ser descrita utilizando uma força.Andersen foi o

primeiro a introduzir o conceito de espaço de fase estendido, o que equivale a usar variáveis com coordenadas e momentos artificiais (ANDERSEN, 1980).

Para que a transformação do volume em uma variável dinâmica ocorra é necessário inserir um momento p_V associado a ele e uma energia cinética $p_v^2/(2W)$ no Hamiltoniano, sendo W um parâmetro similar a massa que determina a escala de tempo do movimento do volume determinado pela relação expressa por (TUCKERMAN, 2010; ANDERSEN, 1980)

$$W = (3N+1)k_B T \tau_b^2 \tag{41}$$

sendo τ_b a escala de tempo do movimento do volume, o fator $3N+1$ surge devido à ação do barostato sobre os $3N$ graus de liberdade referentes às N partículas e sobre o volume $(+1)$ e T é a temperatura do sistema (TUCKERMAN, 2010; ANDERSEN, 1980).

Para esse sistema, Andersen propôs um Hamiltoniano que se baseia no Hamiltoniano padrão do sistema, porém substitui as posições e momentos das partículas pelas correlações apresentadas nas Equações (39) e (40), pela adição do termo referente à energia cinética associada ao volume e de um termo extra PV (TUCKERMAN, 2010; ANDERSEN, 1980)

$$H = \sum_i \frac{V^{-2/3}\vec{\pi}_i^2}{2m_i} + U(V^{1/3}\vec{s}_1,...,V^{1/3}\vec{s}_N) + \frac{p_v^2}{2W} + PV\,. \tag{42}$$

Conhecendo o Hamiltoniano, as equações de Hamilton podem ser utilizadas para obter as equações de movimento do ensemble isobárico, que, em termos das coordenadas físicas são (TUCKERMAN, 2010; ANDERSEN, 1980)

$$\dot{\vec{r}}_i = \frac{\vec{p}_i}{m_i} + \frac{1}{3}\frac{\dot{V}}{V}\vec{r}_i\,, \tag{43}$$

$$\dot{\vec{p}}_i = -\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} - \frac{1}{3}\frac{\dot{V}}{V}\vec{p}_i\,, \tag{44}$$

$$\dot{V} = \frac{p_v}{W}, \tag{45}$$

$$\dot{p}_v = \frac{1}{3V}\sum_i \left[\frac{\vec{p}_i^{\,2}}{m_i} - \frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i}\vec{r}_i \right] - P. \tag{46}$$

Martyna, Tobias e Klein (MARTYNA et al., 1994)utilizam a variável $\varepsilon = (1/d)\ln(V/V_0)$, para simplificar a apresentação das equações acima, sendo V_0 um volume de referência e d o número de dimensões do sistema. O momento p_ε associado a essa variável pode ser definido de tal modo que $\dot{\varepsilon} = p_\varepsilon / W = \dot{V}/dV$. Em função dessas novas variáveis, são obtidas as equações

$$\dot{\vec{r}}_i = \frac{\vec{p}_i}{m_i} + \frac{p_\varepsilon}{W}\vec{r}_i, \tag{47}$$

$$\dot{\vec{p}}_i = -\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} - \frac{p_\varepsilon}{W}\vec{p}_i, \tag{48}$$

$$\dot{V} = \frac{dVp_\varepsilon}{W}, \tag{49}$$

$$\dot{p}_\varepsilon = dV\left(P^{\text{int}} - P\right), \tag{50}$$

sendo P^{int} o estimador da pressão isotrópica, dado pela equação

$$P^{\text{int}} = \frac{1}{dV}\left[\sum_{i=1}^{N} \frac{\vec{p}_i^{\,2}}{m_i} + \sum_{i=1}^{N} \vec{r}_i \cdot \vec{F}_i - (dV)\frac{\partial \phi(\vec{r}, V)}{\partial V} \right], \tag{51}$$

na qual foi inserida uma possível dependência explícita da energia potencial com o volume. Esse termo surge quando interações de longo alcance $\left[\phi(r) \infty 1/r^n, n \le 3\right]$ ou correções de longo alcance para potenciais de curto alcance estão presentes. (MARTYNA et al, 1994)

As Equações (47) a (50), apesar de isobáricas não são isotérmicas, entretanto essa característica pode ser adquirida através do acoplamento de um

termostato. Antes desse acoplamento uma avaliação da compressibilidade das equações se faz necessária, o que pode ser feito através da equação

$$k = \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{\partial}{\partial \vec{r}_i} \dot{r}_i + \frac{\partial}{\partial \vec{p}_i} \dot{p}_i \right] + \frac{\partial \dot{V}}{\partial V}, \tag{52}$$

que aplicada as Equações (47) a (50)fornece como resultado

$$k = \frac{d}{dt} \ln\left(\frac{V}{V_0} \right). \tag{53}$$

Como a compressibilidade é diferente de zero, tem-se que as equações (47) a (50) são compressíveis o que gera uma distribuição de volumes incorreta. Para que as equações se tornassem incompressíveis foram propostas algumas modificações nas expressões de momento, sendo essas (MARTYNA et al, 1994; TUCKERMAN et al, 2001, TUCKERMAN,2010)

$$\dot{\vec{p}}_i = \tilde{\vec{F}}_i - \left(1 + \frac{d}{N_f} \right) \frac{p_\varepsilon}{W} \vec{p}_i, \tag{54}$$

$$\dot{\vec{p}}_\varepsilon = dV(P^{\text{int}} - P) + \frac{d}{N_f} \sum_{i=1}^{N} \frac{\vec{p}_i^{\,2}}{m_i}, \tag{55}$$

sendo $\tilde{\vec{F}}_i$ a força total que atua no átomo i, incluindo todas as forças provenientes de restrições adicionadas ao sistema, e N_f o número de graus de liberdade, $N_f = dN - N_c$, sendo N_c o número de restrições.

Essas duas transformações permitem a conservação da energia e garantem a métrica correta do espaço de fase. Após garantir a incompressibilidade das equações acopla-se o sistema a um termostato para gerar o ensemble isotérmico-isobárico. Para isso, escolheu-se uma cadeia de Nosé-Hoover. Inserindo essa cadeia às equações de Andersen modificadas, têm-se as equações de movimento de Martyna Tobias e Klein (MARTYNA et al, 1994; TUCKERMAN et al, 2001, TUCKERMAN,2010)

$$\dot{\vec{r}}_i = \frac{\vec{p}_i}{m_i} + \frac{p_\epsilon}{W}\vec{r}_i, \tag{56}$$

$$\dot{\vec{p}}_i = \tilde{\vec{F}}_i - \left(1 + \frac{d}{N_f}\right)\frac{p_\varepsilon}{W}\vec{p}_i - \frac{p_{\eta 1}}{Q_1}\vec{p}_i, \tag{57}$$

$$\dot{V} = \frac{dVp_\varepsilon}{W}, \tag{58}$$

$$\dot{p}_\varepsilon = dV(P^{\text{int}} - P) + \frac{d}{N_f}\sum_{i=1}^{N}\frac{\vec{p}_i^{\,2}}{m_i} - \frac{p_{\xi 1}}{Q_1^{'}}p_\varepsilon, \tag{59}$$

$$\dot{\eta}_j = \frac{p_{\eta j}}{Q_j}, \dot{\xi}_j = \frac{p_{\xi j}}{Q_j^{'}}, \tag{60}$$

$$\dot{p}_{\eta M} = G_M, \tag{61}$$

$$\dot{p}_{\xi_j} = G_j^{'} - \frac{p_{\xi_{j+1}}}{Q_{j+1}^{'}}p_{\xi_j}, \tag{62}$$

$$\dot{p}_{\xi_M} = G_M^{'}, \tag{63}$$

$$G_1 = \sum_{i=1}^{N}\frac{\vec{p}_i^{\,2}}{m_i} - dNk_BT, \tag{64}$$

$$G_j = \frac{\vec{p}_{\eta_{j-1}}^{\,2}}{Q_{j-1}} - k_BT, \tag{65}$$

sendo o parâmetro Q pode ser obtido a partir das equações

$$Q_1 = dNk_BT\tau^2, \tag{66}$$

$$Q_j = k_BT\tau^2, j = 2,...,M, \tag{67}$$

sendo τ a variável que representa uma escala de tempo do sistema, os termos $\vec{r}_i$ e $\vec{p}_i$ representam as coordenadas e momentos das partículas. Na cadeia de Nosé-Hoover, é possível notar a ação de termostatos sobre os termostatos já existentes, de modo a assegurar que os $M-1$ primeiros momentos apresentem uma correta distribuição de Maxwell-Boltzmann. (MARTYNA et al, 1994; TUCKERMAN et al, 2001, TUCKERMAN, 2010, NOSÉ, 1984; NOSÉ; KLEIN, 1983; HOOVER, 1985)

Em relação às Equações (56) a (65), tem-se ainda que a função G representa a "força" do termostato e tem sua expressão ilustrada nas Equações (64) e (65). As Equações (56) a (65) possuem duas cadeias de Nosé-Hoover, sendo uma acoplada às partículas e outra ao volume. Essa forma de acoplamento se justifica pelo fato de que as variações das posições e dos momentos das partículas ocorrem em uma escala de tempo muito menor que a observada para as variações do volume. Sendo assim, é preferível que esses dois fenômenos sejam termalizados de modo independente. Nessas equações, a "força" do termostato acoplado ao volume é dada de maneira análoga à utilizada para as forças associadas às partículas (MARTYNA et al, 1994; TUCKERMAN et al, 2001, TUCKERMAN,2010)

$$G_1^{'} = \frac{p_\varepsilon^2}{2W} - k_B T \,, \tag{68}$$

$$G_j^{'} = \frac{p_{\xi-1}}{Q_{j-1}^{'}} - k_B T \,. \tag{69}$$

As Equações (56) a (65)são as equações do algoritmo MTK, que conservam a seguinte energia (MARTYNA et al, 1994; TUCKERMAN et al, 2001, TUCKERMAN,2010)

$$H^{'} = \sum_{i=1}^{N} \frac{\vec{p}_i^{\,2}}{2m_i} + U(\vec{r}_1,...,\vec{r}_N) + \frac{p_\varepsilon^2}{2W} + PV + \sum_{j=1}^{M}\left[\frac{p_{\eta_j}^2}{2Q_j} + \frac{p_{\xi_j}^2}{2Q_j^{'}} + k_B T \xi_j\right] + N_f k_B T \eta_1 + k_B T \sum_{j=2}^{M} \eta_j \tag{70}$$

As equações de movimento de Martyna, Tobias e Klein podem ser integradas utilizando o operador de Liouville

$$iL = iL_1 + iL_2 + iL_{\varepsilon,1} + iL_{\varepsilon,2} + iL_{NHC-baro} + iL_{NHC-part} \cdot \tag{71}$$

sendo

$$iL_1 = \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{\vec{p}_i}{m_i} + \frac{p_\varepsilon}{W} \vec{r}_i \right] . \frac{\partial}{\partial \vec{r}_i} \tag{72}$$

$$iL_2 = \sum_{i=1}^{N} \left[\vec{F}_i - \alpha \frac{p_\varepsilon}{W_i} \vec{p}_i \right] . \frac{\partial}{\partial \vec{p}_i} \tag{73}$$

$$iL_{\varepsilon,1} = \frac{p_\varepsilon}{W} \frac{\partial}{\partial \varepsilon} \tag{74}$$

$$iL_{\varepsilon,2} = G_\varepsilon \frac{\partial}{\partial p_\varepsilon} \tag{75}$$

$$iL_{NHC} = -\sum_{i=1}^{N} \frac{p_{\eta 1}}{Q_1} \vec{p}_i \frac{\partial}{\partial \vec{p}_i} + \sum_{i=1}^{M} \frac{p_{\eta j}}{Q_j} . \frac{\partial}{\partial \eta_j} + \sum_{i=1}^{M-1} \left(G_j - p_{\eta j} . \frac{p_{\eta_{j+1}}}{Q_{j+1}} \right) \frac{\partial}{\partial \vec{p}_{\eta_j}} + G_M \frac{\partial}{\partial p_{\eta_M}} \tag{76}$$

sendo

$$\alpha = 1 + \frac{d}{N_f} = 1 + \frac{1}{N} \tag{77}$$

$$G_\varepsilon = \alpha \sum_i \frac{\vec{p}_i^{\,2}}{m_i} + \sum_{i=1}^{N} \vec{r}_i . \vec{F}_i - dV \frac{\partial U}{\partial V} - PV \tag{78}$$

Uma vez que as parcelas referentes aos momentos e às posições do operador de Liouville não comutam entre si, este operador pode ser fatorado utilizando o teorema de Trotter para fatorar que permite que a exponencial de uma soma seja descrita, de forma aproximada, por um produto de exponenciais dos termos dessa soma. Aplicando esse teorema obtêm-se a expressão (MARTYNA et al, 1994; TUCKERMAN et al, 2001, TUCKERMAN,2010)

$$\exp(iL\Delta t) = \exp\left(iL_{NHC-baro}\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_{NHC-part}\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_{\epsilon,2}\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_2\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_{\epsilon,1}\Delta t\right)$$
$$\exp\left(iL_1\Delta t\right)\exp\left(iL_2\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_{\epsilon,2}\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_{NHC-part}\frac{\Delta t}{2}\right)\exp\left(iL_{NHC-baro}\frac{\Delta t}{2}\right) + \mathrm{O}(\Delta t^3) \quad (79)$$

Uma vez fatorado, tem-se que o operador de Liouville pode ser aplicado ao sistema permitindo a atualização das coordenadas e momentos das partículas, dos termostatos, dos barostatos e da variável dinâmica associada ao volume, o que fornece a trajetória do sistema.

3.2.2 Função de distribuição radial

A função de distribuição radial $g_{ij}(r)$ para átomos dos tipos i e j, pertencentes a moléculas distintas, pode ser definida da seguinte forma (BARLETTE; FREITAS, 1999; ALLEN; TILDESLEY, 1987):

$$g_{ij}(r) = \frac{N_{ij}(r, r+\Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j} \quad (80)$$

Nessa equação, a variável r equivale à distância de separação entre os átomos, $N_{ij}(r, r+\Delta r)$ é o número médio de átomos do tipo j encontrados nas camadas esféricas centradas em átomos do átomo i e delimitadas por distâncias entre r e $r+\Delta r$, $4\pi r^2 \Delta r$ é o elemento de volume da camada esférica e ρ_j é a densidade média de átomos do tipo j no sistema. Dessa forma, pode-se dizer que a função de distribuição radial representa a razão entre o valor médio da densidade da espécie j sobre uma casca esférica de raio r, ao redor de uma espécie de referência i, e a densidade que seria observada para a espécie j, na mesma distância r, em um gás ideal com densidade global equivalente à do sistema em estudo (ALLEN; TILDESLEY, 1987; FRENKEL; SMIT, 2002; LEACH, 1996)

Em relação à interpretação das funções de distribuição radial, tem-se: (FRENKEL; SMIT, 2002; LEACH, 1996)

- $g_{ij}(r) < 1$ – Equivale a uma região menos favorável para as partículas do que o caso em que o sistema é um gás ideal.

- $g_{ij}(r) > 1$ – Equivale a uma região mais favorável para as partículas do que o caso em que o sistema é um gás ideal

A função de distribuição radial também pode ser representada pela lei de distribuição de Boltzmann da seguinte forma

$$g^{(n)}(\vec{r}_1,...,\vec{r}_n) = \exp\left(-A^{(n)}(\vec{r}_1,...,\vec{r}_n)/k_B T\right) \tag{81}$$

sendo $A(\vec{r})$ o potencial médio que uma molécula sente devido à presença de uma molécula à distância $\vec{r}$. A correlação do potencial de força média com a função de distribuição radial está ilustrada na Figura 17.

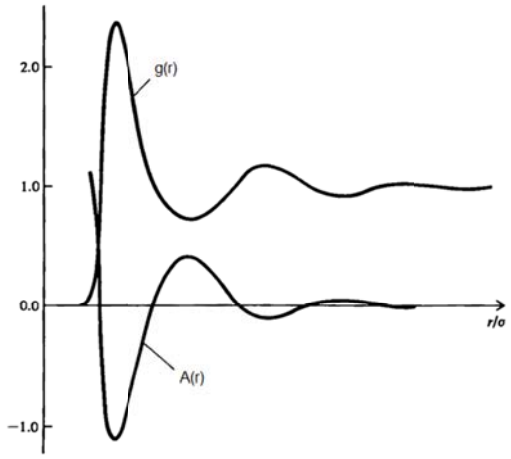


Figura 17 – Ilustração da correlação, equação(81), entre a função que representa a função de distribuição radial g(r) e a função que representa o potencial de força média A(r).(McQUARRIE, 2000)

Observando-se a Figura 17, é possível notar a presença de máximos e mínimos na função de distribuição radial, cujas intensidades se relacionam com a probabilidade de se encontrar um dado átomo j, vizinho ao átomo i, como descrito na interpretação dessas funções. Essa função fornece ainda a localização média, no caso de líquidos, das camadas de solvatação, através da localização dos máximos. Já a localização de um mínimo, $R_{\min}$, fornece o local de transição entre essas camadas. A posição do primeiro mínimo de uma função de distribuição radial permite que o número de coordenação do átomo central i seja estimado através da integração da Equação(80)(BARLETTE; FREITAS, 1999)

$$C_{ij} = \int_0^{R\min} g_{ij}(r) 4\pi r^2 \Delta r dr \,. \tag{82}$$

Um exemplo da importância do estudo das funções de distribuição radialé o fato de que experimentos como difração de raios-X e dispersão de luz em suspensões coloidais fornecem informações sobre essa função, tornando possível uma validação dos resultados obtidos nas simulações. Além disso, essa função exerce um papel fundamental nas teorias relacionadas a sistemas líquidos. (FRENKEL; SMIT, 2002)

3.2.3 Potencial de força média

O potencial de força média (PMF, do inglês *potential of mean force*), $A(\xi)$, em função de uma dada coordenada ξ, foi primeiramente introduzido por Kirkwood em 1935 (KIRKWOOD, 1935), tendo se tornado um conceito chave nas teorias de mecânica estatística modernas para líquidos e sistemas moleculares complexos. Esse potencial pode ser interpretado como uma superfície de energia livre ao longo de uma dada coordenada intramolecular ou intermolecular, como a distância entre dois átomos, o ângulo de uma ligação ou um ângulo de diedro. Matematicamente esse potencial pode ser expresso pela equação

$$-\nabla_j A^{(n)} = \frac{\int \exp(-\beta V)(-\nabla_j V) d\vec{q}_{n+1} \ldots d\vec{q}_N}{\exp(-\beta V) d\vec{q}_{n+1} \ldots d\vec{q}_N} \tag{83}$$

sendo $\nabla_j A^{(n)}$ a força média, sendo assim, $A^{(n)}$ é o potencial de força média (PMF). (KIRKWOOD, 1935; McQUARRIE, 2000)

Usualmente este potencial é empregado para avaliar como essas coordenadas se correlacionam com as mudanças de energia livre, parâmetro fundamental para a descrição da estabilidade de sistemas, por ser mínimo quando o sistema está em equilíbrio e máximo em estados de transição. Quando na presença de um solvente, o potencial de força média inclui efeitos de solvente além das interações intrínsecas entre duas partículas. (LEACH, 2001; ROUX, 1995; SHIRTS; MOBLEY, 2013)

Vários métodos têm sido propostos para calcular o potencial de força média. O tipo mais simples de PMF é a variação de energia livre com a separação r entre duas partículas. É possível antecipar o cálculo do PMF a partir de funções de distribuição $\rho(\xi)$, como a função de distribuição radial utilizando a expressão

$$A(\xi) = -k_B T \ln \rho(\xi) + cons\tan te \tag{84}$$

sendo a constante determinada de modo que a distribuição mais provável corresponda a um valor de energia igual a zero.(LEACH, 2001)

As simulações, sejam elas de Monte Carlo ou de dinâmica molecular, se desenvolvem durante um intervalo finito de tempo ao longo do qual as regiões de configurações espaciais próximas a pontos energéticos de mínimo são amostradas em abundância, e regiões de alta energia são raramente amostradas. Para eventos raros que apresentem barreiras energéticas maiores que o produto k_BT a amostragem direta é impraticável, entretanto, para a construção do potencial de força média,$A(\xi)$, todas as regiões, até mesmo as de alta energia, devem ser adequadamente amostradas. Sendo assim, diversas técnicas de amostragem têm sido desenvolvidas para amostrar adequadamente eventos raros, para o cálculo mais acurado de um potencial de força média, uma destas é a técnica *umbrella sampling* desenvolvida por Torrie e Valleau (TORRIE; VALLEAU, 1974; VALLEAU;TORRIE, 1977). (LEACH, 2001; ROUX, 1995; KÄSTNER, 2011).

3.2.3.1 Umbrella sampling

Nesse método, o sistema microscópico de interesse é simulado na presença de um potencial de viés artificial, que atua como uma perturbação, melhorando a amostragem nas vizinhanças de uma coordenada de reação. O uso desse potencial para conectar regiões separadas energeticamente no espaço de fase é o que deu origem ao nome *umbrella sampling.*(LEACH, 2001; ROUX, 1995; KÄSTNER, 2011)

A simulação com viés é gerada pelo uso de uma energia potencial acrescida do potencial de viés, um termo energético que depende unicamente de uma dada coordenada de reação. Tipicamente estes potenciais de viés são empregados para confinar as variações de uma coordenada ξ em um pequeno intervalo em torno de um valor de referência, melhorando a amostragem dessa região. Este confinamento

faz com que durante cada uma das simulações com viés, apenas uma parcela do potencial de força média seja suficientemente acurada para ser útil. Sendo assim, para obter o potencial de força média durante toda a faixa de interesse de ξ é necessário realizar diversas simulações com viés, cada uma delas em torno de um valor de ξ, denominadas como janelas de simulação. (ROUX, 1995, KÄSTNER, 2011)

Um exemplo do potencial de viés é o uso de funções harmônicas $\omega_i(\xi) = K(\xi - \xi_i)^2/2$, centradas em sucessivos valores de ξ_i, sendo crítica a escolha do parâmetro K, uma vez que ele deve ser grande o suficiente para que o sistema supere a barreira energética de um evento raro, entretanto, valores de K elevados geram distribuições muito estreitas tornando necessário um maior número de simulações para que haja uma boa sobreposição das distribuições. Ao ser inserido o potencial de viés a energia potencial do sistema passa a ser descrita pela equação (LEACH, 2001; ROUX, 1995; KÄSTNER, 2011)

$$V_i^{'}(\xi) = V_i(\xi) + \omega_i(\xi), \tag{85}$$

sendo $V_i^{'}(\xi)$ a energia acrescida do viés, $V_i\ (\xi)$ a energia sem viés e $\omega_i(\xi)$ o potencial de viés.

Para obter a energia livre sem viés é necessário conhecer a distribuição de probabilidade sem viés que é dada pela expressão (KÄSTNER, 2011)

$$\rho_i^s(\xi) = \frac{\int \exp[-\beta V(r)]\delta[\xi^{'}(r) - \xi]d^N r}{\int \exp[-\beta V(r)]d^N r}. \tag{86}$$

Quando a simulação é realizada com viés a distribuição obtida é uma distribuição com viés onde, assumindo um sistema ergódigo, tem-se (KÄSTNER, 2011)

$$\rho_i^v(\xi) = \frac{\int \exp\{-\beta[V(r) + \omega_i(\xi^{'}(r))]\}\delta[\xi^{'}(r) - \xi]d^N r}{\int \exp\{-\beta[V(r) + \omega_i(\xi^{'}(r))]\}d^N r} \tag{87}$$

Considerando que o viés inserido depende apenas da coordenada de reação e a integração no numerador é realizada sobre todos os graus de liberdade, exceto em ξ, as distribuições com e sem viés podem ser correlacionadas da seguinte forma (KÄSTNER, 2011)

$$\rho_i^s(\xi) = \rho_i^v(\xi)\exp[\beta\omega_i(\xi)]\langle\exp[-\beta\omega_i(\xi(r))]\rangle . \tag{88}$$

Sendo $\rho_i^v(\xi)$ obtido via simulação do sistema com viés, $\omega_i(\xi)$ obtido analiticamente e a energia livre f_i independente de ξ e calculada pela expressão

$$f_i = \int \rho^s(\xi)(\exp[-\beta\omega_i(\xi)])d\xi = -(1/\beta)\ln\langle\exp[-\beta\omega_i(\xi)]\rangle , \tag{89}$$

.

com $\rho^s(\xi)$ sendo a distribuição total do sistema sem viés. Conhecendo a expressão para o cálculo da energia livre a Equação (88) pode ser reescrita da forma

$$\rho_i^s(\xi) = \rho_i^v(\xi)\exp[\beta(\omega_i(\xi) - f_i)]. \tag{90}$$

Sendo assim, o cálculo do potencial de força média $A(\xi)$ pode ser feito pela substituição da Equação (90 na Equação (84 o que leva a expressão (KÄSTNER, 2011)

$$A_i(\xi) = -\frac{1}{\beta}\ln(\rho_i^v(\xi)) - \omega_i(\xi) + f_i . \tag{91}$$

Realizadas as simulações, deve-se prosseguir com a remoção do viés e combinação das janelas de simulação para gerar a estimativa final do potencial de força média. Estes últimos passos são os mais importantes em um cálculo empregando-se *umbrella sampling*. Muitos esforços têm sido realizados para resolver o problema de remoção do viés e combinação das simulações, sem que haja perda de informações. Dentre as aproximações propostas destacam-se o método de análise de histogramas ponderados, *Weighting Histogram*s *Analysis Method*, WHAM, e o método *Multistate Bennet Acceptance Ratio*, MBAR (ROUX, 1995)

3.2.3.2 O método WHAM

O método WHAM é capaz de gerar estimativas otimizadas da distribuição de probabilidade total, sem viés e, consequentemente, do potencial de força média, a partir de todos os dados coletados nas simulações. Para isso propõe-se a descrição da distribuição de probabilidade total como uma soma ponderada das distribuições de probabilidade sem viés obtidas a partir de simulações realizadas com viés (Equação (90)). A representação matemática dessa proposta pode ser vista na equação abaixo (KUMAR et al, 1992; ROUX, 1995; SOUAILLE; ROUX, 2001)

$$\rho_0(\xi) = C\sum_i^N p_i(\xi)\rho_i^s(\xi). \tag{92}$$

Na Equação (92), C é uma constante de normalização, N, o número de simulações realizadas, e os pesos $p_i(\xi)$são escolhidos de modo a minimizar o erro estatístico da distribuição de probabilidade total, $\sigma^2(\rho_0(\xi))$, o que é feito a partir de sua diferenciação em relação aos pesos(SOUAILLE; ROUX, 2001)

$$\frac{\partial\left(\sigma^2\left[\rho_0(\xi)\right]\right)}{\partial p_i} = 0. \tag{93}$$

Sob a condição de que os pesos estejam normalizados, $\sum p_i = 1$, tem-se para a distribuição de probabilidades total a seguinte equação (SOUAILLE; ROUX, 2001)

$$\rho_0(\xi) = C\sum_{i=1}^N \frac{n_i}{\sum_{j=1}^N n_j \exp\left[-\beta\left(\omega_j(\xi) - f_j\right)\right]}\rho_i^v(\xi), \tag{94}$$

sendo n o número de dados amostrados em uma dada simulação. Para o cálculo da energia livre do sistema substitui-se a Equação (94), na Equação (89), o que leva a seguinte expressão (SOUAILLE; ROUX, 2001)

$$\exp(-\beta f_k) = C\int \sum_{i=1}^{N} \frac{n_i \exp(-\beta\omega_k(\xi))}{\sum_{j=1}^{N} n_j \exp[-\beta(\omega_j(\xi) - f_j)]} \rho_i^v(\xi) d\xi . \tag{95}$$

que pode ser resolvida de modo autoconsistente. Após a convergência, o potencial de força média sem viés, $A(\xi)$, é obtido através da equação (84)(ATTA-FYNN, 2009)

Por fim, tem-se que este método foi desenvolvido no intuito de evitar problemas como a perda de dados, incertezas elevadas e dificuldades associadas à determinação da constante referente à energia livre, f_k, adicionada ao sistema pela inclusão do potencial de viés, quando se têm mais de uma dimensão na coordenada em análise. (SOUAILLE; ROUX, 2001; ROUX, 1995)

3.2.3.3 O método MBAR

Este método unifica os estimadores de energia WHAM e *Bennet Acceptance Ratio,* BAR. Assim como o WHAM há a combinação de dados provenientes de diferentes estados termodinâmicos para computar a energia livre global. Comparativamente, o MBAR equivale ao WHAM quando utilizado um número de intervalos (*bins)* tal que cada intervalo contenha apenas uma única amostra ou nenhuma, e equivale ao BAR quando considerados apenas dois estados. Em relação às vantagens do método MBAR tem-se que este não requer a construção de histogramas, necessários no WHAM, utiliza os dados gerados em cada simulação de modo mais eficiente que o BAR, fazendo com que todos contribuam para as diferenças de energia livre calculadas, e tem a vantagem de obter as incertezas de modo simples. (CHRISTOV, 2011)

Para compreender o método MBAR pode-se assumir uma simulação com N_j amostras em equilíbrio descorrelacionadas para cada um dos K estados termodinâmicos avaliados em um mesmo ensemble. Para esta simulação, a energia potencial de cada estado é caracterizada pela equação

$$u_i(x) = \beta_i \left[U_i(x) + P_i V(x) + \mu_i^T n(x)\right], \tag{96}$$

sendo $U_i(x)$ a energia potencial incluindo as contribuições dos eventuais potenciais de viés inseridos, $V(x)$ o volume da configuração e P_i a pressão externa, sendo esses dois últimos parâmetros utilizados apenas para simulações no ensemble NPT. Por fim, $n(x)$ é o número de moléculas de cada um dos M componentes do sistema e μ_i são os vetores referentes aos potenciais químicos, parâmetros presentes apenas em simulações no ensemble semi-grande canônico. (CHODERA; SHIRTS, 2008)

Cada uma das $\{x_{in}\}_{n=1}^{N_i}$ configurações provenientes de um estado i é amostrada seguindo a distribuição de probabilidade ilustrada na equação

$$p_i(x) = \frac{q_i(x)}{c_i}, \tag{97}$$

sendo

$$c_i = \int_\Gamma dx q_i(x), \tag{98}$$

em que $q_i(x)$ é a função de densidade não normalizada, $q_i(x) = \exp(-u_i(x))$, sendo c_i a constante de normalização desta função. Para estimar diferenças de energia entre os estados amostrados, a seguinte relação pode ser utilizada (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$\Delta f_{ij} = f_i - f_j = -\ln\frac{c_j}{c_i} = -\ln\frac{\int_\Gamma dx q_j(x)}{\int_\Gamma dx q_i(x)}. \tag{99}$$

Definindo-se a função α_{ij} de forma arbitrária obtêm-se a igualdade (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$c_i \langle \alpha_{ij} q_j \rangle_i = c_j \langle \alpha_{ij} q_i \rangle_j, \tag{100}$$

usando essa correlação para todos os K estados e considerando o estimador empírico apresentado na equação abaixo (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$\langle g \rangle_i = \frac{\sum_{n=1}^{N} g(x_{in})}{N_i}, \tag{101}$$

tem-se

$$\sum_{j=1}^{K} \frac{\hat{c}_i}{N_i} \sum_{n=1}^{N_i} \alpha_{ij} q_j(x_{in}) = \sum_{j=1}^{K} \frac{\hat{c}_j}{N_j} \sum_{n=1}^{N_j} \alpha_{ij} q_i(x_{jn}), \tag{102}$$

sendo a escolha de α_{ij} feita de modo a minimizar a variância. De acordo com os autores (HODERA; SHIRTS, 2008), a função que permite esta minimização é

$$\alpha_{ij}(x) = \frac{N_j \hat{c}_j^{-1}}{\sum_{k=1}^{K} N_k \hat{c}_k^{-1} q_k(x)}, \tag{103}$$

Quando configurações são amostradas seguindo a estatística de Boltzmann, $q_i(x) = \exp(-u_i(x))$, as Equações (102) e (103) podem ser rearranjadas para obter a seguinte expressão (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$\hat{f}_i = -\ln \sum_{j=1}^{K} \sum_{n=1}^{N_j} \frac{\exp[-u_i(x_{jn})]}{\sum_{k=1}^{K} N_k \exp[\hat{f}_k - u_k(x_{jn})]}, \tag{104}$$

esta equação pode ser resolvida de modo autoconsistente através de uma estimativa inicial arbitrária dos valores de f_k.(CHODERA; SHIRTS, 2008)

Como as constantes de normalização são determinadas com uma constante multiplicativa, as energias livres só podem ser calculadas com uma constante aditiva a ela associada, o que faz com que apenas as diferenças de energia livre possam ser determinadas com precisão. O erro associado ao cálculo dessas diferenças pode ser determinado pela expressão

$$\delta^2 \hat{f}_{ij} \equiv \mathrm{cov}(-\ln \vec{c}_j / \vec{c}_i, -\ln \vec{c}_j / \vec{c}_i). \tag{105}$$

Para o cálculo de propriedades de equilíbrio esperadas, $B_i(x)$, um novo estado, $q_B(x)$, pode ser definido (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$q_B(x) = B_i(x) q_i(x) = B_i(x) \exp[-u_i(x_n)], \tag{106}$$

sendo $B_i(x)$ função apenas das configurações e não dos momentos, considerando o mesmo raciocínio exposto anteriormente, tem-se que a expressão do estimador desta propriedade equivale à (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$\langle B \rangle_i = \sum_{n=1}^{N} \frac{B(x_n) \exp[-u_i(x_n)]}{\sum_{k=1}^{K} N_k \exp\left[\hat{f}_k - u_k(x_n)\right]}, \tag{107}$$

Tendo sido calculadas as energias livres previamente, Equação (104), é possível obter a propriedades de equilíbrio esperadas em qualquer estado termodinâmico dentro da faixa amostrada, incluindo o caso sem viés, o que é útil para o estudo de dados provenientes de simulações utilizando a técnica umbrella sampling.

Para o cálculo do potencial de força média (PMF) empregando o estimador do MBAR, inicialmente realiza-se a descorrelação dos dados e, em seguida, define-se a energia potencial reduzida $u_k(x)$ para cada um dos estados. Como o PMF se relaciona com diferenças de energia livre, tem-se que apenas as diferenças entre as energias potenciais reduzidas dos estados são relevantes para seu cálculo. Para um ensemble um ensemble NPT esta diferença é dada pela expressão (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$u_i(x) - u_j(x) = \beta\left[\left(U_i(x) - U_j(x)\right) + P\left(V_i(x) - V_j(x)\right) - \left(F_i(x) - F_j(x)\right) z(x)\right], \tag{108}$$

sendo F_k a força constante aplicada ao longo da direção positiva do eixo z. Considerando o caso particular em que todos os K estados foram simulados à mesma temperatura e pressão, tem-se que o volume e as energias potenciais dependem apenas da configuração, de modo que $U_i(x) = U_j(x)$ e $V_i(x) = V_j(x)$. Com isso, a expressão fica restrita ao termo referente ao potencial de viés que é o único que depende da configuração em estudo (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$u_i(x) - u_j(x) = -\beta\left[F_i(x) - F_j(x)\right] z(x), \tag{109}$$

Para dar prosseguimento ao cálculo do potencial de força média é necessária a introdução de uma função $\chi_i(z)$ que equivale a um, se a configuração amostrada pertence ao intervalo (*bin*) i em análise, e a zero, se não pertence a este intervalo. Considerando que, quando maior o número de configurações em um dado intervalo, maior a chance do sistema se encontrar dentro da faixa de configurações por ele definida, tem-se que a probabilidade de encontrar o sistema em um dado intervalo i pode ser definida pela seguinte equação (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$p_i = \langle \chi_i(z) \rangle, \tag{110}$$

O cálculo da probabilidade apresentada na Equação(110) pode ser feito de modo similar ao apresentado na Equação (107) e, uma vez conhecida esta probabilidade o potencial de força média A_i é calculado pela expressão (CHODERA; SHIRTS, 2008)

$$A_i = -\ln\left(\frac{p_i}{w_i}\right), \tag{111}$$

sendo w_i equivalente ao tamanho relativo do intervalo, sendo necessário para a normalização da função quando são utilizados intervalos de tamanhos distintos. (CHODERA; SHIRTS, 2008)

4 METODOLOGIA

4.1 Cálculos baseados na teoria do funcional de densidade

Os cálculos quânticos apresentados neste trabalho foram efetuados no *cluster* de computadores do Departamento de Química Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense, utilizando-se os programas GAUSSIAN09W e Gaussview.

4.1.1 Determinação do funcional, conjunto base e pseudopotencial

A avaliação da melhor associação entre funcional, conjunto base e pseudopotencial para a descrição dos sistemas em estudo foi realizada através de uma vasta pesquisa na literatura. Ao se detectar que havia divergência entre o que seria mais recomendado, partiu-se para a busca de dados cristalográficos para alguma estrutura semelhante à dos ligantes estudados no presente trabalho.

A busca das estruturas foi realizada na base de dados CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre). Inicialmente, manteve-se fixo o conjunto base, 6-31G(d), realizando-se os cálculos com os pseudopotenciais LANL2DZ e SDD, utilizando, para cada um desses, os funcionais B3LYP, B97D3, BP96, CAM-B3LYP, LC-wPBE, M062X, PBEPBE, PW91PW91, TPSSTPSS, wB97XD.

Para a escolha do melhor par funcional/pseudopotencial, utilizou-se como parâmetro a comparação do comprimento das ligações entre Sr^{2+} e o oxigênio das moléculas de água do aquocomplexo, cujos dados cristalográficos eram conhecidos, com os valores obtidos através dos cálculos. Escolheram-se os dois pares de funcional/pseudopotencial que tiveram melhor resposta para a etapa de determinação do conjunto base. Para isso, manteve-se fixo o par funcional/pseudopotencial, variando-se apenas o conjunto base. Foram utilizados os conjuntos 6-31G(d), 6-31+G(d), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p),TVZP.

O mesmo critério de avaliação foi novamente empregado para a escolha do melhor conjunto base. Sendo assim, definiu-se o trio funcional, pseudopotencial e conjunto base que seria capaz de fornecer a melhor descrição dos sistemas em estudo nos cálculos teóricos subsequentes.

4.1.2 Avaliação dos ligantes

Após a averiguação do número de coordenação do íon Sr^{2+} em água, bem como da geometria de seu aquocomplexo através de dados da literatura, obtendo-se, respectivamente, um número de coordenação igual a oito (Tabela 3) e uma geometria quadrada antiprismática (Figura 18), construiu-se o aquocomplexo de Sr^{2+}de acordo com essas informações, realizando-se a otimização de sua geometria empregando a combinação de pseudopotencial, funcional e conjunto base previamente definido na seção 4.1.1.

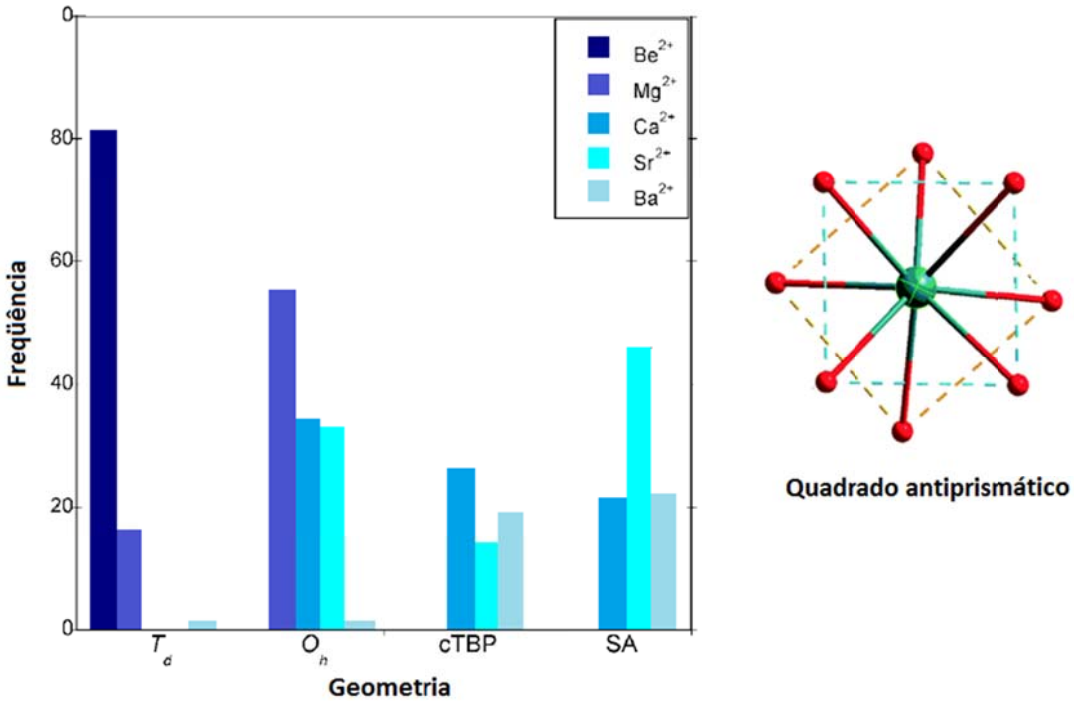


Figura 18 - Percentual de frequência de uma dada geometria de coordenação para cátions de metais alcalinos terrosos (adaptado). (KUPPURAJ; DUDEV; LIM, 2009)

Tabela 3 - Número de coordenação e seus respectivos percentuais de frequência para os cátions metálicos dos principais grupos (adaptado). (DUDEV et al., 2005)

IA (1)			IIA (2)			IIIA (13)			IVA (14)			VA (15)		
Li^{+}	4;60%	6;13%	Be^{2+}	4;90%	3;5%	Al^{3+}	4;74%	6;10%	Ge^{4+}	4;70%	5=3;10%	Sb^{3+}	4;40%	6;27%
Na^{+}	6;51%	4;20%	Mg^{2+}	6;60%	4;23%	Ga^{3+}	4;72%	3;10%	Sn^{4+}	4;40%	6;27%	Bi^{3+}	4;26%	5;22%
K^{+}	4;33%	3;19%	Ca^{2+}	6;41%	7;26%	In^{3+}	4;36%	6;28%	Pb^{2+}	4;39%	6;21%			
			Sr^{2+}	8;46%	6;38%	Tl^{3+}	4;34%	3;22%						
			Ba^{2+}	8;30%	7;25%									

Para se comparar os ligantes em relação ao potencial de atuação como inibidores de incrustação, com ênfase no processo de formação do par iônico

presente durante a formação desses depósitos, utilizou-se a intensidade de interação desses com o cátion de Sr^{2+}. Essa intensidade foi quantificada através da magnitude da energia envolvida na substituição de uma molécula de água do aquocomplexo por uma molécula de ligante. Numericamente, essa energia equivale ao calor de reação, ou seja, é dada pela diferença entre a energia dos produtos e dos reagentes (Equação (113)) da reação

$$[\mathrm{Sr(H_2O)_8}]^{2+} + \mathrm{L} \rightarrow [\mathrm{Sr(H_2O)_7L}]^{2+} + \mathrm{H_2O}.$$

$$\Delta E = \left(E_{H_2O} + E_{[\mathrm{Sr(H_2O)_7L}]^{2+}}\right) - \left(E_L + E_{[\mathrm{Sr(H_2O)_7L}]^{2+}}\right) \quad (1122)$$

No estudo foram utilizados ligantes carbonilados e fosforilados monodentados. Para os ligantes carbonilados foram considerados ligantes aromáticos e alifáticos, já para os fosforilados, apenas ligantes aromáticos com fósforo pentavalente foram utilizados. Grupos substituintes foram utilizados nas moléculas para a avaliação do seu efeito sobre o desempenho dos compostos estudados, sendo esses $–NH_2$, $–CH_3$, $–OCH_3$, –OH, $–NO_2$, –Cl, –Br e –F.

Antes dos cálculos das energias de substituição, foram realizados cálculos de otimização da geometria e análise de frequência de diferentes confôrmeros das moléculas de inibidores, de modo a identificar as estruturas mais estáveis. Para os cálculos de energia de substituição, utilizou-se o pseudopotencial LANL2DZ, o funcional wB97XD e o conjunto base 6-311++G (d,p) para o estrôncio. Para os demais átomos o mesmo par de funcional e conjunto base foi utilizado, dispensando-se o uso do pseudopotencial.

Além da determinação da energia de substituição um dos objetivos do trabalho é buscar correlações entre as propriedades dos ligantes e essa energia, de modo a avaliar como tais correlações influenciam a afinidade dos ligantes pelos cátions metálicos. Sendo assim, utilizou-se a metodologia DFT para o cálculo de alguns parâmetros geométricos e eletrônicos. Os geométricos são a distância entre o cátion Sr^{2+} e o oxigênio do grupo fosforila/carbonila e a distância entre o fósforo/carbono e o oxigênio do grupo fosforila/carbonila. Os eletrônicos são a carga de Mulliken sobre o ligante, a carga de Mulliken sobre o oxigênio do ligante e a energia do orbital HOMO.

4.2 Cálculos de dinâmica molecular (MD)

Os cálculos de dinâmica molecular foram desenvolvidos no *cluster*de computadores do laboratório ATOMS (Applied Thermodynamics and Molecular Simulation). Utilizou-se o *software* livre PLAYMOL (ABREU, 2015) integrado com o *software* livre PACKMOL (MARTÍNEZ et al., 2009) para a geração dos arquivos contendo os dados do sistema como massa e carga dos átomos, ângulos de ligação e de diedro, características das ligações, e também para a geração da caixa de simulação contendo a configuração inicial do sistema. Os cálculos de dinâmica molecular, por sua vez, foram realizados no software livre LAMMPS (Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator) (PLIMPTON, 1995).

O primeiro sistema avaliado foi uma solução aquosa contendo o cátion estrôncio e íons sulfato, já que o objetivo do trabalho envolve o estudo da formação do par iônico composto por essas espécies e a capacidade de ligantes orgânicos interferirem nesse processo, de modo a evitar a formação dos depósitos inorgânicos. Na literatura foram encontrados relatos de simulações de soluções contendo íons sulfato empregando-se, para a água, os modelos SPC/E (CANNON et al, 1994), TIP4P, PL3, DANG-CHANG (WERNERSSON; JUNGWIRTH, 2010) e POL3 (PEGADO, 2012). No entanto, nessa dissertação, utilizou-se o modelo TIP3P para as moléculas de água, devido à disponibilidade de parâmetros compatíveis com os modelos utilizados para o íon sulfato e para os ligantes. O modelo TIP3P considera as cargas parciais iguais a -0,834 e +0,417 para o oxigênio e para o hidrogênio, respectivamente, um comprimento de ligação O-H igual a 0,9752 Å e um ângulo de ligação H-O-H de 104,52º. Em todos os cálculos realizados, tanto o comprimento de ligação quanto os ângulos das moléculas de água foram fixados utilizando-se o algoritmo SHAKE (RYCKAERT ET AL, 1977).

Para o cátion estrôncio, Li e Merz propuseram parâmetros do modelo de Lennard-Jones otimizados para os modelos TIP3P, SPC/E e TIP4P, sendo esses respectivamente, 1,777 Å, 1,778 Å e 1,763 Å para $R_{\min}/2$ e 0,1947 kcal/mol, 0,1955 kcal/mol e 0,1838 kcal/mol para ε (LI;MERZ, 2014). Li e colaboradores também propuseram parâmetros otimizados para o cálculo de propriedades como número de coordenação, distância entre o cátion e o oxigênio da água, definida pelo primeiro mínimo de g(r), e energia livre de hidratação para os mesmos modelos de água

citados anteriormente, obtendo para, TIP3P, $R_{\min}/2$ variando entre 1,81 e 1,672 Å e εvariando entre 0,2213 e 0,1199 kcal/mol (LI et al, 2013). Antes dos esforços recentemente desenvolvidos, um dos modelos mais empregados no estudo de metais alcalinos foi o proposto por Aqvist (1990) para cátions divalentes. O autor propôs seus parâmetros com base em perturbações de energia livre para reproduzir as energias livres de hidratação experimentais e as funções de distribuição radial. Para o Sr^{2+}, os parâmetros são iguais a 1,7415 Å e 0,1182 kcal/mol, para $R_{\min}/2$ e ε, respectivamente, empregando-se o modelo TIP3P para a água, sendo esses os parâmetros escolhidos para o desenvolvimento das simulações. (AQVIST, 1990; MINEHARDT, 2000)

Para o sulfato e para os ligantes fosforilados e carbonilados aromáticos para-substituídos com os substituintes $-NO_2$, -H e $-OCH_3$, utilizaram-se os dados geométricos obtidos após a otimização estrutural via DFT para a definição das coordenadas das moléculas. O arquivo de saída do cálculo de estrutura eletrônica foi utilizado como base para a definição dos comprimentos e ângulos de ligação, ângulos de diedro, cargas parciais e impróprios, empregando-se o comando antechamber (WANG, J. et al., 2006) e outras ferramentas disponíveis no pacote AmberTools14 (CASE et al., 2014). Esse comando permite a obtenção de parâmetros das moléculas orgânicas e das cargas parciais de seus átomos constituintes, com base no campo de força GAFF (Generalized Amber Force Field) (WANG, J. et al., 2004).

Uma observação importante é a necessidade de transformação do parâmetro R_{min} do modelo de Lennard-Jones para a forma adequada de entrada no programa Playmol. Para isso, a seguinte relação deve ser empregada

$$\sigma_{playmol} = \frac{R_{\min}}{\sqrt[6]{2}}. \tag{113}$$

Como a maior parte do estudo de desempenho de novos inibidores de incrustação são realizados a temperaturas e pressões especificadas, visando identificar o impacto desses parâmetros no comportamento dos inibidores e no potencial de formação de incrustações, utilizou-se o ensemble NPT (número de moléculas, pressão e temperatura constantes), com temperatura e pressão iguais a 300K e 1,0 atm, respectivamente. No LAMMPS, a escolha desse ensemble consiste

no uso de termostatos e barostatos de Nosé-Hoover e as equações de movimento utilizadas são as apresentadas por Shinoda e colaboradores (SHINODA et al., 2004). (MARTYNA et al, 1994)

As interações eletrostáticas de longo alcance foram tratadas utilizando o algoritmo Particle-Particle Particle-Mesh (PPPM) implementado no LAMMPS, com uma tolerância de 10^{-4}.

4.2.1 Funções de distribuição radial em solução aquosa de íons sulfato e estrôncio: cálculo direto

Para a realização de cálculos de funções de distribuição radial e números de coordenação, buscou-se na literatura os valores de concentração de estrôncio que causam incrustações severas tendo sido encontrados valores na faixa de 500-1000 mg/l (MOTA et al, 2004). Sendo essa concentração reproduzida quando simulado um sistema contendo 1000 moléculas de água, 1 ânion sulfato e 1 cátion Sr^{2+}. Para a definição do tamanho da caixa de simulação definiu-se a densidade do sistema proposto como sendo igual a 1,0 g/cm^3 o que a foi levou a uma caixa de simulação cúbica com aresta medindo 31,1 Å. Foram consideradas as distribuições do oxigênio e dos hidrogênios da água, bem como do enxofre e do oxigênio do sulfato, ao redor do cátion Sr^{2+}.Um passo de integração de 2,0 fs foi utilizado, tendo sido dedicados 2,5 ns de integração para a etapa de equilibração e 2,5 ns para a aquisição dos dados de simulação. Os demais parâmetros de campo de força e de simulação equivalem aos previamente citados na seção 4.2.

Para todas as simulações, utilizou-se um número de intervalos (*bins*) igual a 50, para a faixa de distâncias radiais de 0 a 12 Å. Essa faixa foi definida de modo a recobrir toda a distância em que as interações entre o cátion e as espécies foi avaliada, já que o raio de corte escolhido foi igual a 12 Å. Para o número de intervalos, tem-se que este divide a faixa de interesse em um número de simulações tal que as janelas de simulação não fiquem distantes a ponto de prejudicar a sobreposição, nem próximas a ponto de tornar necessário um número elevado de simulações para recobrir a faixa de interesse. Diferentes configurações iniciais foram geradas para verificar sua influência nos resultados obtidos.

4.2.2 Funções de distribuição radial em solução aquosa de íons sulfato e estrôncio: emprego da abordagem *umbrella sampling*

Para o cálculo do potencial de força média que descreve a distribuição, ao redor do cátion Sr^{2+}, do oxigênio e do enxofre pertencentes ao íon sulfato, e do oxigênio dos grupos fosforila e carbonila dos ligantes, utilizou-se a abordagem *umbrella sampling,* através do módulo colvars (FIORIN et al., 2013) (variáveis coletivas) disponível no software livre LAMMPS.

O módulo colvars permite a inserção de um potencial harmônico adicional entre dois átomos, pela definição da distância de equilíbrio e da "constante de mola", favorecendo a amostragem de distâncias em torno do valor de equilíbrio definido. Cada par composto por uma distância de equilíbrio e uma constante de mola constitui uma "janela de simulação" do sistema em estudo. Os dados obtidos empregando o colvars permitem a construção de histogramas e a obtenção do potencial de força média (PMF) através de estimadores de energia livre. Nesta dissertação, foram utilizados os métodos WHAM (Weighted Histogram Analysis Method)e MBAR (Multistate Bennett Acceptance Ratio).

Os cálculos de potencial de força média empregando o método WHAM foram realizados com auxílio da aplicação *wham* versão 2.0.9, desenvolvida por Alan Grossfield (GROSSFIELD, 2015). Quando utilizada a metodologia MBAR, empregou-se o software livre *pymbar*, criada por Chodera e colaboradores (CHODERA et al, 2007). Para cada metodologia, foram construídos os potenciais de força médiaa partir de todos os dados amostrados durante a simulação (possivelmente correlacionados) e a partir de um subconjunto dos dados descorrelacionados em relação às distâncias amostradas. Para realizar a descorrelação foi utilizado o algoritmo proposto por CHODERA e colaboradores (CHODERA et al, 2007) onde o custo computacional é reduzido pelo cálculo da função de correlação C_t (Equação (22)) apenas nos instantes $t_i = 1 + i(i-1)/2$, com $i = 1,2,3,\ldots$. Conhecida a função de correlação e os instantes t_i o tempo de correlação é calculado pela Equação (21). Essa aproximação tem uma acurácia aceitável com diferença máxima de 10% entre o valor real e o aproximado do tempo de correlação. (GROSSFIELD, 2015; CHODERA et al., 2007)

Para a análise com o método WHAM, as incertezas para os potenciais de força média foram calculadas utilizando-se todos os dados remanescentes da descorrelação. Para o método MBAR, o mesmo foi feito para os potenciais de força média do enxofre e do oxigênio do sulfato. Para os ligantes, entretanto, a baixa ineficiência estatística (Tabela 25, Apêndice C) tornou necessária a redução da quantidade de dados a serem tratados devido a limitações computacionais. Sendo assim, para os ligantes fosforilados e para o ligante carbonilado com substituinte metóxi, apenas 25000 dados de cada janela de simulação foram descorrelacionados para o cálculo das incertezas e, para os demais ligantes, esse número foi reduzido para 23000 dados.

Em relação à metodologia empregada na análise de incertezas, o WHAM utiliza uma adaptação do método *Monte Carlo Bootstrap Error Analysis,* detalhada por Grossfield no manual da aplicação *wham* 2.0.9. (GROSSFIELD, 2015). Para o MBAR, a análise de erros é feita de modo direto através da Equação (105)já implementadas no pacote *pymbar.py,* sendo essa uma das vantagens do método.

Em relação à metodologia WHAM, tem-se ainda a possibilidade de fazer um cálculo de potencial de força média unidimensional, fornecendo-se apenas os dados de distância de equilíbrio e constante de força do potencial extra inserido entre o cátion Sr^{2+} e o oxigênio do ligante, ou um cálculo bidimensional. O cálculo bidimensional foi disponibilizado por Grossfield para o caso em que há dois termos harmônicos adicionais na simulação o que equivale ao realizado nessa dissertação já que foi utilizado um potencial entre o cátion e o ligante e outro entre o cátion e o sulfato. Para o cálculo bidimensional os parâmetros fornecidos foram a faixa de variação de distâncias amostradas, 11,8 Å a 12,2 Å, tendo sido utilizado um intervalo único para avaliar a contribuição deste segundo potencial no cálculo do potencial de força média de interesse, entre o cátion e o ligante. No programa *wham-2d*a análise de erros não está disponível. (GROSSFIELD, 2015)

4.2.2.1 Solução aquosa contendo íons sulfato e estrôncio

Para a análise das distribuições do oxigênio e do enxofre pertencentes ao íon sulfato ao redor do cátion estrôncio, foi gerada uma caixa de simulação cúbica de 31,1 Å de aresta contendo 1000 moléculas de água, 1 cátion Sr^{2+} e 1 ânion SO_4^{2-}. Utilizou-se um passo de integração igual 2,0 fs, distância de corte de 12,0 Å, 5,0 ns

de equilibração e 4,0 ns para aquisição de dados em cada uma das janelas de simulação, em um total de 124 ns de simulação para o caso do oxigênio e 140 ns de simulação para o caso do SO_4^{2-}.

Para o oxigênio, a análise foi realizada associando-se a um dos átomos de oxigênio do sulfato um potencial harmônico cuja distância de equilíbrio entre o oxigênio e o estrôncio e constante de força variam a cada janela de simulação e foram escolhidas respeitando-se o critério apresentado na seção 3.2.3.1. Para as distâncias de equilíbrio de 2,0 a 2,8 Å, separadas por intervalos (Δr) de 0,2 Å utilizou-se uma constante de força de 200 kcal.mol^{-1}.Å^{-2}. Para as distâncias de referência 2,9 a 5,1 Å, com Δr = 0,2 Å utilizou-se uma constante de força de 75 kcal.mol^{-1}.Å $^{-2}$. Por fim, para as distâncias de equilíbrio de 5,2 a 9,1 Å, com Δr = 0,3 Å, utilizou-se uma constante de força de 50 kcal.mol^{-1}.Å^{-2}.

Observando-se o resultado desta simulação, percebeu-se um elevado índice de correlação, o que levou a uma amostragem pobre das janelas referentes às distâncias de 3,1; 3,3; 3,5; 4,3; 4,5; 5,1 e 5,3 Å. Devido a isso, foram executadas novas simulações de 12 ns para as cinco primeiras distâncias, e de 20,0 ns para as duas últimas, utilizando as constantes de força previamente citadas.

Para o enxofre, a análise foi realizada associando-se ao enxofre do sulfato um potencial harmônico cuja distância de equilíbrio entre o enxofre e o estrôncio varia a cada janela de simulação respeitando-se o critério apresentado na seção 3.2.3.1. Para as distâncias de equilíbrio de 2,0 a 2,6 Å, separadas por intervalos (Δr) de 0,2 Å, 2,75 a 2,85 Å, separadas por intervalos (Δr) de 0,15 Å, utilizou-se uma constante de força de 200 kcal.mol^{-1}.Å^{-2}. Para as distâncias de equilíbrio de 2,9 Å, 3,3 Å e 3,7 a 4,9 Å, separadas por intervalos (Δr) de 0,2 Å, utilizou-se uma constante de força de 75 kcal.mol^{-1}.Å^{-2}. Para as distâncias de equilíbrio de 3,4 a 3,5 Å e 4,3 a 4,35 Å, separadas por intervalos (Δr) de 0,05 Å, utilizou-se uma constante de força de 100 kcal.mol^{-1}.Å^{-2}. Por fim, para as distâncias de equilíbrio de 5,2 a 9,1Å separadas por intervalos (Δr) de 0,3 Å, utilizou-se uma constante de força de 50 kcal.mol^{-1}.Å^{-2}.

Observando o resultado desta simulação percebeu-se um elevado índice de descorrelação o que levou a uma pobre amostragem das janelas referentes às distâncias 2,75; 2,80; 2,85; 3,30; 3,40; 3,45; 4,20; 4,25 e 4,35 Å. Devido a isso, para a melhora da amostragem, foram feitas novas simulações de 12,0 ns para cada uma destas distâncias, utilizando as mesmas constantes de força previamente citadas.

4.2.2.2 Solução aquosa contendo íons sulfato e estrôncio e ligante carbonilado ou fosforilado

Para fins de comparação dos efeitos dos substituintes do ligante nas interações entre o oxigênio do grupo carbonila ou fosforila do ligante e o cátion Sr^{2+}, foram escolhidos três ligantes cabonilados e fosforilados com substituintes de naturezas diferentes em relação à capacidade de compartilhamento de elétrons. Os substituintes foram os grupos $–NO_2$ (elétron-atraente), $-OCH_3$ (elétron-doador) e –H (neutro).

Para essas simulações, foram geradas caixas cúbicas de 31,2 Å de aresta contendo 1000 moléculas de água, um átomo de Sr^{2+}, uma molécula de SO_4^{2-} e uma molécula do ligante. Na simulação, foi empregado um raio de corte de 12,0Å, passo de integração igual a 1,0 fs, 2,0 ns para a etapa de inicialização, partindo de uma configuração inicial contendo as restrições do potencial harmônico da primeira janela amostrada, e 2,0 ns para cada janela de amostragem, totalizando 70,0 ns de simulação para os ligantes fosforilados e 62,0 ns para os ligantes carbonilados destinados à aquisição dos dados para posterior análise estatística.

Como nos cálculos DFT se observou que o oxigênio da carbonila ou da fosforila é o ponto em que ocorre a interação mais forte entre o ligante e o cátion, a distribuição dos oxigênios do grupo fosforila ou carbonila ao redor do cátion Sr^{2+} foi escolhida como objeto de estudo das simulações de dinâmica molecular. Para uma melhor análise dos ligantes, a molécula de sulfato foi mantida ao redor de uma distância em que sua influência sobre o cátion pôde ser considerada desprezível. Para isso, utilizou-se um potencial harmônico com constante de força igual a 400,0 $kcal.mol^{-1}.Å^{-2}$ e uma distância de referência igual a 12,0 Å.

Para os ligantes fosforilados, utilizou-se um potencial harmônico com constante de força igual a 200 $kcal.mol^{-1}.Å^{-2}$ para as distâncias de equilíbrio de 2,0 a 2,6Å (com Δr = 0,2 Å). Já para as distâncias de equilíbrio 2,7 a 4,2Å (Δr = 0,15 Å) e de 4,4 a 5,2 Å (Δr = 0,2 Å) a constante de força foi de 100 $kcal.mol^{-1}.\ Å^{-2}$. Por fim, para as distâncias de equilíbrio 5,3 a 9,5 Å (Δr = 0,3 Å), a constante de força utilizada foi de 50 $kcal.mol^{-1}.\ Å^{-2}$. Tanto as distâncias de equilíbrio como as constantes de força foram definidas respeitando-se os critérios apresentados na seção 3.2.3.1.

Para os ligantes carbonilados, utilizou-se um potencial harmônico com constante de força igual a 200 kcal.mol^{-1}.Å^{-2} para as distâncias de equilíbrio2,0 a 2,6Å (Δr = 0,2 Å). Para as distâncias de equilíbrio 2,7 a 5,1 Å (Δr = 0,2 Å) a constante de força utilizada foi de 100 kcal.mol^{-1}. Å^{-2}. Por fim, para as distâncias de equilíbrio 5,2 a 9,1 Å (Δr = 0,3 Å), a constante de força utilizada foi de 50 kcal.mol^{-1}. Å^{-2}. Tanto as distâncias de equilíbrio como as constantes de força foram definidas respeitando-se os critérios apresentados na seção 3.2.3.1.

Como, diferente do potencial inserido entre o estrôncio e o ligante orgânico, o potencial inserido entre o cátion Sr^{2+} e o sulfato foi mantido constante em todas as simulações, mesmos valores de constante de força e distância de referência, tem-se que a energia potencial reduzida a ser empregada para o cálculo do potencial de força média na metodologia MBAR não incluirá o termo referente a esse potencial, já que este independe da configuração, sendo anulado na Equação (108).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Escolha do funcional, conjunto base e pseudopotencial empregado nos cálculos DFT

Como apresentado na metodologia, inicialmente fez-se uma busca na literatura de modo a avaliar quais os funcionais, conjuntos base e pseudopotenciais mais utilizados em cálculos envolvendo o cátion Sr^{2+}. Nos artigos encontrados, observou-se o uso predominante do funcional B3LYP, além dos funcionais BP86 e MP2.Em relação ao pseudopotencial, tem-se o uso do LANL2DZ e do SDD, ou mesmo a ausência de pseudopotenciais. Por fim, em relação ao conjunto base, tem-se 3-21(G), 6-31G(d), 6-31G**, 6-311G(d,p), 6-311++G(3df,3pp) e TVZP, entre outros. A grande variação na definição dos funcionais, conjuntos base e pseudopotenciais demonstra que não há um consenso em relação à combinação mais adequada para o estudo de sistemas contendo Sr^{2+} (COX et al., 2011; LI et al., 2011; WANG; ANDREWS, 2004; MAKRLÍKA; TOMANB; VANURAC, 2013; DAIN et al., 2011; BODA et al., 2012).

Devido a isso, realizou-se uma busca de dados cristalográficos de compostos orgânicos com estruturas similares às que seriam utilizadas no estudo, ou seja, estruturas que apresentassem um aquocomplexo de estrôncio interagindo com um ligante orgânico. Essa busca foi efetuada na base de dados CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre), e levou às estruturas apresentadas na Figura 19.

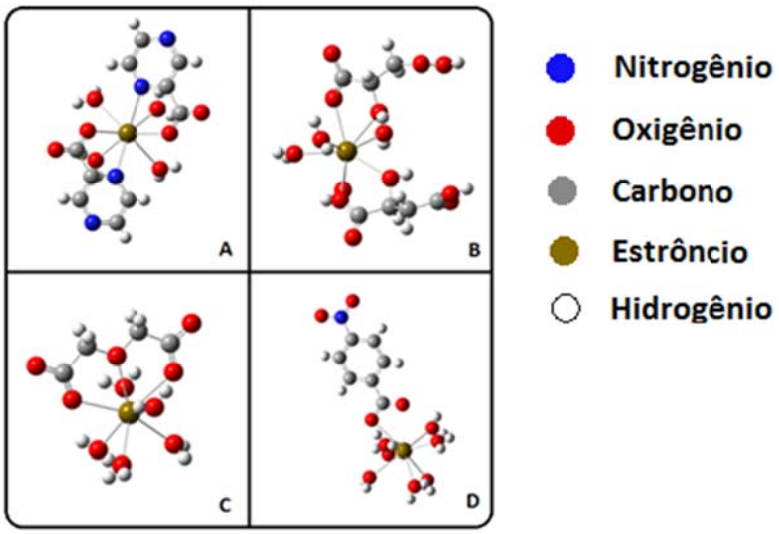


Figura 19 - Estruturas selecionadas do Cambridge Crystalographic Data Centre.

Dentre essas estruturas, optou-se por desenvolver os cálculos com a apresentada na Figura 19.D por esta ser a única que apresenta um ligante orgânico monodentado, similar aos ligantes estudados no presente trabalho.

No desenvolvimento dos cálculos DFT para o íon Sr^{2+}, o uso de pseudopotenciais permite que esse cátion metálico volumoso seja avaliado de forma simplificada através da descrição dos elétrons mais internos por meio da inclusão de um potencial no Hamiltoniano, mantendo-se uma descrição detalhada apenas para os elétrons de valência. Essa aproximação é válida porque metais volumosos, ao estabelecerem ligações, mantêm o estado atômico dos seus elétrons mais internos praticamente inalterados, o que os torna irrelevantes para a descrição das interações, enquanto os elétrons de valência sofrem modificações significativas. (YOUNG, 2001)

Retomando a definição dos pseudopotenciais e dos funcionais, a combinação escolhida está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais escolhidos.

Pseudopotencial	**LANL2DZ**		**SDD**	
Funcional	**wB97XD**		**LC-wPBE**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância entre Sr^{2+} e oxigênio (Sr^{2+}-O) (Å)	Desvio (%)	Distância entre Sr^{2+} e oxigênio (Sr^{2+}-O) (Å)	Desvio (%)
2.673	2.668	-0.2	2.665	-0.3
2.728	2.644	-3.1	2.647	-2.9
2.737	2.651	-3.1	2.611	-4.6
2.584	2.683	3.9	2.654	2.7
2.639	2.664	1.0	2.654	0.6
2.570	2.631	2.4	2.583	0.5
2.666	2.580	-3.2	2.573	-3.5
2.603	2.588	-0.6	2.559	-1.7
Média dos desvios		-0.37		2,68
Desvio padrão dos desvios		2.68		2,46

A escolha dos pseudopotencias foi realizada de acordo com a capacidade de descrição das distâncias entre o estrôncio e os átomos de oxigênio da água e, principalmente, da distância entre o estrôncio e o oxigênio da carbonila, devido ao interesse na correta descrição da interação do aquocomplexo com o ligante orgânico.

Para os pseudopotenciais LANL2DZ e SDD, o funcional M062X (Apêndice A, Tabela 7 e Tabela 9) apresentou desvio padrão dos erros igual a 2,60 e 2,30,

respectivamente. Esses valores são inferiores aos observados para o wB97XD e para o LC-wPBE, que são os funcionais escolhidos. Entretanto, o M062X não foi o funcional escolhido devido ao seu pior desempenho na descrição da ligação entre o Sr^{2+} e o oxigênio do ligante orgânico, apresentada na primeira linha das tabelas de comparação destas distâncias.

Observando-se os dados, notam-se erros de até 5% nos cálculos. Uma possível origem do desvio observado entre os dados experimentais e os resultados dos cálculos é o empacotamento denso das estruturas na forma cristalina experimentais. Já que estão sendo comparados dados cristalográficos de estruturas sólidas, nas quais as moléculas tendem a se organizar para maximizar as interações intermoleculares, com resultados de cálculos que consideram uma molécula isolada, sem interações com as vizinhanças, em uma condição próxima a do estado gasoso ideal.

Em seguida, foram efetuados cálculos variando os conjuntos base para os dois pares de pseudopotencial e funcional apresentados na Tabela 4. Os melhores funcionais para cada um dos casos podem ser vistos na Tabela 5.

Tabela 5- Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais com o conjunto-base escolhido.

Pseudopotencial	**LANL2DZ**		**SDD**	
Funcional	WB97XD		LC-wPBE	
Conjunto base	6-311++G(d,p)		6-311++G(d,p)	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	DistânciaSr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	DistânciaSr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.687	0.5	2.659	-0.5
2.728	2.686	-1.5	2.660	-2.5
2.737	2.653	-3.1	2.629	-4.0
2.584	2.643	2.3	2.630	1.8
2.639	2.637	-0.1	2.616	-0.8
2.570	2.642	2.8	2.626	2.2
2.666	2.650	-0.6	2.639	-1.0
2.603	2.632	1.1	2.612	0.3
Média dos desvios		0.19		-0.56
Desvio padrão dos desvios		1.95		2.05

Como pode ser visto da Tabela 10 à Tabela 13 do Apêndice A, nem sempre o conjunto base de maior complexidade é aquele responsável pela melhor descrição do sistema. Esse comportamento decorre do fato de que o uso de pseudopotenciais,

funcionais e conjuntos base em um cálculo DFT incluem erros de cálculo, e o melhor conjunto para o desenvolvimento dos cálculos será aquele com o qual houver a maior ocorrência de compensação de erros entre as aproximações utilizadas. No caso em estudo, o melhor conjunto base foi o 6-311++G (d,p) para ambos os casos. De acordo com a notação apresentada na seção 3.1.4, esse conjunto base é constituído pela descrição de cada orbital interno por uma contração composta por seis orbitais GTO primitivos, e pela descrição de cada orbital externo por três contrações, uma com três primitivas e duas com uma primitiva. Além disso, foram adicionadas funções primitivas d e p que conferem à função de onda uma maior flexibilidade em relação à modificação de sua forma e, portanto, em relação à polarização. Por fim, tem-se a adição de funções difusas para todos os átomos, úteis para cátions com alta distribuição de densidade eletrônica e também para a descrição de interações de longo alcance. (YOUNG, 2001)

5.2 Avaliação da interação entre os ligantes e o aquocomplexo de estrôncio utilizando a teoria do funcional de densidade

5.2.1 Otimizaçãodo aquocomplexo de Sr^{2+}

A primeira etapa consistiu na otimização da molécula de água e da estrutura do aquocomplexo de Sr^{2+} utilizando o método DFT, o funcional wB97XD, o conjunto base 6-311++G (d,p) e o pseudopotencial LANL2DZ para o estrôncio. A estrutura do aquocomplexo foi elaborada como um quadrado antiprismático, haja vista que esta é a geometria indicada pela literatura (Figura 18), e também a observada nas estruturas coletadas do CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre), como pode ser visto na Figura 19.Como resultado dessa simulação obteve-se a estrutura ilustrada pela Figura 20.

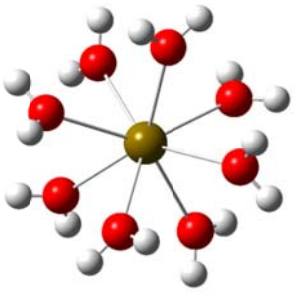


Figura 20 - Aquocomplexo de estrôncio na geometria otimizada de quadrado antiprismático.

Essa estrutura apresenta número de coordenação igual a 8 e distâncias $(Sr^{2+} - O)$ na faixa de 2,65 a 2,66 Å, parâmetros coerentes com os encontrados na literatura, como pode ser visto na seção 2.3.1.

5.2.2 Otimizaçãodos ligantes

Após a otimização do aquocomplexo, realizou-se a otimização das estruturas dos ligantes carbonilados e fosforilados e dos aquocomplexos $[Sr(H_2O)_7L]^{2+}$ gerados, com L sendo um ligante carbonilado ou fosforilado. No presente trabalho, definiram-se como ligantes para-substituídos aqueles nos quais o grupamento R substituinte está na posição para do anel aromático, e como ligantes do tipo diretamente ligados, aqueles nos quais não há o anel aromático, como pode ser visto na Figura 21.

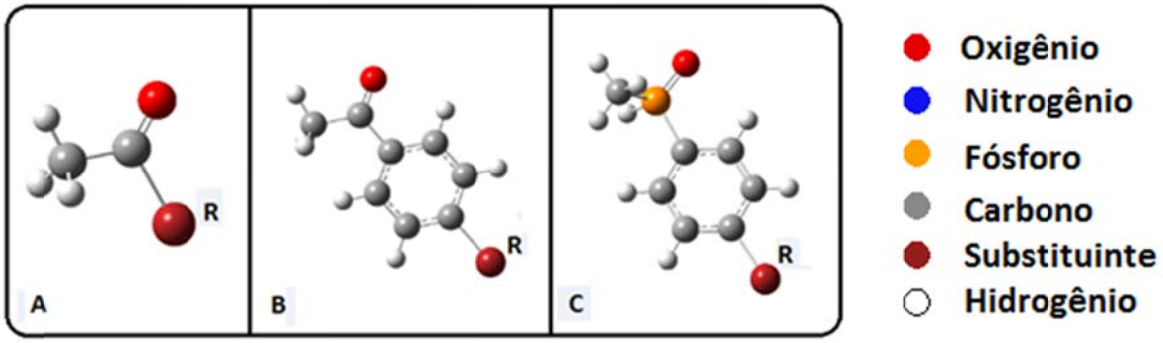


Figura 21 - Exemplos de ligantes estudados. (A) Ligantes carbonilados do tipo diretamente ligado. (B) Ligantes carbonilados do tipo para-substituídos. (C) Ligantes fosforilados do tipo para-substituídos.

5.2.3 Efeitos eletrônicos

No presente trabalho, a avaliação dos resultados obtidos nos cálculos DFT tem sua fundamentação nos efeitos eletrônicos dos substituintes. Por isso, é importante a apresentação desses conceitos.

De acordo com Fonseca (2007), os efeitos eletrônicos são aqueles que provocam o deslocamento de elétrons no interior das moléculas e induzem à formação de regiões de maior e de menor densidade eletrônica, ou seja, regiões “mais negativas” ou “mais positivas”. Esses efeitos podem ser divididos em indutivos e em efeitos mesômeros ou de ressonância. (FONSECA, 2007)

Os efeitos indutivos estão presentes em compostos orgânicos saturados e envolvem elétrons de ligações sigma (σ), estando associados à diferença de eletronegatividade entre os átomos envolvidos na ligação. Diz-se que a molécula apresenta efeito indutivo negativo quando um átomo ou grupo de átomos provoca a polarização no sentido de afastar o par de elétrons da cadeia carbônica. Esse efeito é observado para substituintes de elevada eletronegatividade como halogênios, alcóxi e, mais fracamente, em grupos nitrogenados. Já o efeito indutivo positivo é aquele em que o átomo ou grupo de átomos provoca a polarização no sentido de aproximar o par de elétrons da cadeia carbônica. Dentre os substituintes que apresentam esse efeito, podem-se citar as cadeias alquílicas. (FONSECA, 2007)

Por outro lado, o efeito de ressonância se manifesta em compostos orgânicos insaturados por envolver deslocalização de elétrons de ligações π, principalmente das ligações π conjugadas. Diz-se que o substituinte apresenta efeito de ressonância negativo quando ele atrai para si os elétrons de uma ligação, e que apresenta efeito positivo quando cede pares de elétrons para a cadeia carbônica. Dentre os grupos capazes de exercer um efeito de ressonância negativo, têm-se carbonilas, acilas, carboxilas, ciano, éster e nitro, enquanto para o efeito positivo podem-se citar os grupamentos que possuem um ou mais pares de elétrons livres como aminas, hidroxila, alcóxi e halogênios. (FONSECA, 2007)

Um dos parâmetros utilizados para a descrição da natureza dos substituintes em relação a suas características eletrônicas é o parâmetro desenvolvido por Louis P. Hammet (1984-1987). Por definição, o parâmetro de Hammet visa avaliar o quanto um grupamento é capaz de doar ou retirar elétrons em relação ao hidrogênio, para o qual esse parâmetro é definido como nulo. A interpretação do parâmetro pode ser feita da seguinte forma: quanto mais positivo seu valor, maior o caráter elétron-atraente do grupamento, e quanto mais negativo seu valor, maior o caráter elétron-doador. (MERLO, 2015)

O parâmetro de Hammet varia de acordo com a posição do substituinte no anel aromático. Existem na literatura valores tabelados para diversos substituintes na posição meta e para, sendo os efeitos indutivos mais importantes na posição meta do que na posição para, onde o efeito de ressonância é predominante. De acordo com o parâmetro de Hammet, os grupamentos estudados neste trabalho podem ser organizados em ordem crescente de capacidade de doação de elétrons,

utilizando os dados disponíveis na Tabela 15 do Apêndice B, como apresentado na Figura 22. (MERLO, 2015)

$$\mathrm{NO_2} < CN < Br = Cl < F < H < \mathrm{CH_3} < \mathrm{OCH_3} < OH < \mathrm{NH_2}$$

Figura 22 - Ordem crescente em relação à capacidade de doação de elétrons de acordo com o parâmetro de Hammet. (HANSCH; LEO, 1979)

5.2.4 Ligantes carbonilados

5.2.4.1 Energia de substituição nos complexos de $[Sr(H_2O)_7L]^{2+}$

Na Figura 23 encontra-se a representação gráfica da energia de substituição (Equação (113)), nos complexos $[Sr(H_2O)_7L]^{2+}$ para os ligantes carbonilados diretamente ligados e para-substituídos. Os dados utilizados para a elaboração desses gráficos estão disponíveis na Tabela 14 no Apêndice B.

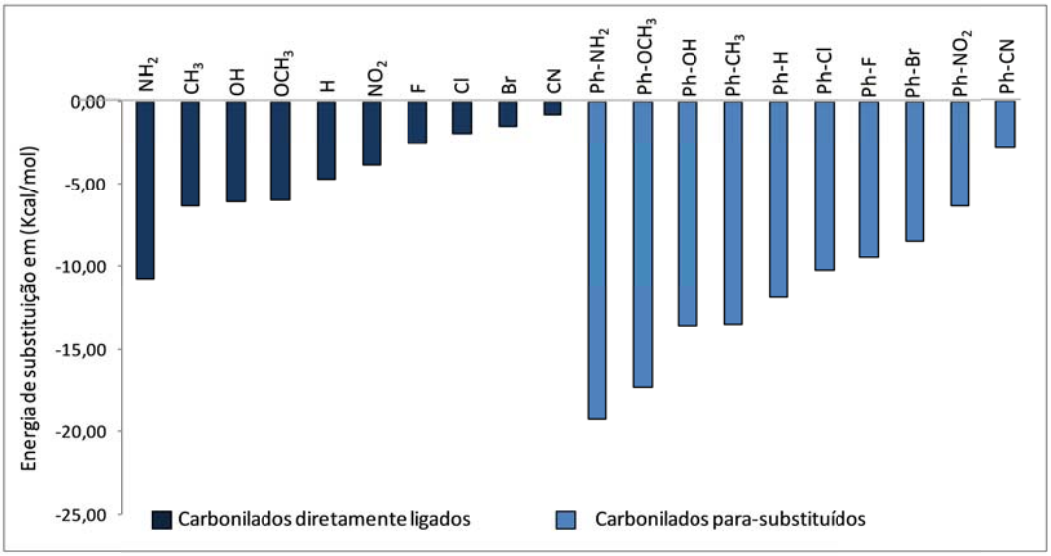


Figura 23 - Comparação das energias de substituição dos compostos carbonilados.

As técnicas computacionais, de modo geral, consideram que quanto menor a energia de um sistema, maior a sua estabilidade, sendo esse o parâmetro utilizado, por exemplo, para a determinação da configuração de uma dada molécula. Para se utilizar esse conceito, é necessária a definição do ponto em que a energia de um dado sistema é nula. No caso dos métodos *ab inito* e DFT, esse ponto equivale àquele em que todos os núcleos e elétrons estão infinitamente distantes uns dos outros. (YOUNG; 2001)

Conhecendo-se a forma como os métodos computacionais lidam com a energia de um sistema, nota-se na Figura 23que a interação do ligante com o cátion Sr^{2+} é mais favorável do que aquela entre o cátion e uma molécula de água, já que para todos os ligantes a energia de substituição foi negativa.

Em relação à natureza dos substituintes, uma análise geral revela que substituintes elétron-atraentes geram energias de substituição inferiores às observadas para os substituintes elétron-doadores. Esse comportamento se deve ao fato de que, quanto maior a capacidade de doação de carga do substituinte, maior será a densidade de carga sobre o oxigênio e, consequentemente, maior sua interação com o cátion de estrôncio, o que aumenta a estabilidade do aquocomplexo e resulta nas energias de substituição mais negativas.

Quanto à posição dos substituintes, nota-se que os ligantes para-substituídos apresentam energias de substituição mais negativas do que as observadas para os ligantes com substituintes diretamente ligados ao grupo funcional. Essa diferença pode ser justificada com base nos efeitos eletrônicos presentes. No caso dos derivados para-substituídos, a presença do anel aromático e a distância do substituinte em relação grupamento carbonila, por estar localizado na posição para, fazem com que o efeito indutivo seja desprezível em relação ao efeito de ressonância, permitindo a clara caracterização do substituinte como aceptor ou doador de elétrons. Para os substituintes diretamente ligados, essa caracterização do substituinte é dificultada pela competição entre os efeitos indutivos e de ressonância, decorrente da ausência do anel aromático. A presença simultânea de efeitos indutivos negativos e efeitos de ressonância positivos reduz a capacidade de interação desses ligantes, levando a valores menos negativos de energia de substituição.

A percepção desse efeito fica clara na análise das energias de substituição que estão ilustradas na Figura 23. Avaliando os resultados dos substituintes diretamente ligados, é possível notar que a energia de substituição para a metila é mais negativa que a observada para os grupos hidroxila e metoxila, ao contrário do previsto através do parâmetro de Hammet (Figura 22). Esse desvio resulta do comportamento dual dos grupos oxigenados que, por estarem diretamente ligados à carbonila, apresentam efeito indutivo negativo devido à elevada eletronegatividade e efeito de ressonância positivo pela presença de pares de elétrons livres. A presença do efeito indutivo negativo atenua sua atuação como elétron-doador, tornando-a

inferior à observada para o substituinte metila, cujo efeito indutivo de doação de carga é dominante.

Outro desvio em relação ao previsto com base nos parâmetros de Hammet pode ser observado para os substituintes diretamente ligados, já que a energia de substituição calculada para o grupo nitro é inferior à dos halogenetos e do ciano. De acordo com os efeitos eletrônicos, tem-se que (1) os halogenetos são fortes aceptores de elétrons por efeito indutivo e fracos doadores de elétrons por efeito de ressonância, (2) o grupo ciano é receptor de elétrons por efeito de ressonância e (3) o grupo nitro é receptor pela ação conjunta de ambos os efeitos. Com base nessas informações, o esperado seria uma energia de substituição tão menos negativa quanto possível para o substituinte nitro. Entretanto, avaliando-se a estrutura final do aquocomplexo interagindo com esse ligante, tal como apresentado na Figura 24, nota-se que o oxigênio do grupo nitro estabelece interações do tipo ligação de hidrogênio com as moléculas de água que constituem o aquocomplexo. Essas interações auxiliam a estabilização do complexo formado pela substituição de uma molécula de água do aquocomplexo de estrôncio pelo ligante carbonilado que tem grupo nitro como substituinte. Além disso, essas interações intermoleculares reduzem a carga parcial sobre os oxigênios do grupo nitro, atenuando o efeito indutivo negativo desse substituinte, o que gera um aumento na densidade de carga sobre o oxigênio da carbonila do ligante e resulta em uma energia de substituição inferior à dos demais grupamentos elétron-atraentes.

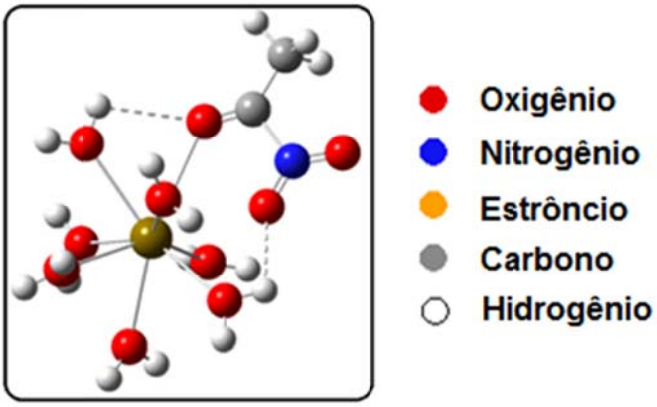


Figura 24 - Aquocomplexo com o ligante carbonilado contendo o substituinte nitro diretamente ligado. Representação das interações intermoleculares que causam os desvios na energia de substituição.

Avaliando-se a energia de substituição dos ligantes carbonilados para-substituídos, apresentada na Figura 23, notam-se dois desvios, que são a energia

de substituição do grupo metóxi mais negativa que a do substituinte hidroxila e a energia de substituição do grupo nitro mais negativa que a do substituinte ciano. A justificativa para esses desvios pode ser encontrada na avaliação da geometria final do complexo estabelecido entre o aquocomplexo de estrôncio e o ligante. No caso do grupo nitro, ao se observar o ângulo de diedro estabelecido entre a estrutura do ligante e o grupo substituinte, tem-se que o grupo ciano tem uma distorção na ordem de 0,3º após a otimização da geometria, enquanto o nitro tem em sua estrutura otimizada uma distorção da ordem de 7º. Essa distorção prejudica o alinhamento dos orbitais p envolvidos no efeito de ressonância negativo, reduzindo a capacidade de deslocamento da densidade de carga para si realizada pelo grupo nitro e tornando a interação desse grupo com o aquocomplexo mais estável que a observada para o grupo ciano, onde esse efeito não está presente.

Para o grupo metóxi, a justificativa do desvio se dá pelas interações, do tipo ligação de hidrogênio, estabelecidas com o aquocomplexo. O estabelecimento dessas interações está relacionado com o acentuado caráter elétron-doador do substituinte, como pode ser visto na Figura 26, cujos dados utilizados para elaboração estão disponíveis na Tabela 20do Apêndice B. Note-se que o substituinte amino não está representado nessa figura, pois seu elevado caráter elétron-doador levou ao estabelecimento de duas interações do tipo ligação de hidrogênio, como se vê na Figura 25.Isso justifica, inclusive, a observação de energia bem mais negativa que a dos demais substituintes, devido à maior estabilização do complexo.

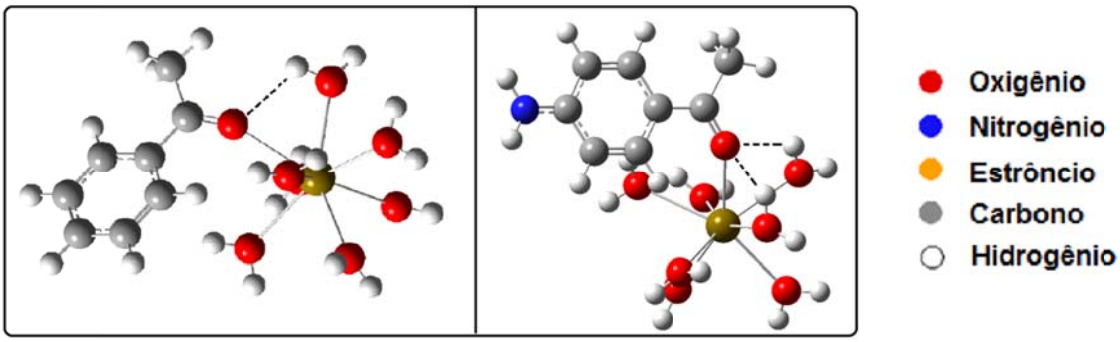


Figura 25 - Representação das interações do tipo ligação de hidrogênio, linhas pontilhadas, estabelecidas pelo oxigênio da carbonila quando presente na posição para o substituinte amino, à direita, e quando presentes os demais substituintes, como o hidrogênio, à esquerda.

Como as interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio têm uma natureza eletrostática sua intensidade depende tanto do comprimento da ligação

quanto da carga das espécies envolvidas. Essa é tão mais intensa quanto menor for o comprimento da ligação e quanto maior for a carga das espécies envolvidas. Avaliando-se as distâncias de interação intermolecular entre o oxigênio da carbonila e o hidrogênio da molécula de água do aquocomplexo, tem-se que a geometria final do complexo formado entre o ligante e o substituinte metoxi e o aquocomplexo de estrôncio é aquela que apresenta a menor entre as distâncias encontradas. Somando-se o menor comprimento de ligação com a densidade de carga concentrada sobre o oxigênio pelo efeito elétron-doador do grupo metóxi, tem-se uma forte interação intermolecular que auxilia a estabilização desse aquocomplexo, tornando-o mais estável que o estabelecido pelo ligante com o grupo hidroxi, no qual esse efeito geométrico não foi percebido.

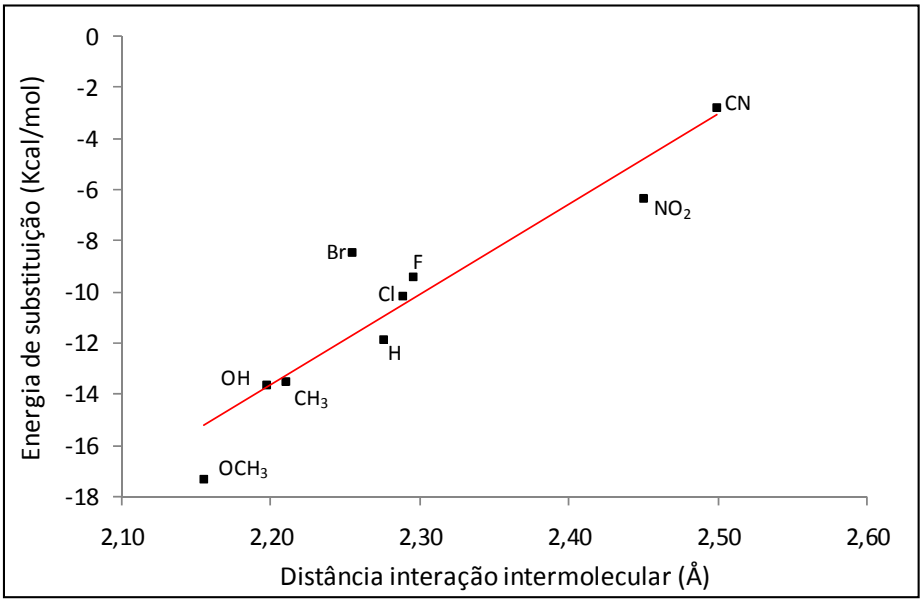


Figura 26 - Correlação entre a distância de interações intermoleculares estabelecidas entre hidrogênios das moléculas de água do aquocomplexo com o oxigênio da carbonila (ilustrada na Figura 25) e energia de substituição para os compostos carbonilados para-substituídos

Considerando o fato de que o parâmetro de Hammet é capaz de descrever a capacidade de acepção e doação de elétrons, como citado previamente, e que esse é o principal fator responsável pelas variações de energias de substituição dos diversos ligantes, espera-se que exista uma boa correlação entre tal parâmetro e a energia de substituição. Observando-se o gráfico que representa essa correlação, ilustrado na Figura 27, tem-se um coeficiente de correlação igual a 0,868, onde os desvios da linearidade resultam do estabelecimento de interações secundárias,

como as interações do tipo de ligação de hidrogênio com o aquocomplexo, além da interação entre o oxigênio da carbonila e o cátion Sr^{2+}.

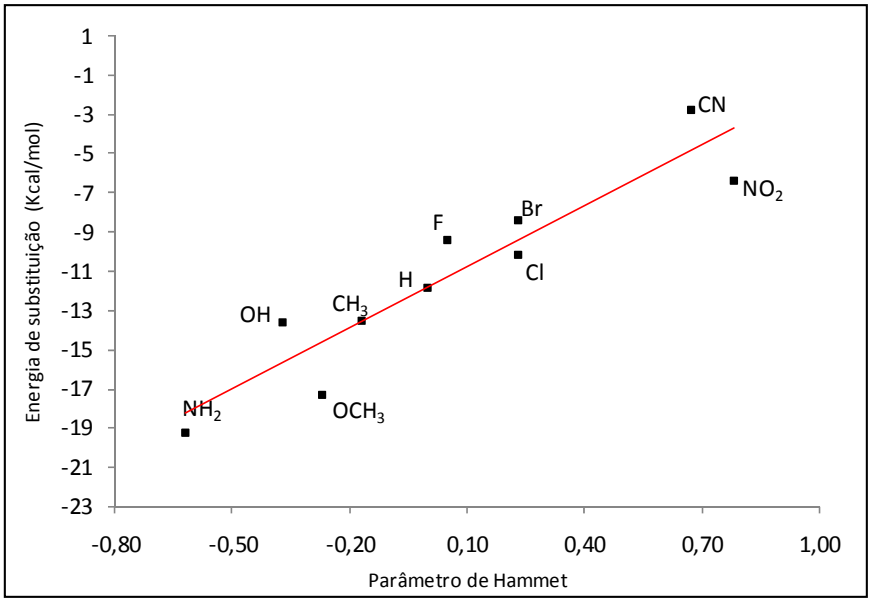


Figura 27 - Correlação entre o parâmetro de Hammet (HANSCH; LEO, 1979) e a energia de substituição para os ligantes carbonilados para-substituídos

Uma vez identificado que a capacidade de doação e acepção dos substituintes é o principal fator responsável pelas variações observadas nas energias de substituição, foram buscados parâmetros geométricos e eletrônicos que se relacionam com a energia de substituição, visando obter ferramentas que auxiliem a compreensão da forma como essas interações são estabelecidas e a previsão da sua provável intensidade.

Devido à competição dos efeitos eletrônicos, indutivos e de ressonância nos grupos diretamente ligados, que levaram a obtenção de baixos valores de correlação entre os parâmetros estudados e a energia de substituição, serão apresentados apenas os resultados obtidos para os ligantes carbonilados para-substituídos.

5.2.4.2 Energia do orbital HOMO

Sabe-se que, quanto maior a energia do orbital HOMO, menor a estabilidade dos elétrons de valência e, portanto, maior a tendência de transferência desses elétrons, ou seja, de doação de carga. Uma forma de identificar se essa relação se manifesta nos casos estudados é a elaboração de um gráfico que correlaciona a energia dos orbitais HOMO dos ligantes individuais com a energia de substituição,

como pode ser visto na Figura 28, cujos dados utilizados para elaboração estão disponíveis na Tabela 18 do Apêndice B.

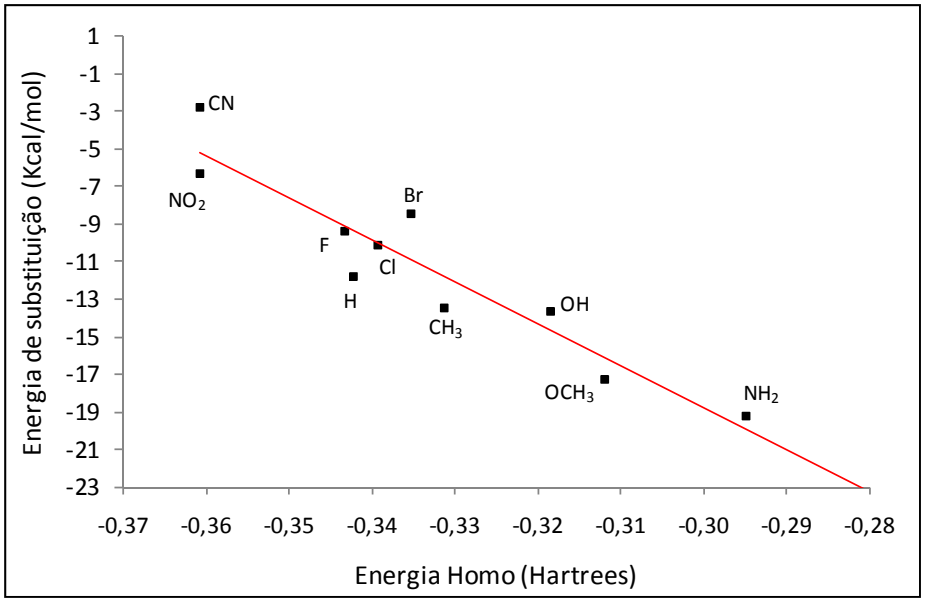


Figura 28 - Correlação entre a energia dos orbitais homo dos ligantes carbonilados para-substituídos com a energia de substituição.

No gráfico da Figura 28, observa-se um coeficiente de correlação de 0,883 e é possível notar que os grupos elétron-doadores apresentam as maiores energia do orbital HOMO e as energias de substituição mais negativas, enquanto os grupos elétron-atraentes apresentam as menores energias do orbital HOMO e as energias de substituição menos negativas. Para os ligantes com substituintes diretamente ligados, o coeficiente de correlação foi de 0,593. Esse resultado demonstra que os orbitais de Kohn-Sham, utilizados nos cálculos baseados na teoria do funcional de densidade, são capazes de descrever adequadamente o comportamento dos elétrons da molécula e, consequentemente, sua energia se relaciona com a capacidade de doação e recepção de elétrons. Apesar da disso, existem na literatura controvérsias em relação à denominação dos orbitais de Kohn-Sham como orbitais, por não serem matematicamente equivalentes aos orbitais Hartree-Fock, nem aos orbitais naturais obtidos através de cálculos de correlação. (YOUNG, 2001)

5.2.4.3 Carga sobre o ligante e sobre o oxigênio da carbonila

Nesta seção foram avaliadas as cargas sobre os ligantes e sobre o oxigênio da carbonila após a complexação. Em relação à carga sobre o ligante, não foi

observada uma correlação com a energia de substituição, sendo o coeficiente de correlação para os ligantes diretamente ligados igual a 0,520. Para os ligantes para-substituídos esse coeficiente foi ainda menor, sendo equivalente a 0,319.

Como a carga sobre o ligante surge devido ao deslocamento de carga do ligante para o centro metálico pelo estabelecimento de uma interação do tipo covalente, o baixo coeficiente de correlação dessa carga com as energias de substituição indica que a interação estabelecida entre os ligantes e o cátion Sr^{2+}tem natureza predominantemente eletrostática. Essa característica é esperada devido à elevada eletropositividade do metal que equivale a uma pronunciada tendência de perda dos elétrons pelo estabelecimento de ligações iônicas.

Para avaliar o caráter iônico da interação e verificar que se trata do caráter dominante da ligação, relacionou-se a carga sobre o oxigênio da carbonila após a complexação com a energia de substituição. Em uma interação eletrostática, quanto maior for a carga negativa sobre o oxigênio, maior será a sua interação com o cátion metálico, o que levaria a energias de substituição mais negativas. A correlação entre a carga sobre o oxigênio da carbonila e a energia de substituição está ilustrada na Figura 29, cujos dados utilizados para elaboração estão disponíveis na Tabela 16 do Apêndice B. Para essa correlação o coeficiente obtido foi igual a 0,758.

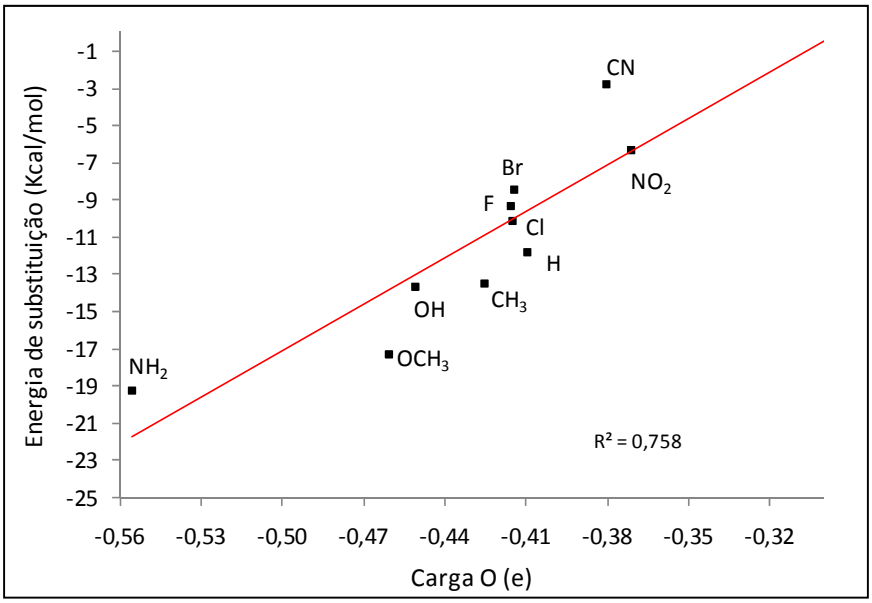


Figura 29 - Correlação entre a carga sobre o oxigênio da carbonila no aquocomplexo com a energia de substituição para os compostos carbonilados para-substituídos

Avaliando-se o gráfico da Figura 29 tem-se que quanto maior a capacidade de doação de carga do substituinte, maior é a densidade de carga sobre o oxigênio e

mais negativa é a energia de substituição observada. Quanto aos desvios que prejudicaram a obtenção de uma melhor correlação, tem-se que esses podem ser compreendidos através da análise dos mesmos elementos utilizados para a descrição dos resultados não esperados de energia.

Para o grupo ciano, tem-se que, apesar da carga sobre o oxigênio apresentar magnitude próxima à observada para a do ligante com grupo nitro, sua energia de substituição é superior à desse ligante. Essa maior energia se justifica pela baixa intensidade dos efeitos de estabilização do complexo via estabelecimento de interações intermoleculares para esse substituinte. Além disso, o fato de as interações intermoleculares serem fracas para o ligante com o substituinte ciano faz com que ele não promova uma redução da densidade de carga do oxigênio da carbonila devido ao estabelecimento dessas interações secundárias, tal como se observa para os demais substituintes. Por esses dois motivos, as fracas interações intermoleculares fazem com que o ligante contendo o grupo ciano se desvie da tendência apresentada pelos ligantes que contêm os demais grupamentos.

Outro substituinte que gera desvios nessa relação é a metoxila .Avaliando-se o gráfico que correlaciona a energia de substituição com as interações intermoleculares estabelecidas, nota-se que, com exceção do grupo amino, a metoxila foi o substituinte que gerou a maior interação entre os hidrogênios da molécula de água e o oxigênio da carbonila do ligante. Essa forte interação promove uma boa transferência de carga do oxigênio da carbonila para o átomo de hidrogênio, fazendo com que este apresente uma carga negativa inferior à esperada com base em sua energia de substituição, tendo em vista a correlação observada entre essa energia e a carga do oxigênio para os demais grupos substituintes.

Mesmo com a remoção dos substituintes ciano e metoxila, obteve-se um coeficiente de correlação igual a 0,852. Isso indica que a menor capacidade de polarização da carbonila em relação a outros grupos, tais como fosforilas, bem como as interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio, podem prejudicar a obtenção de uma melhor correlação entre os dois parâmetros contrastados. Para os substituintes diretamente ligados, a correlação foi ainda menor, devido à competição entre os efeitos eletrônicos, sendo igual a 0,655.

5.2.4.4 Parâmetros geométricos

Sabendo-se que o processo de complexação pode levar a modificações geométricas sistemáticas, buscou-se identificar se essas modificações se correlacionavam com a energia de substituição. O primeiro parâmetro avaliado foi a distância entre os átomos de estrôncio e de oxigênio. A escolha desse parâmetro se deu pelo fato de a interação entre o cátion estrôncio do aquocomplexo com o oxigênio da carbonila ter caráter predominantemente iônico, como previsto Greenwood e Earnshaw (1997).Essa conclusão decorre da ausência de correlação entre a energia do ligante e a energia de substituição.

Considerando-se a natureza eletrostática da interação, tem-se que dois fatores são capazes de afetar a sua intensidade: a carga sobre o oxigênio e o comprimento da ligação. Como a questão da carga foi previamente discutida, cabe agora considerar o comprimento de ligação, para o qual se espera uma redução na energia de substituição quando a distância entre o cátion estrôncio e o oxigênio da carbonila se reduzir, haja vista que a interação eletrostática é inversamente proporcional ao quadrado da distância entre as cargas se desconsiderados quaisquer efeitos de polarização.

Para esse parâmetro, a análise dos dados revelou que correlações inexistem tanto para os ligantes carbonilados diretamente ligados quanto para os para-substituídos. O estabelecimento de interações secundárias do oxigênio da carbonila com os hidrogênios das moléculas de água do aquocomplexo e o impedimento estérico que essas moléculas exercem devido à geometria quadrada antiprismática do aquocomplexo são dois fatores que auxiliam a compreensão da ausência de correlação. A pobre correlação demonstra ainda que a geometria final da complexação, ou seja, a estrutura de menor energia, não será aquela que apresentar, unicamente, uma maior proximidade entre o polo negativo do ligante (no caso, o oxigênio da carbonila) e o polo positivo do aquocomplexo (no caso, o cátion estrôncio). A estrutura mais estável, além dessa característica, deve apresentar interações com os hidrogênios da vizinhança que contribuam para a estabilização do complexo.

Em seguida, avaliou-se a existência de uma possível relação entre a energia de substituição e a distância entre os átomos de carbono e oxigênio do grupo carbonila, como pode ser visto na Figura 30, cujos dados utilizados para elaboração

estão disponíveis na Tabela 21 do Apêndice B. A possibilidade da existência de uma correlação entre esses dois parâmetros se baseia no fato de que, sendo o substituinte elétron-doador, ele transfere carga para a região da ligação C=O, que será utilizada para o estabelecimento da interação com o cátion metálico. No momento da interação, o metal retira elétrons do orbital ligante da ligação C=O, o que resulta no aumento do seu comprimento. Para os ligantes que apresentam substituintes elétron-atraentes, a densidade de carga disponível sobre a carbonila é menor, o que gera uma menor transferência de carga e, consequentemente, modificações menos expressivas dos orbitais ligantes. Sendo assim, para esses substituintes são esperadas ligações C=O com comprimentos inferiores aos observados para os substituintes elétron-doadores.

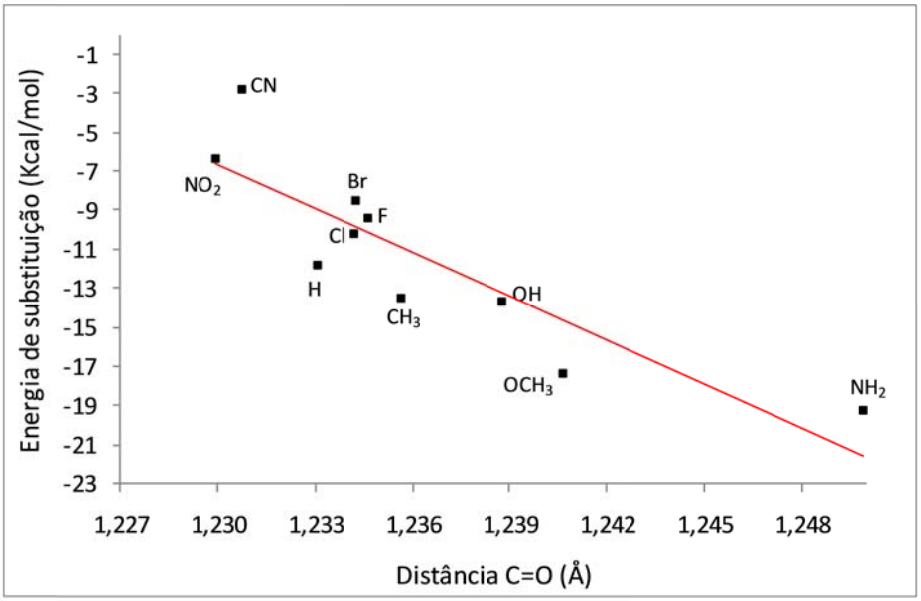


Figura 30 - Correlação entre a distância C=O no grupamento carbonila e a energia de substituição para os ligantes carbonilados para-substituídos.

Avaliando-se os dados do gráfico apresentado na Figura 30, tem-se um coeficiente de correlação igual a 0,772, enquanto aquele para os substituintes diretamente ligados foi de 0,563. Dentre os substituintes responsáveis por esse desvio estão os grupos amino, metoxila e ciano. Os desvios relacionados a esses grupamentos têm a mesma origem apresentada como justificativa para os desvios na relação entre a carga sobre o oxigênio e a energia de interação.

5.2.5 Ligantes fosforilados

5.2.5.1 Energia de substituição nos complexos de $[Sr(H_2O)_7L]^{2+}$

Na Figura 31 pode ser observada a representação gráfica da energia de substituição nos complexos $[Sr(H_20)_7L]^{2+}$para os ligantes fosforilados e carbonilados para-substituídos. Os dados utilizados para a elaboração desses gráficos estão disponíveis na Tabela 14 do Apêndice B.

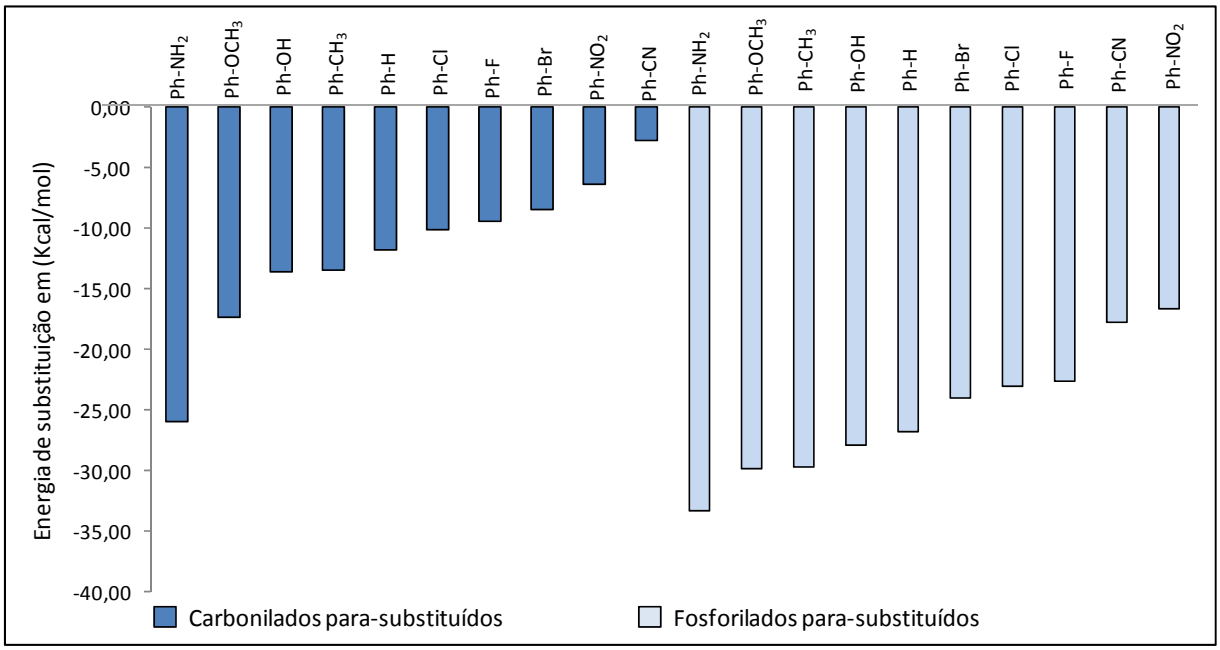


Figura 31 - Comparação das energias de substituição dos compostos aromáticos carbonilados e fosforilados.

A análise comparativa das energias de substituição deixa claro que, para um mesmo substituinte, a energia de substituição é mais negativa para ligantes fosforilados do que para ligantes carbonilados. Esse comportamento indica que os complexos estabelecidos com os ligantes fosforilados são mais estáveis que os formados com os ligantes carbonilados. O grande número de estudos de derivados fosforilados na área de desenvolvimento de inibidores de incrustações revela o conhecimento prático da eficiência desse grupamento na interação com cátions metálicos. Esse comportamento pode ser justificado com base na comparação das valências dos grupamentos. Enquanto a carbonila é tetravalente, a fosforila é pentavalente, o que significa que a fosforila possui maior densidade de carga devida à valência extra. Entretanto, para atenuar o efeito da diferença entre os números de

valência dos grupamentos, utilizou-se neste estudo um átomo de hidrogênio para satisfazer a quinta valência da fosforila. O hidrogênio foi o substituinte escolhido por possuir baixa capacidade de doação de carga, sendo considerado como neutro, de acordo com o parâmetro de Hammet, tal como previamente discutido.

Sob outra ótica, a diferença de energia pode ser justificada avaliando-se a capacidade de recepção de carga dos grupamentos fosforila e carbonila. O átomo de fósforo possui uma nuvem eletrônica maior que a do carbono, o que favorece a acepção e retenção das cargas cedidas pelos substituintes e também a transferência dessas cargas para o oxigênio da fosforila. Esse favorecimento decorre da maior sobreposição das nuvens eletrônicas desses dois átomos. Além disso, a eletronegatividade do fósforo é menor que a do carbono, o que torna o efeito indutivo negativo nesse grupamento mais fraco. Sendo assim, a transferência de carga é novamente favorecida na fosforila devido à afinidade dos elétrons pelo átomo de fósforo ser inferior à afinidade pelo átomo de carbono.

Em relação às energias de substituição específicas para os ligantes fosforilados para-substituídos, tem-se que a maior capacidade de polarização da fosforila favorece a manifestação dos efeitos eletrônicos de ressonância dos substituintes, o que se reflete em uma boa correlação com os parâmetros de Hammet. Isso resulta em um coeficiente de correlação igual a 0,913, tal como observado na Figura 32, sendo superior à observada para os ligantes carbonilados para-substituídos, cujo coeficiente de correlação foi igual a 0,868.

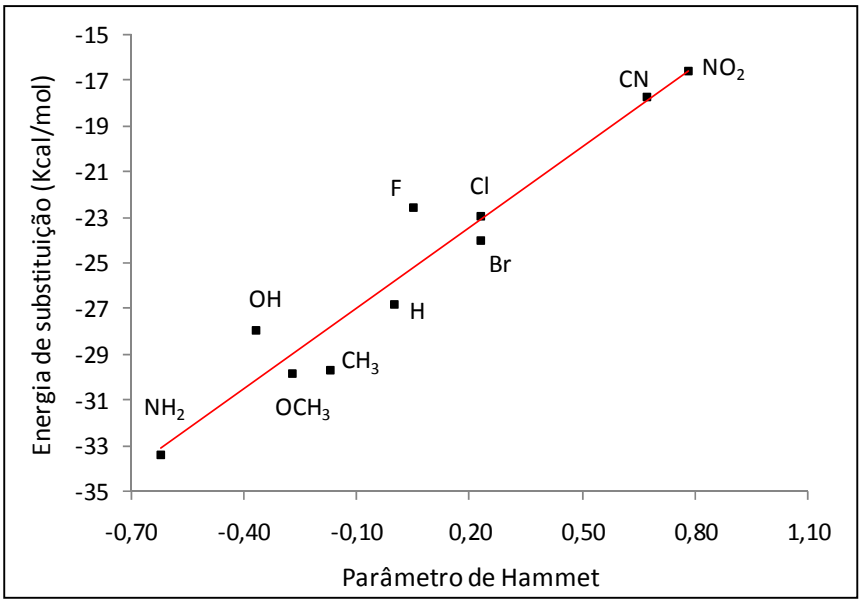


Figura 32 - Correlação entre o parâmetro de Hammet (HANSCH; LEO, 1979) e a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos

Apesar da boa correlação, alguns desvios ainda estão presentes, prejudicando a obtenção de melhores correlações. Esses desvios podem, novamente, ser justificados pelo estabelecimento de interações fortes, do tipo ligações de hidrogênio, entre o oxigênio da fosforila e os átomos de hidrogênio das moléculas de água. Essas interações, apesar de prejudicarem as correlações lineares, contribuem para a estabilização dos complexos, melhorando o desempenho das espécies em relação à interação com o aquocomplexo.

No caso das fosforilas, todos os substituintes levaram, após a otimização, a uma geometria que permitia que duas interações do tipo ligação de hidrogênio fossem estabelecidas entre o oxigênio da fosforila e os átomos de hidrogênio de duas moléculas de água distintas, tal como ilustrado na Figura 33.Para os carbonilados, essa geometria só foi observada para o substituinte amino na posição para. Tal diferença se justifica pela menor capacidade de polarização da carbonila, o que faz com que a densidade de carga sobre o oxigênio seja suficientemente elevada para o estabelecimento da interação dupla apenas na presença do substituinte com maior caráter elétron-doador da série analisada.

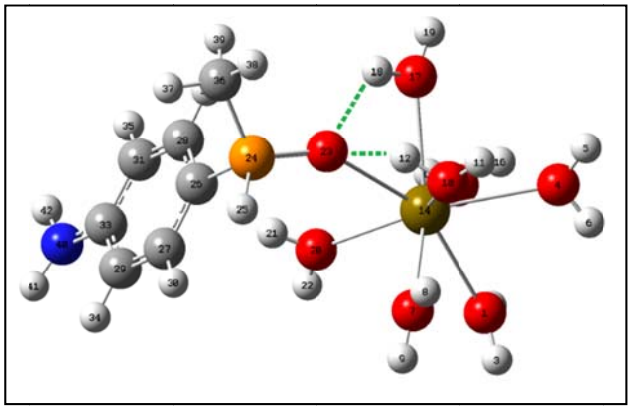


Figura 33 - Ilustração da interação estabelecida entre o oxigênio da fosforila e os hidrogênios 12 e 18 das moléculas de água do aquocomplexo.

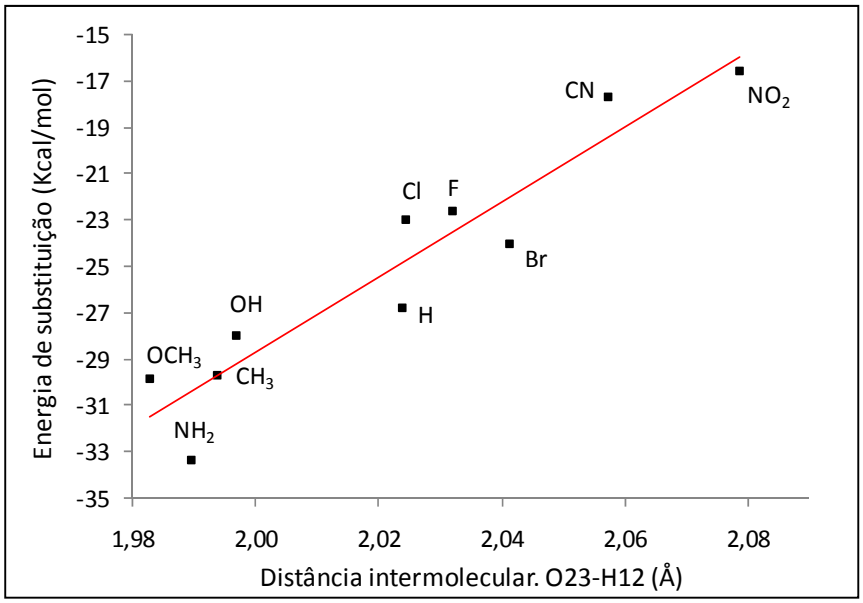


Figura 34 - Correlação entre a distância intermolecular (O23-H12) referente à interação entre o hidrogênio da molécula de água do aquocomplexo com o oxigênio da fosforila com a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos

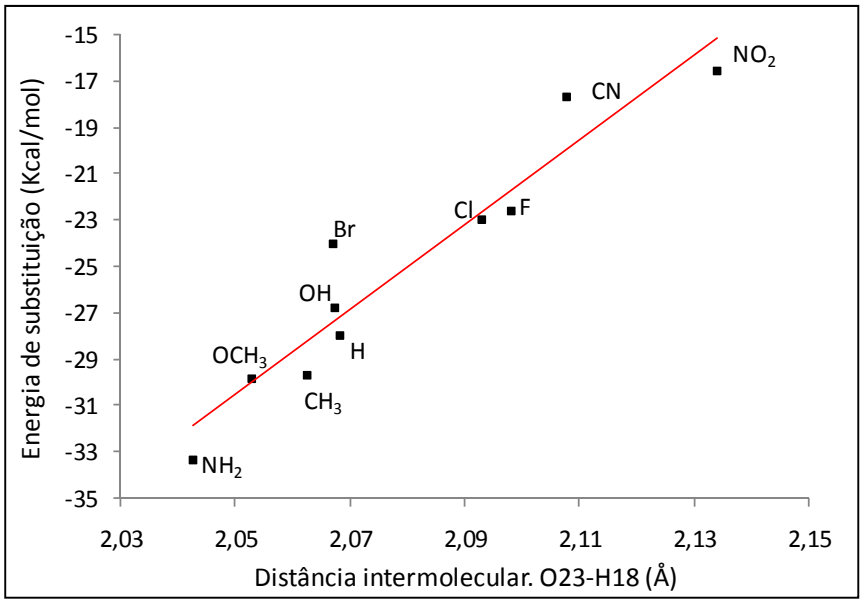


Figura 35 - Correlação entre a distância intermolecular (O23-H18) referente à interação entre o hidrogênio da molécula de água do aquocomplexo com o oxigênio da fosforila com a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos

Os gráficos ilustrados nas figuras acima revelam que existe uma correlação entre a energia de substituição e o comprimento da ligação intermolecular estabelecida entre o oxigênio da fosforila e o hidrogênio das moléculas de água. Essa relação já era esperada porque a energia de substituição se torna mais negativa quando a densidade de carga sobre a fosforila aumenta, e elevadas densidades de carga favorecem o estabelecimento das interações hidrogênio-oxigênio supracitadas. Nos gráficos, tem-se como coeficientes de correlação para o

caso O23-H12, r^2= 0,891 e, para o caso O23-H18, r^2= 0,904. Parte dos desvios que impedem a obtenção de melhores correlações se relaciona à questão geométrica, onde a atração mais intensa por um dos hidrogênios aproxima dele o oxigênio, afastando-o do outro, e vice-versa. Os dados utilizados para a obtenção desses gráficos estão disponíveis na Tabela 20 do Apêndice B.

Nota-se, ainda, que as distâncias entre os átomos que estão interagindo estão compreendidas, aproximadamente, na faixa de 1,98 a 2,08 Å no caso O23-H12 e de 2,04 a 2,15 Å no caso do O23-H18. Esses comprimentos caracterizam a interação como uma ligação de hidrogênio de intensidade moderada, cuja natureza é predominantemente eletrostática. (PIHKO, 2009).

Uma vez tendo sido identificada a existência de uma relação direta entre a capacidade de doação de carga dos substituintes e a energia de substituição de uma molécula de água por uma de ligante no aquocomplexo de estrôncio, tanto para os compostos fosforilados quanto para os carbonilados, buscaram-se parâmetros que influenciam a capacidade de doação de carga dos ligantes. Essa busca tem por motivação obter correlações desses parâmetros com a energia de substituição visando identificar fatores que favoreçam a ação dos ligantes. Apenas os ligantes fosforilados para-substituídos foram avaliados já que a competição entre os efeitos eletrônicos levou à obtenção de baixas correlações para os substituintes diretamente ligados.

5.2.5.2 Energia do orbital HOMO

Quanto maior for a energia do orbital HOMO, menor será a estabilidade dos elétrons de valência presentes no átomo e maior será a tendência de doação de carga. Uma forma de identificar se essa relação se manifesta nos casos estudados é elaborar um gráfico que correlacione a energia dos orbitais HOMO dos ligantes individuais e a energia de substituição, tal como aquele apresentado na Figura 34, cujos dados utilizados para sua obtenção estão disponíveis na Tabela 18 do Apêndice B.

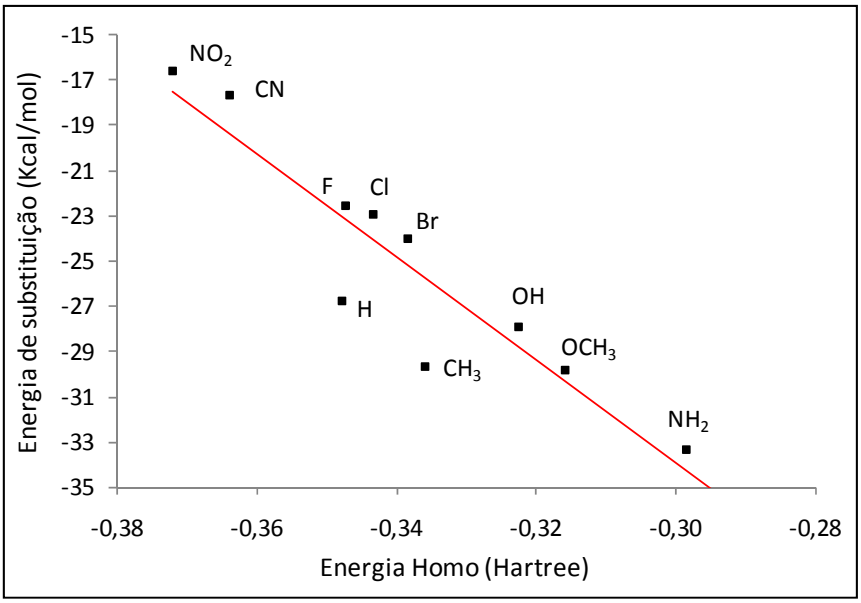


Figura 36 - Correlação entre a energia dos orbitais homo dos ligantes fosforilados para-substituídos com a energia de substituição.

Na Figura 36observa-se um coeficiente de correlação de 0,855 e que os ligantes com substituintes elétron-doadores são aqueles que apresentam as maiores energias do orbital HOMO e as energia de substituição mais negativas. Já os ligantes com grupos elétron-atraentes são aqueles que apresentam as menores energias do orbital HOMO e as energias de substituição menos negativas, assim como observado anteriormente para os ligantes carbonilados. Quanto à correlação, nota-se que para os grupos cujos efeitos de doação e recepção de carga não são muito acentuados, que são o hidrogênio e a metila, não se observa uma boa correlação. A remoção desses grupos da série analisada gera um coeficiente de correlação igual a 0,996. Esse resultado novamente indica que os orbitais de Kohn-Sham são capazes de descrever adequadamente o comportamento dos elétrons da molécula.

5.2.5.3 Carga sobre o ligante e sobre o oxigênio da fosforila

Foram avaliadas as cargas sobre os ligantes e sobre o oxigênio da fosforila após a complexação. Em relação à carga sobre o ligante não foi observada uma correlação com a energia de substituição, podendo-se inferir, assim como no caso dos ligantes carbonilados, que a interação estabelecida tem natureza predominantemente eletrostática.

De modo a avaliar o caráter iônico da interação relacionou-se a carga sobre o oxigênio da fosforila após a complexação com a energia de substituição. Uma relação entre estes dois parâmetros é esperada devido à relação de proporcionalidade entre a intensidade de uma interação eletrostática e a magnitude das cargas envolvidas. A correlação destes parâmetros está ilustrada na Figura 37 e os dados utilizados para sua obtenção estão disponíveis na Tabela 16, Apêndice B.

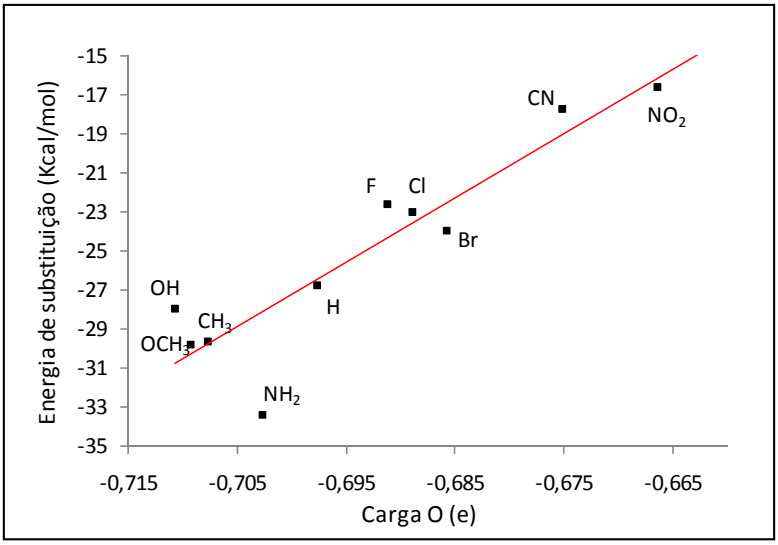


Figura 37 - Correlação entre a carga sobre o oxigênio da fosforila no aquocomplexo com a energia de substituição para os compostos fosforilados para-substituídos

Para esta correlação obteve-se um coeficiente de correlação de 0,834. Observando este resultado tem-se que apesar dos grupos elétron-doadores apresentarem cargas sobre o oxigênio mais negativas do que as observadas na presença de substituintes elétron-atraentes, a correlação não é tão boa quanto o esperado. Desvios observados, principalmente para os substituintes elétron-doadores são tidos como os responsáveis pela pobre correlação, isso porque quando presentes, estes promovem uma elevada transferência de carga para a fosforila favorecendo o estabelecimento de interações secundárias, que neutralizam parte da carga do oxigênio.

Como o efeito das interações secundárias ocorre para todos os grupamentos no caso dos ligantes fosforilados, ainda pode ser vista certa correlação entre a carga sobre o oxigênio e a energia de substituição. Entretanto, quando este efeito é muito pronunciado, como é o caso do grupo amino, tem-se uma intensa redução da carga sobre o oxigênio levando a uma carga negativa inferior a esperada dada a magnitude de sua energia de substituição. Uma vez que o substituinte amino é o que

apresenta as menores distâncias de interação, logo as mais intensas, é razoável admitir que estes intensos efeitos de estabilização do complexo em decorrência do estabelecimento de interações secundárias faz com que este grupo apresente um comportamento diferenciado dos demais. Sendo assim, seria possível removê-lo da série de dados o que leva a obtenção de um coeficiente de correlação de 0, 937.

5.2.5.4 Parâmetros geométricos

A fim de averiguar se para os ligantes fosforilados também existem relações entre as modificações geométricas sistemáticas desenvolvidas no processo de complexação e a energia de substituição, foram realizadas duas avaliações, sendo estas a correlação da energia de substituição com a distância entre os átomos de estrôncio e de oxigênio da fosforila, e a correlação desta mesma energia com a distância entre o oxigênio da fosforila e fósforo deste mesmo grupamento. A fundamentação da busca por estas correlações se dá novamente pela existência da relação de proporcionalidade inversa da intensidade da interação eletrostática com o quadrado da distância entre as cargas se desconsiderados efeitos de polarização.

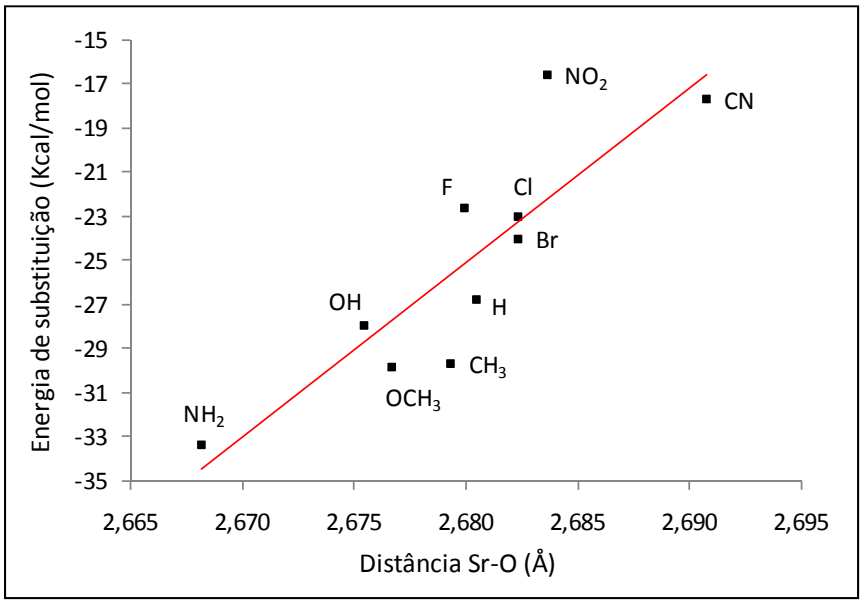


Figura 38 - Correlação entre a distância Sr-O e a energia de substituição para os ligantes fosforilados para-substituídos.

Como pode ser visto na Figura 38, cujos dados utilizados para sua obtenção estão disponíveis na Tabela 19do Apêndice B, a distância entre o estrôncio e o oxigênio da fosforila não apresentou uma boa correlação com a energia de

substituição, sendo seu coeficiente de correlação igual a 0,745. Uma forma de compreender esta pobre correlação se dá novamente em função do estabelecimento das interações com as moléculas de água devido ao grande impedimento estérico que estas promovem. Este aspecto leva ao mesmo resultado observado para os ligantes carbonilados, ou seja, a estrutura mais estável não será, necessariamente, aquela que apresenta a menor distância entre o oxigênio da fosforila e o estrôncio, mas sim a que gera as maiores interações não só com o cátion metálico, mas também com os hidrogênios da vizinhança. Apesar disso, ainda é possível perceber a separação dos ligantes que possuem substituintes elétron-doadores, menores distâncias de ligação, dos ligantes que possuem substituintes elétron-atraentes, maiores distâncias de ligação, como esperado.

Em seguida, avaliou-se a existência de uma possível relação entre a energia de substituição e distância entre os átomos de fósforo e oxigênio do grupo fosforila, como pode ser visto na Figura 39.

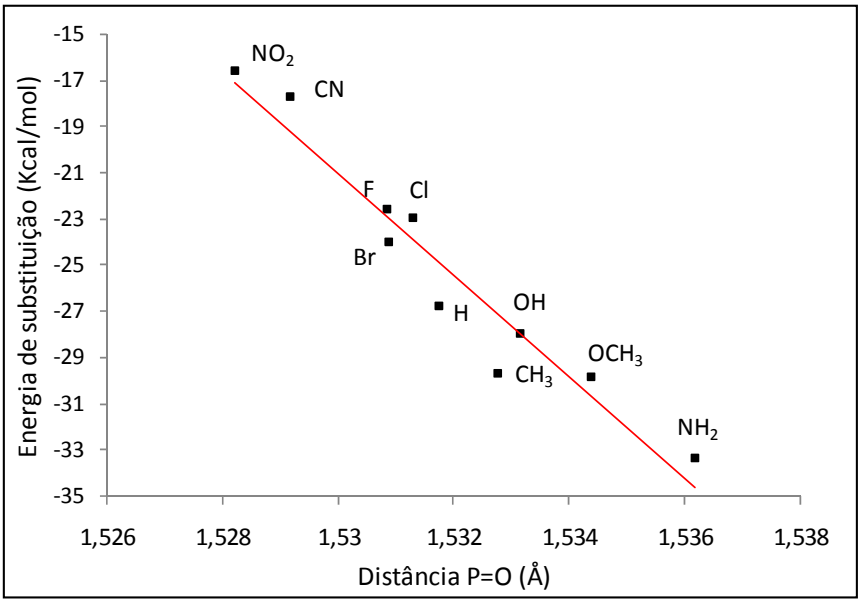


Figura 39 - Correlação entre a distância P=O no grupamento fosforila e a energia de substituição para os ligantes fosforilados para-substituídos.

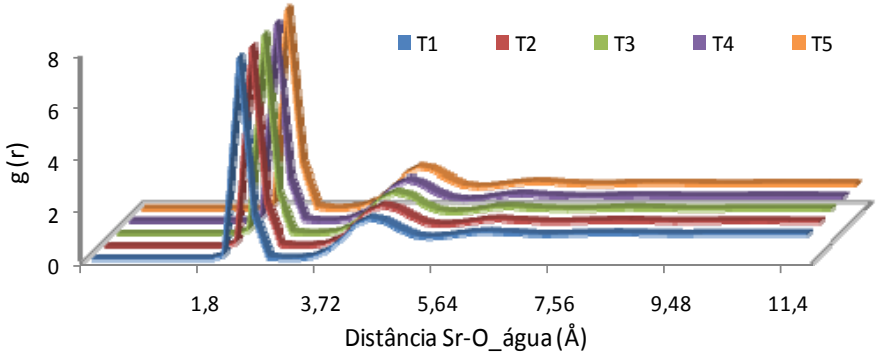
Avaliando-se os dados, o que se tem é uma ótima correlação entre estes parâmetros com um coeficiente de correlação de 0,933. Sendo assim, infere-se que o comprimento da ligação P=O é influenciado pelo substituinte do ligante, com grupos elétron-doadores gerando distâncias entre fósforo e oxigênio maiores, do que as observadas na presença de substituintes elétron-atraentes devido ao mesmo princípio apresentado para os ligantes carbonilados aromáticos.

5.3 Avaliação da interação entre os ligantes e o aquocomplexo de estrôncio utilizando dinâmica molecular.

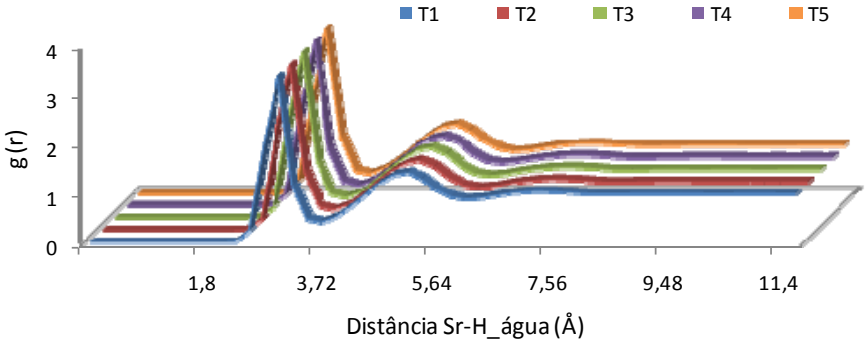
Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos para o estudo do cátion estrôncio em solução utilizando dinâmica molecular através da aplicação das metodologias descritas na seção 4.2.

5.3.1 Análise da solução contendo o cátion Sr^{2+} e o ânion sulfato– Sem uso da técnica *umbrella sampling*

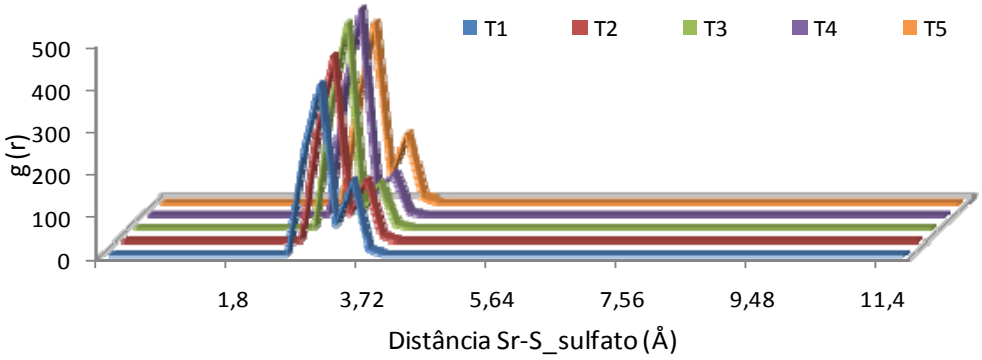
Nessa seção serão apresentados os resultados obtidos a partir da simulação livre de restrições de uma solução aquosa contendo o cátion Sr^{2+} e o ânion sulfato cuja metodologia utilizada para seu desenvolvimento está disponível na seção 4.2.1. Para o estudo dessa solução serão avaliadas as funções de distribuição radial dos átomos de oxigênio e hidrogênio da água e também dos átomos de oxigênio e enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, construídas a partir de dados coletados do sistema após a etapa de equilibração. Como descrito na seção 3.2.2 a função de distribuição radial $g(r)$ fornece informações sobre a distribuição de uma espécie j em torno de uma espécie de referência i, em relação a diferentes distâncias entre as espécies. Na Figura 40 estão ilustradas as funções de distribuição radial obtidas para as diferentes espécies do sistema considerando as diferentes configurações iniciais indicadas na figura pelo rótulo T1 a T5.



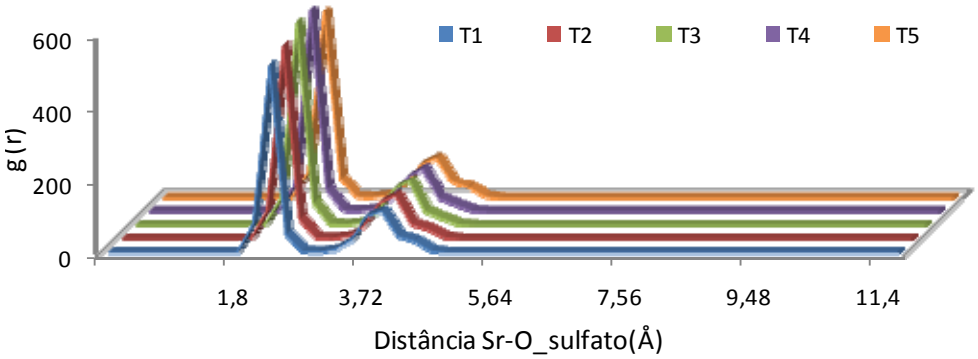
(A) Função de distribuição radial do oxigênio da água em relação ao cátion Sr^{2+}



(B) Função de distribuição radial do hidrogênio da água em relação ao cátion Sr^{2+}



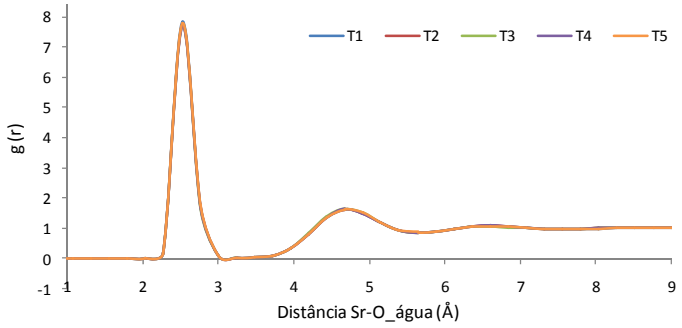
(C) Função de distribuição radial do enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}



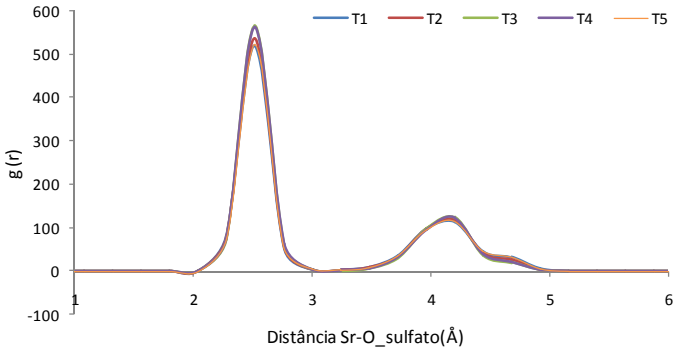
(D) Função de distribuição radial do oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}

Figura 40 - Funções de distribuição radial do oxigênio e hidrogênio da água e do oxigênio e do enxofre do sulfato em relação ao cátion estrôncio.

Avaliando-se as funções de distribuição radial ilustradas na Figura 40 tem-se que ao variar a configuração inicial da simulação, os resultados finais permanecem praticamente inalterados para a funções de distribuição radial dos átomos de hidrogênio e oxigênio das moléculas de água em torno do cátion Sr^{2+}, e apresentam pequenas variações para a distribuição dos átomos de oxigênio e enxofre do sulfato. Essa diferença de resultado decorre do fato de a distribuição radial ser uma média de todas as configurações observadas no sistema. Para a água, têm-se 1000 moléculas disponíveis para interação com o cátion, de modo que as variações decorrentes da configuração inicial sejam compensadas pela estatística envolvendo todas as moléculas. Por outro lado, para o sulfato, há apenas uma molécula disponível para interação, o que faz com que essas variações sejam eliminadas levando a diferenças nos resultados dependendo da configuração inicial utilizada. As diferenças entre as simulações podem ser vistas de forma mais clara após a sobreposição das funções de distribuição radial obtidas para as diferentes configurações iniciais, o que está ilustrado na Figura 39.



(A) Sobreposição das funções de distribuição radial do oxigênio da água em relação ao cátion Sr^{2+}



(B) Sobreposição das funções de distribuição radial do oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}

Figura 41 - Sobreposição das funções de distribuição radial, para as diferentes configurações iniciais, do oxigênio do sulfato e do oxigênio da água em relação ao cátion estrôncio.

Uma forma de amostrar eventos de baixa probabilidade de ocorrência, como o a interação entre o cátion e o sulfato na solução, e evitar as diferenças entre as simulações observadas na Figura 41-B, é o uso da metodologia *umbrella sampling* que utiliza restrições para garantir a amostragem adequada ao longo de toda a coordenada de reação, aliada a métodos de análise como WHAM e MBAR que permitem identificar e corrigir o viés introduzido pelas restrições impostas.

Dada a boa descrição da distribuição espacial das moléculas de água que interagem com o cátion Sr^{2+} é possível obter informações referentes ao aquocomplexo de estrôncio. Na função de distribuição radial do átomo de oxigênio da água, Figura 40-A, são observadas duas camadas de solvatação distintas. A primeira camada é descrita pelo pico estreito centrado em 2,55 Å e a segunda pelo pico largo centrado em 4,71 Å. Em relação ao grau de estruturação dessas camadas, tem-se uma primeira camada bem estruturada já que essa é descrita por um pico estreito para os átomos de oxigênio e por apresentar uma pequena sobreposição entre as distribuições dos átomos de oxigênio e hidrogênio. Quanto à segunda camada de solvatação nota-se um menor grau de estruturação devido ao fato do pico referente ao átomo de oxigênio ser mais largo e por haver uma grande sobreposição entre a distribuição dos átomos de hidrogênio e oxigênio. A sobreposição das distribuições pode ser observada em detalhes na Figura 42.

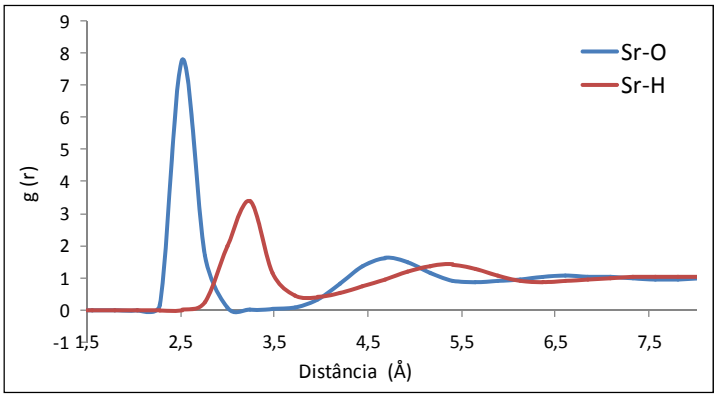


Figura 42 - Sobreposição das funções de distribuição radial do oxigênio e do hidrogênio da molécula de água em relação ao cátion Sr^{2+}. Dados referentes à simulação T1.

Em relação à distância de equilíbrio entre o cátion Sr^{2+} e o oxigênio das moléculas de água, tem-se que o valor de 2,55 Å é inferior ao obtido nos cálculos DFT (2,65 Å a 2,66 Å) e está próximo do valor mínimo reportado por estudos

anteriores, seção 2.3.1. Esse desvio pode estar relacionado à presença do ânion sulfato na camada de solvatação não considerada nos cálculos DFT.

Além da localização das camadas de solvatação e do seu grau de estruturação, os resultados obtidos fornecem informações sobre o número de coordenação do cátion Sr^{2+} em relação aos diferentes átomos considerados, através da integração das funções de distribuição radial, Equação (82). A ilustração dos números acumulados referentes a cada uma das distribuições pode ser vista a partir da Figura 43 até a Figura 46. Nessas a presença de patamares indica uma camada estruturada com número de coordenação bem definido.

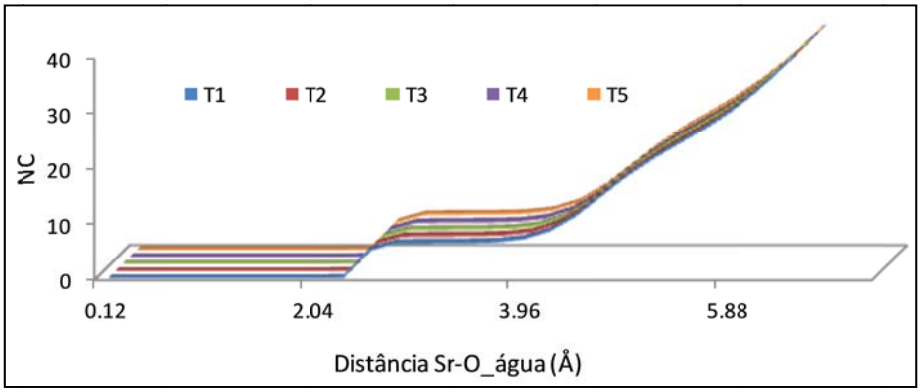


Figura 43 - Integração da função de distribuição radial do oxigênio da água em relação ao cátion Sr^{2+}

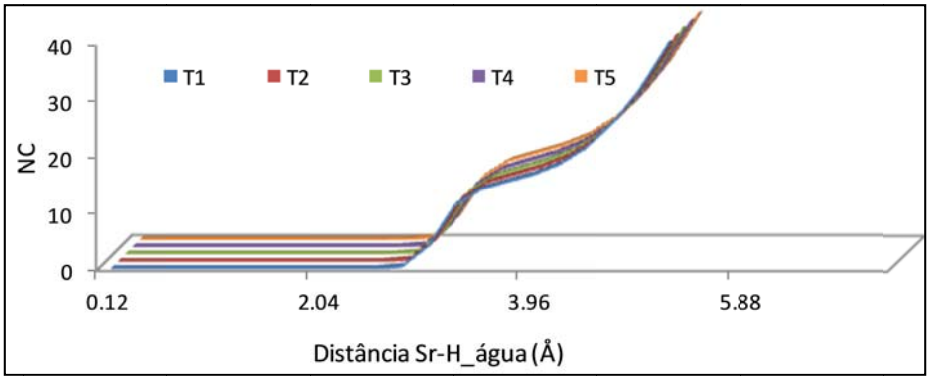


Figura 44 - Integração da função de distribuição radial do hidrogênio da água em relação ao cátion Sr^{2+}

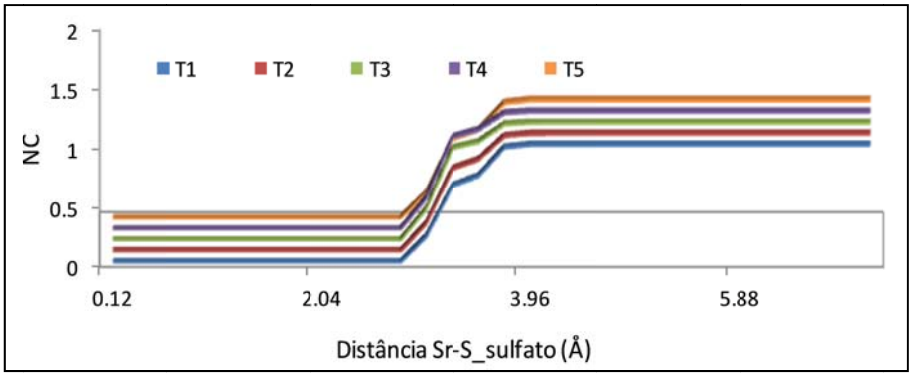


Figura 45 - Integração da função de distribuição radial do enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}

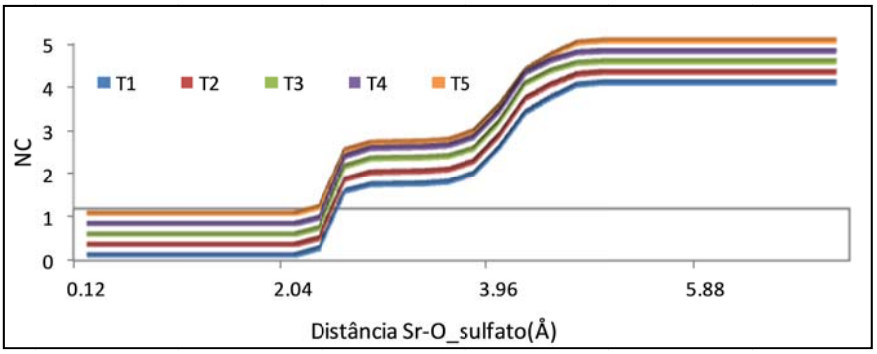


Figura 46 - Integração da função de distribuição radial do oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}

Para determinar o número de coordenação do metal, deve-se primeiro identificar as espécies que estão localizadas na primeira camada de solvatação. Observando a posição do primeiro máximo das funções de distribuição radial dosátomos de oxigênio da água e do sulfato em relação ao metal, tem-se que esses estão centrados em 2,55 Åe 2,49Å, respectivamente, o que indica que o sulfato compete com as moléculas de água pelocátion Sr^{2+}em sua primeira camada de solvatação. Sendo assim, o número de coordenação do cátion será o resultado da soma dos números acumulados para esses dois tipos de oxigênio. Para cada uma das simulações T1 a T5, estes valores foram calculados, encontrando-se para o átomo de oxigênio da água os valores 6,49, 6,45, 6,36, 6,38 e 6,49 e para o átomo de oxigênio do sulfato os valores 1,65, 1,70, 1,78, 1,79 e 1,79. Estes valores fornecem números de coordenação combinados na faixa de 8,14 a 8,28, com média igual a 8,18, valor coerente com o utilizado para construir o aquocomplexo empregado nos cálculos DFT e com os previamente reportados na literatura, seção2.3.1.

Por fim, tem-se que ao analisar a função de distribuição radial do sulfato são observados dois máximos com localização próxima para os átomos de enxofre e oxigênio. No caso do enxofre esses máximos estão localizados em 3,1 Å e 3,7 Å, já para os oxigênios, os máximos são um pico estreito encontrados em 2,49 Å e dois picos convolutos na região entre 4,1 Å e 4,6 Å. O primeiro máximo do enxofre se refere à interação do sulfato com o cátion envolvendo dois átomos de oxigênio, configuração que minimiza a distância entre o enxofre o estrôncio, já o segundo máximo se refere à interação envolvendo apenas um átomo de oxigênio, onde a distância aumenta. Como a intensidade de g(r) para esta última configuração é

menor que a da primeira, conclui-se que a essa interação é menos provável. Essas duas formas de interação estão ilustradas na Figura 47.

A existência de duas formas de interação distintas também pode ser prevista analisando o número de coordenação obtido para o oxigênio do sulfato na primeira camada de solvatação. Como esse valor foi igual a 1,7, tem-se a presença de mais de uma estrutura de interação, uma em que apenas um dos oxigênios estabelece contato e outra na qual dois dos átomos de oxigênios estabelecem contato com o cátion. Como o número de coordenação foi maior que 1,5, é possível dizer que a estrutura em que dois oxigênios estabelecem contato com o cátion Sr^{2+}é a mais provável o que corrobora as conclusões anteriormente obtidas a partir da análise dos valores de g(r) de ambas as configurações.

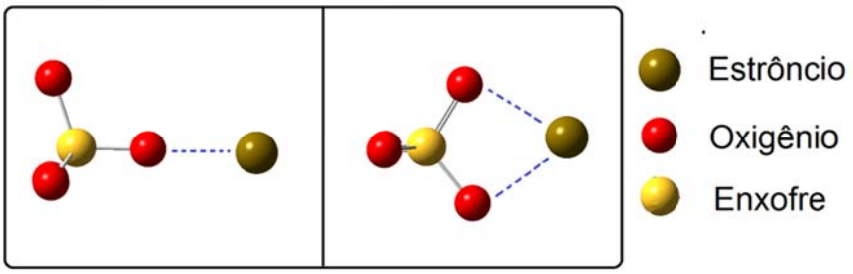


Figura 47 - Representação dos dois modos de interação do sulfato com o cátion Sr^{2+}

5.3.2 Análise da solução contendo o cátion Sr^{2+} e o ânion sulfato – Utilizando-se a técnica *umbrella sampling*

A primeira análise feita foi a da trajetória da energia total do sistema, verificado que o tempo destinado à etapa inicialização foi suficiente para o sistema atingir o equilíbrio, deu-se prosseguimento à análise dos dados obtidos a partir da metodologia descrita na seção 4.2.2.1.

Como o método WHAM tem como uma de suas condições de execução a existência de uma boa sobreposição entre as janelas de simulação, a primeira avaliação a ser realizada é do histograma composto pelos dados coletados nessas janelas. Para o estudo da solução de sulfato de estrôncio foram realizadas duas simulações, uma com o potencial de viés inserido entre o cátion Sr^{2+} e o oxigênio do sulfato e outra, com esse potencial inserido entre o cátion Sr^{2+}e o enxofre do sulfato. A análise dos histogramas revela que as constantes de força utilizadas e os

intervalos entre as distâncias de referência foram adequados para a geração de um conjunto de histogramas com sobreposição apreciável, o que permite a execução da análise WHAM. Para ilustrar a construção desses histogramas, o histograma construído para as distâncias entre o oxigênio do ânion sulfato em relação ao cátion Sr^{2+} pode ser visto na Figura 48.

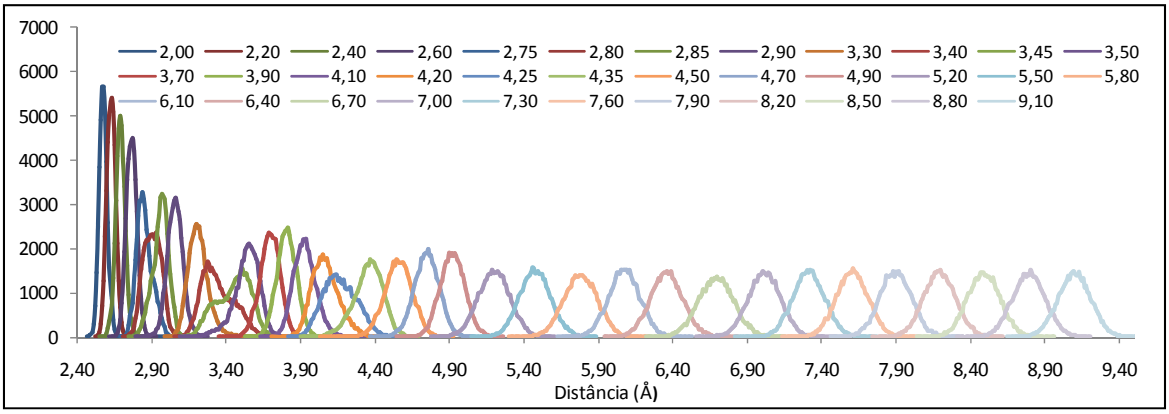


Figura 48 - Histograma das distâncias do enxofre do ânion sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+}, obtido pela técnica *umbrella sampling*

Os primeiro potencial de força média avaliado foi o referente à interação do átomo de enxofre do sulfato com o cátion Sr^{2+}, cujos resultados estão apresentados a partir da Figura 49 até a Figura 51.

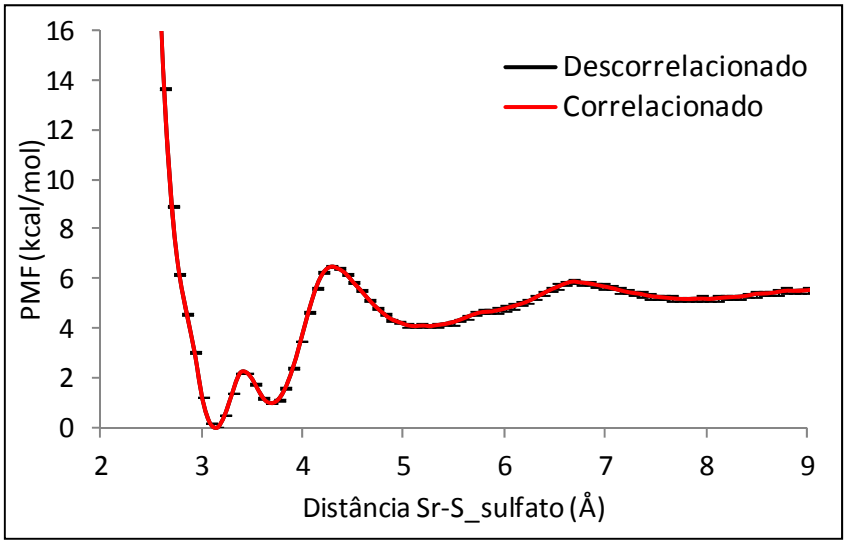


Figura 49 - Potencial de força média calculado para o enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM e dados correlacionados e descorrelacionados.

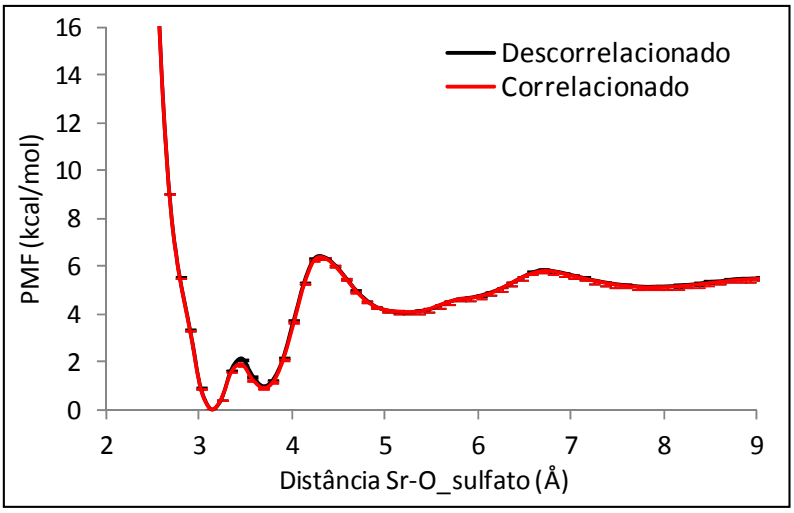


Figura 50 - Potencial de força média calculado para o enxofre do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados e descorrelacionados.

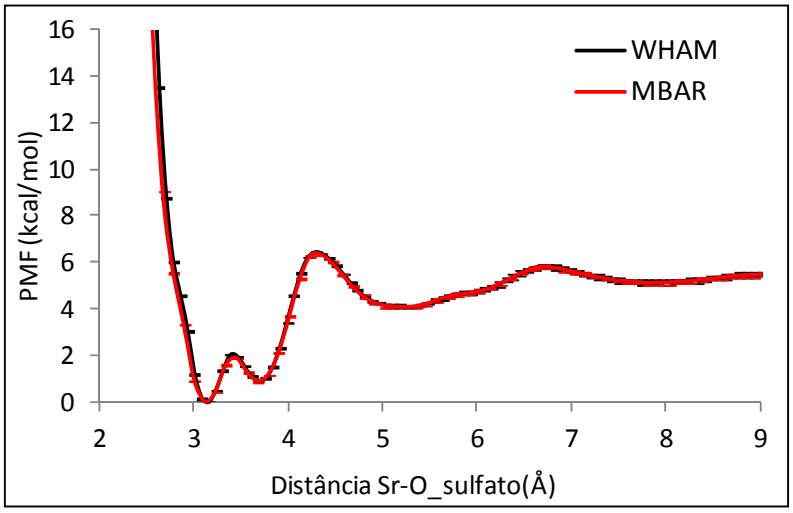


Figura 51 - Comparação das metodologias WHAM e MBAR para a determinação do potencial de força média para o enxofre do sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+}

A seguir, a análise do potencial de força média dos átomos de oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+} está apresentada a partir da Figura 52 até a Figura 54.

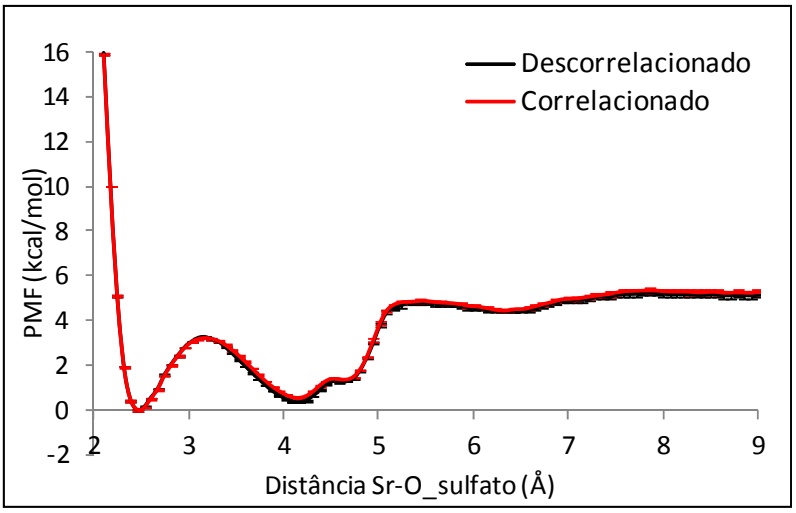


Figura 52 - Potencial de força média calculado para o oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM e dados correlacionados e descorrelacionados.

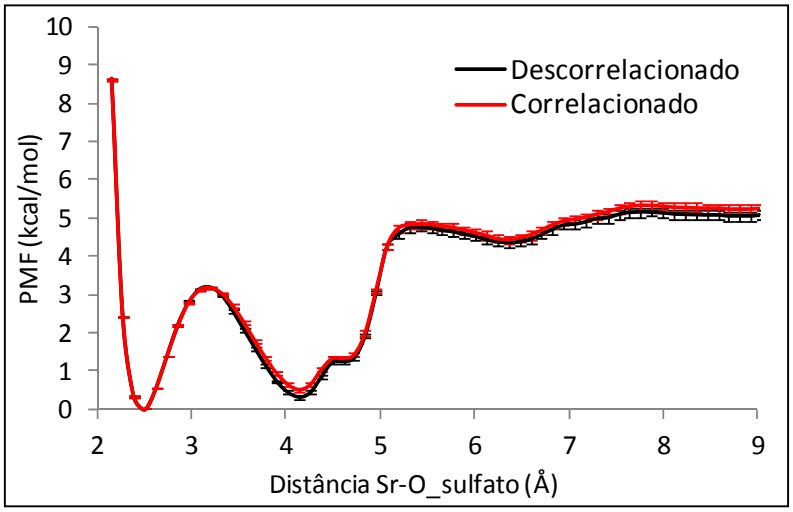


Figura 53 - Potencial de força média calculado para o oxigênio do sulfato em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados e descorrelacionados

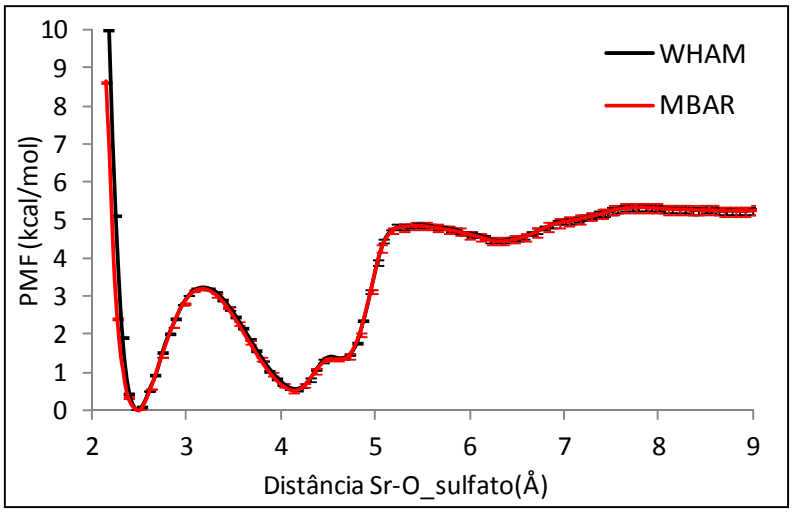


Figura 54 - Comparação das metodologias WHAM e MBAR para a determinação do potencial de força média para o oxigênio do sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+}.

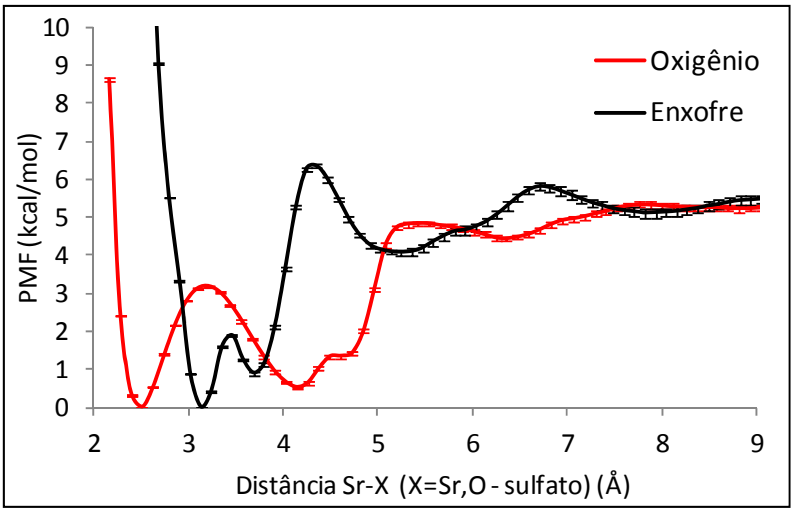


Figura 55 - Comparação entre os potenciais de força média do oxigênio e do enxofre do sulfato, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados.

A análise dos resultados obtidos para os potenciais de força média das distribuições dos átomos de oxigênio e do enxofre do sulfato em torno do Sr^{2+}revela que o uso de dados correlacionados ou descorrelacionados, tanto para a metodologia WHAM, Figura 49 e Figura 52, quanto para a metodologia MBAR, Figura 50 e Figura 53, não gerou modificações perceptíveis nos perfis de energia nem na ordem de grandeza dos erros calculados. A mesma ordem de grandeza dos erros indica que o passo escolhido garantiu uma boa amostragem, o que se percebe pelos baixos valores de ineficiência estatística na maior parte das janelas de simulação, Tabela 22, Apêndice C. Para os casos em que os índices de descorrelação foram elevados optou-se por fazer uma simulação adicional para aumentar a quantidade de dados amostrados, ação esta que está descrita na seção4.2.2.1 e é tida como a responsável por esse impacto pequeno da descorrelação nos resultados.

A comparação entre os resultados das metodologias WHAM e MBAR para os potencias de força média dos átomos de oxigênio e enxofre do sulfato, Figura 51 e Figura 54, respectivamente, revelou que ambas geram resultados similares. O uso de 100intervalos para o WHAM gera uma curva suave que minimiza os erros associados ao uso de intervalos e iguala os resultados. Esse comportamento reflete a afirmativa de Shirts e Chodera (CHODERA; SHIRTS, 2008) de que no limite em que se tenham intervalos infinitesimais tais que apenas uma ou nenhuma amostra seja encontrada em cada intervalo, WHAM e MBAR são equivalentes. Apesar dessa igualdade aparente dos métodos, existem relatos na literatura que evidenciam as

vantagens da metodologia MBAR. Um exemplo é o trabalho desenvolvido por Fajer e colaboradores, (FAJER et al, 2009), em um estudo de dinâmica molecular via *Replica Exchange*(REXAMD),os autores demonstram que a recombinação de dados é feita com o melhor uso dos dados de equilíbrio quando empregada a técnica MBAR se comparado esse resultado com o obtido empregando-se WHAM e *pairwise Bennett Acceptance Ratio* (PBAR).

Observando a comparação dos potenciais de força média dos átomos de oxigênio e do enxofre do sulfato apresentada na Figura 55, tem-se para o átomo de enxofre um mínimo em 3,1 Å e outro em torno de 3,7 Å e, para o átomo de oxigênio, um mínimo de menor energia em 2,51 Å e outro formado por dois picos convolutos na região entre 4,1 Å e 4,6 Å, valores estes próximos aos encontrados pela simulação livre de potenciais de viés. Estes dois picos observados para o átomo de enxofre do sulfato ilustram a possibilidade de interação do sulfato com o cátion envolvendo um ou dois oxigênios como descrito na seção 5.3.1, sendo essa última mais provável devido ao menor valor do potencial de força média, o que corrobora os resultados da seção anterior. Em relação à intensidade da interação entre o átomo de oxigênio do sulfato e o cátion Sr^{2+}na primeira camada de solvatação tem-se uma barreira energética próxima de 3,2 kcal/mol para que esta interação seja interrompida, para que a interação cesse e o ânion migre para a fase bulk esta barreira é de aproximadamente 5,0 kcal/mol.

5.3.3 Análise da solução contendo o cátion Sr^{2+}, o ânion sulfato e ligante – Utilizando-se a técnica *umbrella sampling.*

5.3.3.1 Análise de ligantes carbonilados

A primeira análise feita foi a da trajetória da energia total do sistema, verificado que o tempo destinado à etapa inicialização foi suficiente para o sistema atingir o equilíbrio, deu-se prosseguimento à análise dos dados obtidos a partir da metodologia descrita na seção 4.2.2.2.

Para que a análise WHAM possa ser empregada, deve-se ter um histograma com uma boa sobreposição das janelas de amostragem. Histogramas similares ao apresentado na Figura 48foram construídos para as distâncias do átomo de oxigênio da carbonila dos ligantes, com os três diferentes substituintes estudados, $-CH_3$, -H e

–NO_2, tendo sido observado que, em todos os casos, as constantes de força utilizadas e os intervalos entre as distâncias de referência foram adequados para a geração de histograma com sobreposições significativas entre as janelas de simulação, o que permite a implementação da metodologia WHAM.

Abaixo serão ilustrados os potenciais de força média calculados utilizando a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional, como descrito na seção 4.2.2. Os perfis resultantes dos dados descorrelacionados foram perfeitamente sobreponíveis aos perfis obtidos empregando os dados correlacionados e, por isso, apesar dos dados correlacionados terem sido empregados para a análise de erros seus perfis não serão apresentados. A sobreposição dos perfis demonstra uma boa amostragem dos dados e a garantia de um número significativo de configurações para todas as janelas de simulação após a descorrelação, ou seja, baixos valores de ineficiência estatística, que podem ser observados na Tabela 23, Apêndice C.

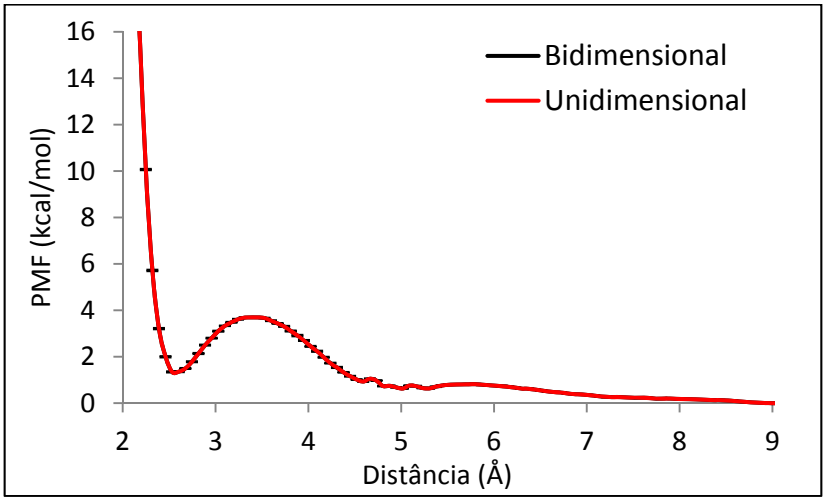


Figura 56 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte –OCH_3 na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional.

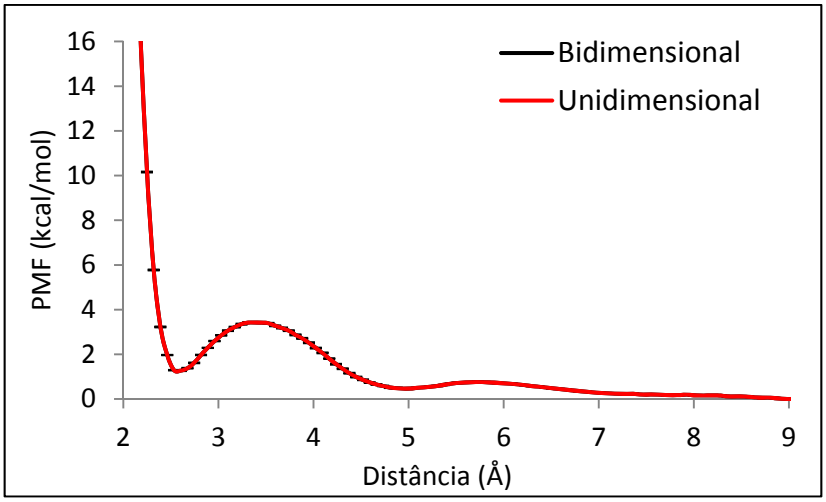


Figura 57 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional.

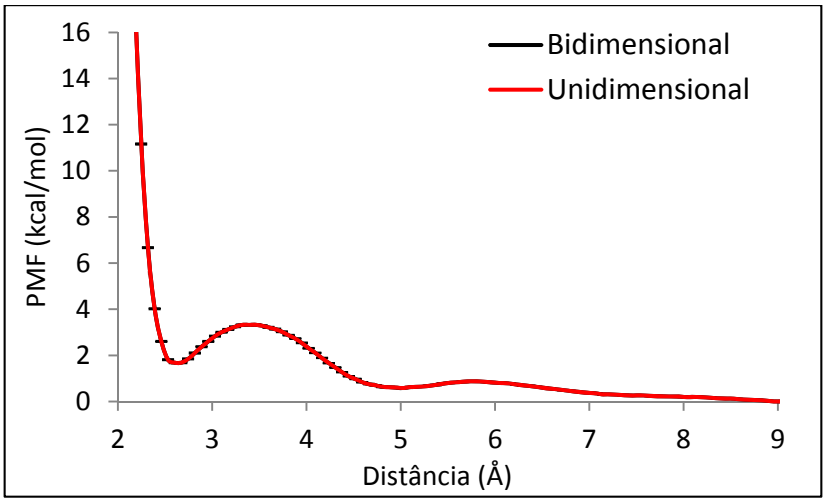


Figura 58-Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional.

A seguir estão ilustrados os potencias de força média calculados com base na metodologia MBAR e a comparação desse resultado com o obtido empregando o método WHAM. Novamente os perfis encontrados para os dados descorrelacionados foram perfeitamente sobreponíveis aos perfis encontrados para os dados correlacionados e, por isso, apesar desses dados terem sido utilizados para o cálculo dos erros seus perfis não serão apresentados graficamente. Esta sobreposição indica uma boa amostragem dos dados em todas as janelas de simulação, baixos valores de ineficiência estatística, que podem ser vistos na Tabela 23, Apêndice C.

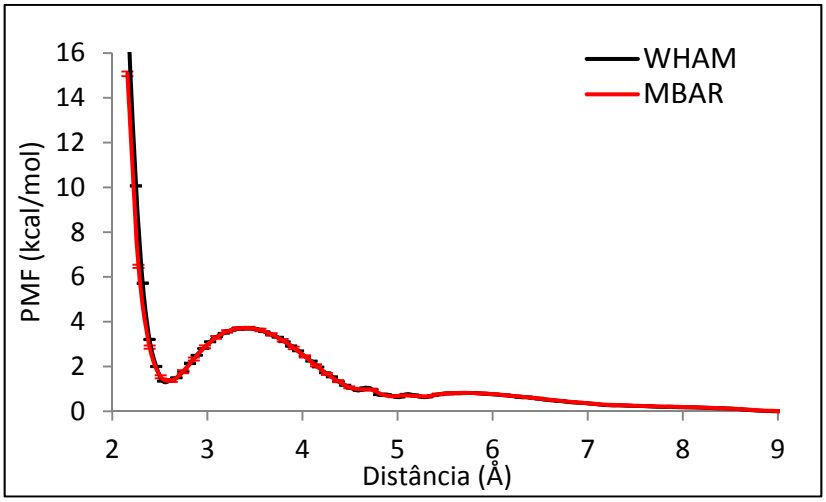


Figura 59 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAM unidimensional.

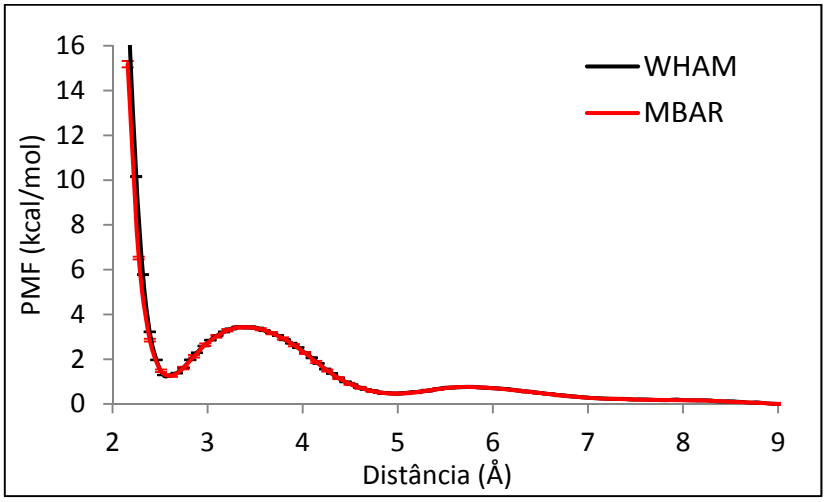


Figura 60 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAM unidimensional.

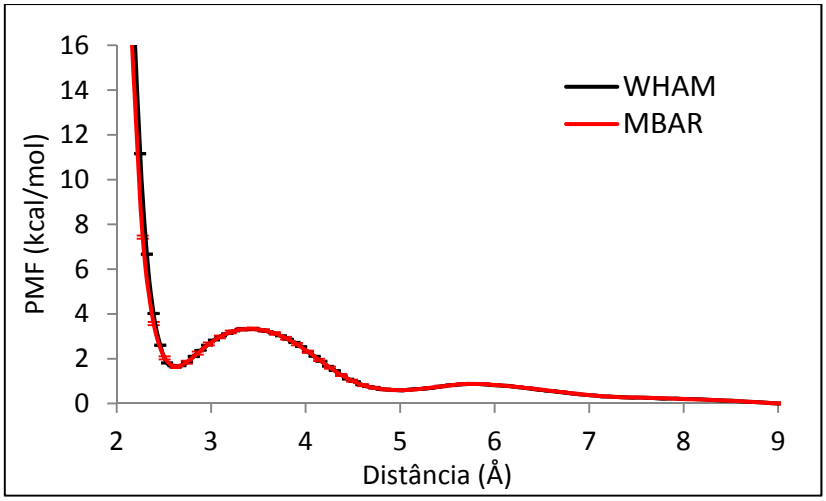


Figura 61 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da carbonila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAM unidimensional.

Avaliando os potenciais de força média obtidos empregando a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional, Figura 56 a Figura 58, tem-se que os perfis são equivalentes, esse comportamento condiz com o esperado, pois o potencial de viés inserido entre o cátion Sr^{2+} e o sulfato foi mantido constante em todas as simulações e, como o potencial de força média é calculado com base em diferenças de energia livre, este potencial não influenciará o cálculo final do potencial de força média.

Quanto à forma dos perfis tem-se um primeiro mínimo em 2,53 Å, para os ligantes com os substituintes $–OCH_3$ e –H, e em 2,60 Å para o ligante com o substituinte $–NO_2$. Essas posições estão próximas às encontradas para os átomos de oxigênio da água e do sulfato demonstrando que este ligante compete com essas moléculas pelo cátion Sr^{2+} em sua primeira camada de solvatação. A interação entre o cátion Sr^{2+} e os ligantes carbonilados apresenta uma barreira energética 2,4 kcal/mol, 2,1 kcal/mol, 1,6 kcal/mol para os substituintes $–OCH_3$, -H e $–NO_2$, respectivamente, para que a interação entre o ligante e o cátion seja interrompida. Comparando esses valores com o encontrado para a interação do cátion estrôncio com o oxigênio do sulfato, 3,2 kcal/mol, nota-se que o sulfato possui uma capacidade de interação superior à apresentada por todos os ligantes carbonilados estudados.

Outro indício da pequena extensão da interação dos ligantes carbonilados é o decréscimo do potencial de força média com o aumento da distância, indicando que o ligante livre é mais estável do que o complexo formado pela sua interação com o cátion Sr^{2+}. Nos cálculos DFT, todos os ligantes apresentaram energia de substituição negativa, entretanto, termodinamicamente, a estabilidade de um complexo leva em conta não só os aspectos entálpicos, mas também os aspectos entrópicos, sendo a ação conjunta desses fatores o que determina os resultados de dinâmica molecular. Esta divergência entre DFT e dinâmica pode estar relacionada aos efeitos entrópicos decorrentes da presença de outras moléculas, fato este não considerado no cálculo de DFT por este ter sido realizado no vácuo e sem considerar flutuações térmicas. Outro fato que pode contribuir para as divergências observadas é a ausência de modelos de campo de força polarizáveis bem estabelecidos para os ligantes, já que em interações de natureza predominantemente eletrostática há uma expressiva mudança da distribuição de

cargas do ligante quando este forma o complexo com o cátion, o que influencia sua capacidade de interação, como pode ser visto na Tabela 24, Apêndice C.

Para a comparação do efeito dos substituintes os potenciais de força média calculados por intermédio das metodologias WHAM e MBAR para os diferentes ligantes estudados foram sobrepostos e encontram-se ilustrados na Figura 62 e na Figura 63.

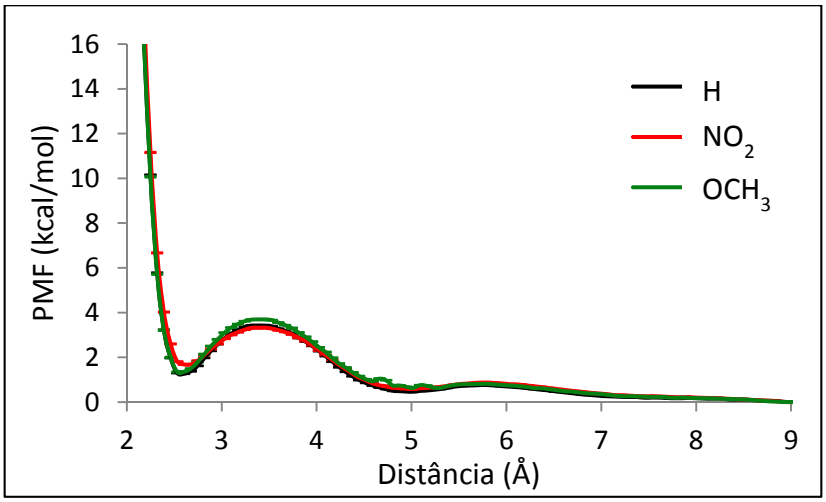


Figura 62 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e dados correlacionados para todos os ligantes carbonilados.

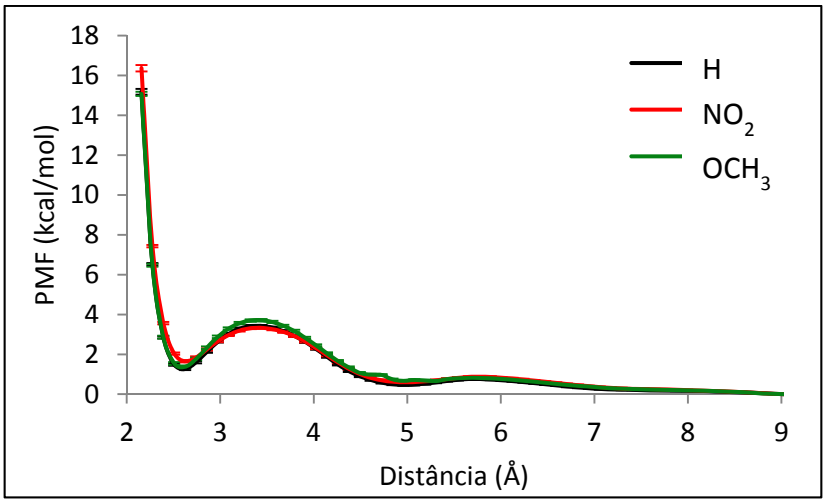


Figura 63 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes carbonilados.

Comparando qualitativamente esses potenciais de força média tem-se para o ligante com o substituinte -NO_2 o mínimo de maior energia e a menor barreira de energética para a interrupção da interação. Este comportamento condiz com o esperado devido à natureza elétron-atraente do substituinte –NO_2 que reduz a densidade de carga sobre o oxigênio da carbonila tornando sua interação com o

cátion menos eficiente. Em relação aos substituintes –H e –OCH_3 tem-se que ambos apresentam mínimos com a mesma energia, entretanto a barreira energética para o –OCH_3, 2,4 kcal/mol, é maior do que a observada para o substituinte –H, 2,1 kcal/mol. A interação mais eficiente do ligante com o substituinte –OCH_3 é esperada e se justifica pela natureza elétron-doadora desse substituinte que aumenta a densidade de carga sobre o oxigênio da carbonila aumentando sua capacidade de interação com o cátion Sr^{2+}. Apesar de serem percebidas diferenças entre os perfis de energia, elas foram sutis e considerando os erros associados à determinação do PMF, não podem ser consideradas significativas.

A pobre diferenciação dos ligantes estudados pode estar relacionada às cargas utilizadas para a descrição dos ligantes, Tabela 24, Apêndice C. Para o cálculo DFT, tem-se que a carga do oxigênio da carbonila para o substituinte –OCH_3 era 2,4% e 11,6% mais negativa que a observada para os substituintes –H e –NO_2, respectivamente, e, após a interação com o aquocomplexo, essa diferença passou a ser de 12,5% e 24,0%. Para os cálculos de dinâmica, utilizou-se um modelo não polarizável para os ligantes, de modo que a carga sobre o oxigênio da carbonila se manteve constante. Nesse modelo a carga do ligante com o substituinte –OCH_3 era 1,3% e 5,2%, mais negativa que a observada para os ligantes com os substituintes–H e –NO_2, respectivamente. Observando os valores reportados nota-se que essa diferença entre as cargas do oxigênio da carbonila dos ligantes nos cálculos de dinâmica molecular é menor que a observada para os ligantes nos cálculos DFT, antes e após a interação dos ligantes com o aquocomplexo.

Na seção 5.2.4.3discutiu-se a íntima relação existente entre a capacidade de interação do ligante e esta carga sobre o oxigênio. Considerando essa relação é possível concluir que a pequena diferença entre as cargas dos ligantes, quando utilizado o modelo GAFF nos cálculos de dinâmica molecular, é a origem da baixa diferenciação destes. Avaliando-se os resultados tem-se ainda que a diferença mais pronunciada observada entre os ligantes ocorre entre os substituintes –OCH_3 e –NO_2 já que entre eles reside a maior diferença entre as cargas do oxigênio, 5%.

5.3.3.2 Análise de ligantes fosforilados

A primeira análise feita foi a da trajetória da energia total do sistema, verificado que o tempo destinado à etapa inicialização foi suficiente para o sistema

atingir o equilíbrio, deu-se prosseguimento à análise dos dados obtidos a partir da metodologia descrita na seção 4.2.2.2.

Para que a análise WHAM possa ser empregada, deve-se ter um histograma com uma boa sobreposição das janelas de amostragem. Histogramas similares ao apresentado na Figura 48 foram construídos para as distâncias do átomo de oxigênio da fosforila dos ligantes, com os três diferentes substituintes estudados, $–OCH_3$, –H e $–NO_2$, tendo sido observado que em todos os casos as constantes de força utilizadas e os intervalos entre as distâncias de referência foram adequados para a geração de histograma com sobreposições significativas entre as janelas de simulação o que permite a implementação da metodologia WHAM.

Abaixo serão ilustrados os potenciais de força média calculados utilizando-se a metodologia WHAM empregando a metodologia unidimensional e bidimensional, como descrito na seção 4.2.2. Os perfis resultantes dos dados descorrelacionados apresentaram desvios inferiores a 10% em relação aos obtidos utilizando os dados correlacionados e apesar de terem sido empregados para a análise de erros, não serão ilustrados graficamente. O desvio observado entre os perfis com dados correlacionados e descorrelacionados revela uma maior dificuldade de obtenção de dados descorrelacionados para os ligantes fosforilados, em parte, devido à interação mais intensa destes com o cátion, como será discutido a seguir. Os valores de ineficiência estatística utilizados para efetuar a descorrelação dos dados estão disponíveis na Tabela 23, Apêndice C.

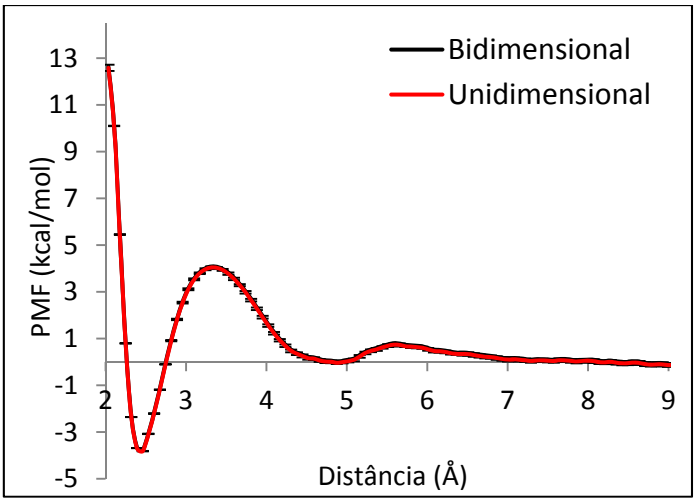


Figura 64 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional.

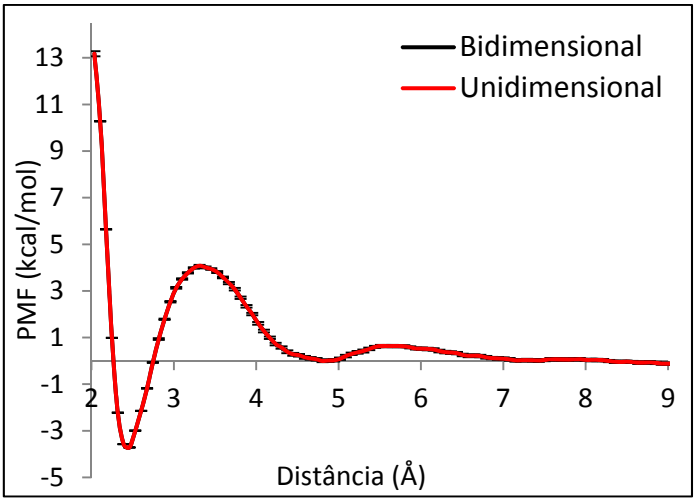


Figura 65 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional.

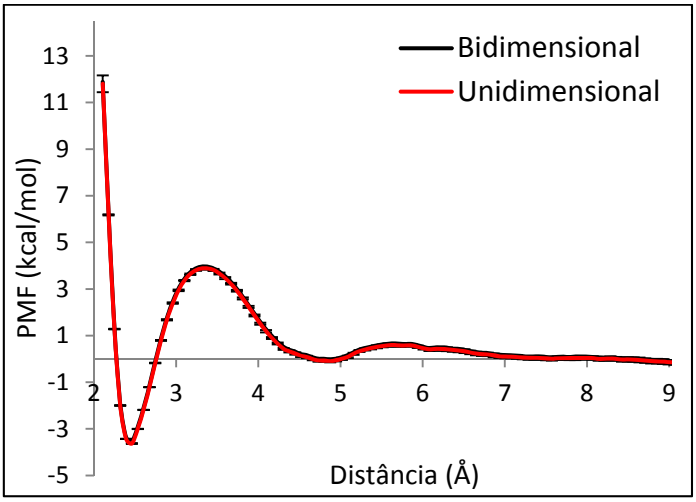


Figura 66 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+}, empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional

A seguir estão ilustrados os potencias de força média calculados com base na metodologia MBAR e a comparação desse resultado com o obtido empregando o método WHAM. Novamente os perfis encontrados para os dados descorrelacionados foram próximos aos observados para os dados correlacionados e não serão representados graficamente. Os valores de ineficiência estatística utilizados para efetuar a descorrelação dos dados estão disponíveis na Tabela 23, Apêndice C.

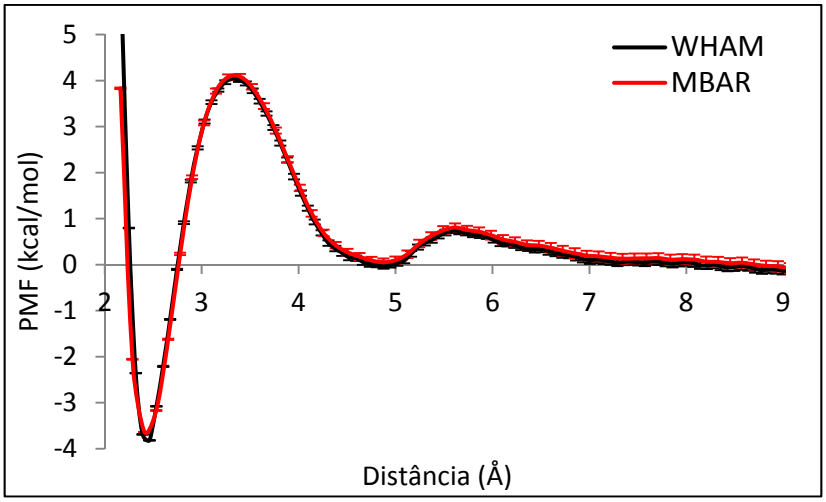


Figura 67 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–OCH_3$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAM unidimensional.

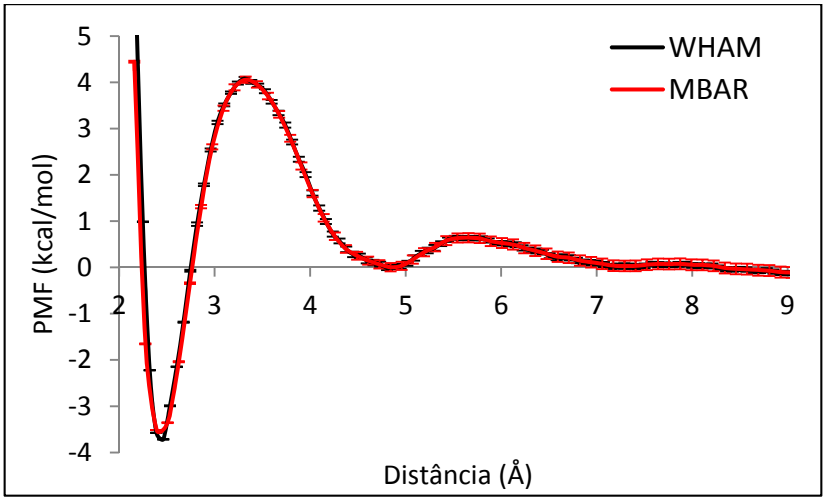


Figura 68 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte –H na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia MBAR e WHAM unidimensional.

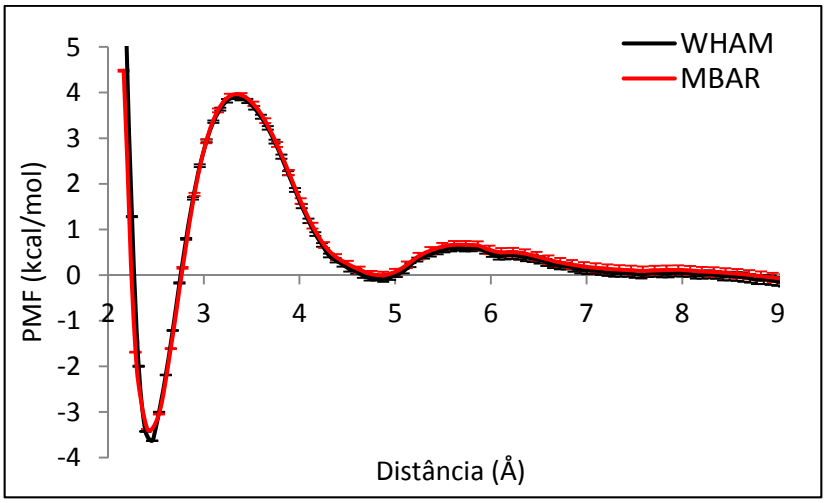


Figura 69 - Potencial de força média calculado para o oxigênio da fosforila do ligante com o substituinte $–NO_2$ na posição para, em relação ao cátion Sr^{2+} através da metodologia WHAM unidimensional.

Avaliando-se os potenciais de força média obtidos empregando a metodologia WHAM unidimensional e bidimensional apresentados a partir da Figura 64 até Figura 66 tem-se que os perfis são equivalentes, o que condiz ao comportamento esperado já que o potencial de viés inserido entre o cátion Sr^{2+} e o sulfato foi mantido constante em todas as simulações.

Quanto à forma dos perfis tem-se um primeiro mínimo em 2,46 Å, valor inferior ao encontrado para o oxigênio da água, do sulfato e do ligante carbonilado, o que demonstra que os ligantes fosforilados podem ter uma vantagem competitiva em relação às demais moléculas na interação com cátion Sr^{2+} em sua primeira camada de solvatação, já que tanto a distância quanto a carga influenciam na intensidade de uma interação predominantemente eletrostática. Uma forma de avaliar a intensidade da interação é a determinação da barreira energética a ser superada para que a interação seja interrompida. Para esta propriedade foram obtidos valores iguais a 7,9 kcal/mol, 7,8 kcal/mol e 7,5 kcal/mol para os ligantes com os substituintes $–OCH_3$, –H e $–NO_2$, respectivamente. Para todos os ligantes fosforilados os valores de barreira energética encontrados superam os observados para a interação entre o cátion estrôncio e o átomo de oxigênio do sulfato e da carbonila, no caso dos ligantes carbonilados. Esse resultado demonstra a superioridade dos ligantes fosforilados em relação às demais espécies estudadas no que se refere à capacidade de interação com o cátion Sr^{2+}.

Analisando o potencial de força média, além do primeiro mínimo em 2,46 Å é possível notar um segundo mínimo próximo de 4,90 Å, indicando a presença do ligante fosforilado na segunda camada de solvatação do cátion, entretanto esta interação é fraca, com barreira energética próxima de 0,7 kcal/mol. Note que ao contrário dos ligantes carbonilados, a interação dos ligantes fosforilados, quando localizados na primeira camada de solvatação, é energeticamente mais favorável do que a presença do ligante livre no meio, indicando que o complexo formado entre os ligantes fosforilados e o cátion Sr^{2+} apresentam boa estabilidade.

Observando os principais compostos orgânicos empregados como inibidores de incrustação na seção 2.3.4, é possível identificar diferentes compostos fosforilados. Considerando os resultados obtidos, onde ligantes fosforilados apresentam uma interação pelo cátion mais intensa que a observada para seu contraíon sulfato, comprova-se a potencial aplicação das fosforilas como inibidores

de incrustação, já que elas podem atuar, por exemplo, impedindo a formação do par iônico, logo, o crescimento dos cristais, o que evita a formação dos depósitos inorgânicos indesejados.

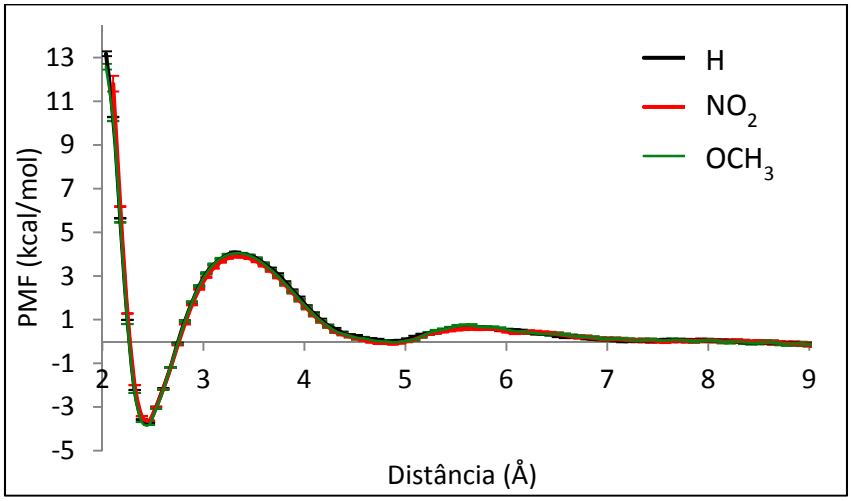


Figura 70 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia WHAM unidimensional e dados correlacionados para todos os ligantes fosforilados.

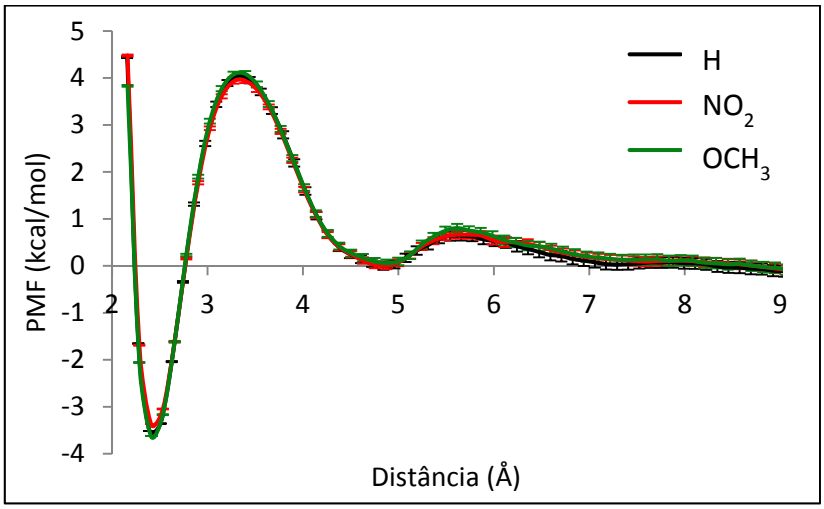


Figura 71 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes fosforilados.

Comparando-se qualitativamente os potenciais de força média construídos utilizando as metodologias WHAM e MBAR, Figura **70** e Figura 71, tem-se que todos os substituintes apresentam um mínimo de mesma energia, entretanto a barreira energética é tão maior quanto maior o caráter elétron-doador do substituinte. Sendo assim, o ligante com o substituinte $–OCH_3$ é aquele que tem a maior barreira energética, estabelecendo a interação mais intensa com o cátion Sr^{2+}, enquanto o ligante com o substituinte $–NO_2$ é o que apresenta a menor capacidade de interação

com este cátion. Apesar de serem percebidas diferenças entre os perfis de energia, elas foram sutis e, considerando os erros associados à determinação do PMF, não podem ser consideradas significativas.

Assim como no caso dos ligantes carbonilados, a pobre diferenciação pode estar relacionada ao uso de um modelo não polarizável para os ligantes. As cargas sobre os átomos do ligante podem ser vistas na Tabela 25, Apêndice C. Avaliando-se as cargas sobre o oxigênio da fosforila dos ligantes com base no modelo GAFF, tem-se que a carga do ligante com o substituinte $–OCH_3$ é 0,6% e 1,8% mais negativa que a dos ligantes com os substituintes –H e $–NO_2$, respectivamente. Já para o cálculo DFT, tem-se que antes da interação com o cátion a carga do ligante com substituinte $-OCH_3$ era 3,8% mais positiva que a do ligante –H e 3,9% mais negativa que a do ligante $–NO_2$, após a formação do complexo, a carga sobre oxigênio da fosforila para o ligante com substituinte $–OCH_3$ passou a ser 1,7% e 6,4% mais negativa que a dos ligantes com substituintes –H e $–NO_2$, respectivamente. Essas diferenças são menos expressivas que as observadas para os ligantes carbonilados, entretanto ainda é possível notar que há uma expressiva variação das cargas dos ligantes após a complexação. Essa variação reflete a influência dos substituintes dos ligantes em sua capacidade de interação, identificada nos resultados dos cálculos de DFT e subestimada nos cálculos de dinâmica molecular já que os perfis foram praticamente sobreponíveis.

Por fim é possível fazer uma comparação entre os diferentes ligantes, carbonilados e fosforilados, estudados. Apenas os resultados obtidos com a técnica MBAR estão apresentados para a comparação, Figura 72 a Figura 74, uma vez que foram equivalentes aos obtidos pela técnica WHAM.

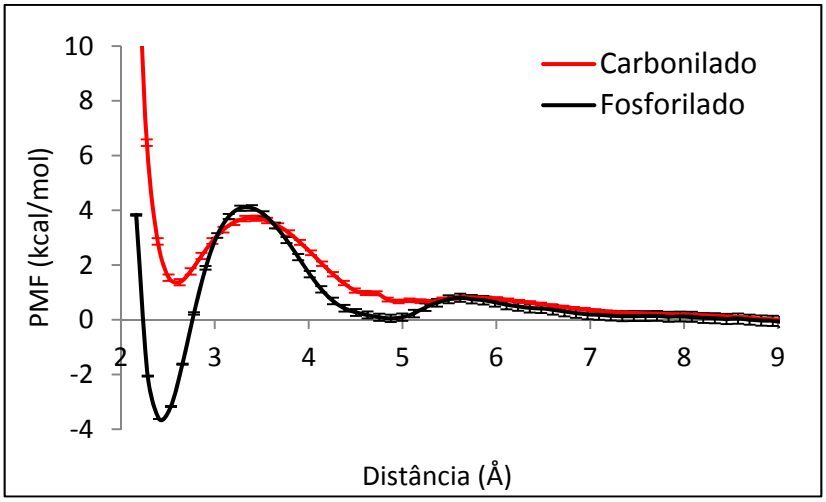


Figura 72 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes com $–OCH_3$ como substituinte na posição para.

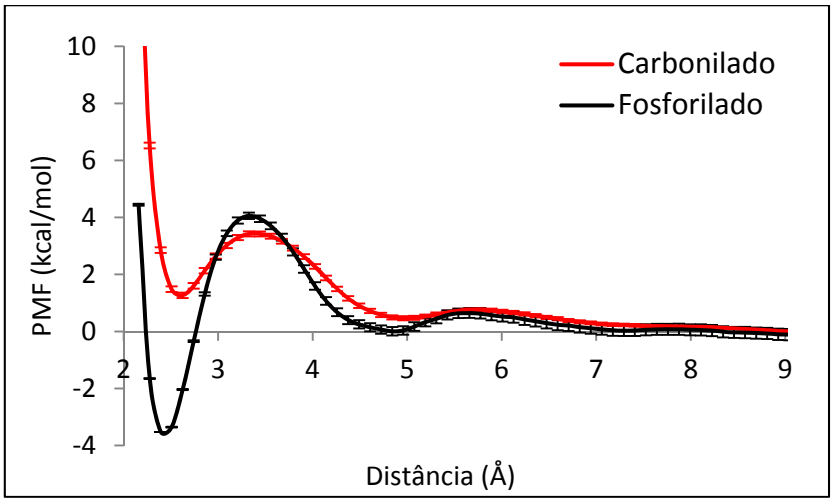


Figura 73 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes com –H como substituinte na posição para.

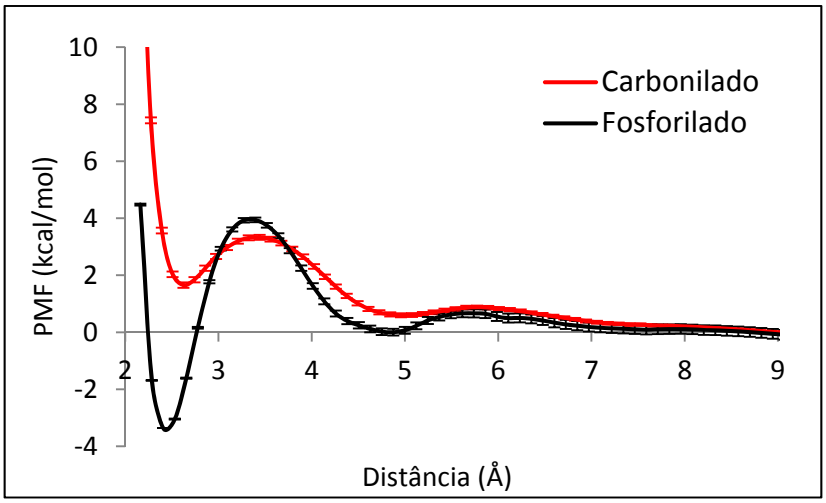


Figura 74 - Comparação dos potenciais de força média calculados empregando-se a metodologia MBAR e dados correlacionados para todos os ligantes com $–NO_2$ como substituinte na posição para.

Comparando os ligantes, nota-se que ambos apresentam dois mínimos, referentes a interações na primeira e na segunda camada de solvatação do cátion Sr^{2+}. Entretanto é notório que o oxigênio da fosforila apresenta uma menor distância de interação em relação à observada para o oxigênio da carbonila, o que, considerando o caráter eletrostático desta interação, torna a interação do cátion Sr^{2+} com os ligantes fosforilados mais favorável. A maior capacidade de interação dos ligantes fosforilados é reforçada pela presença de barreiras energéticas superiores às observadas para os ligantes carbonilados. Por fim, a diferença entre os ligantes é reforçada pelo fato da energia do complexo estabelecido entre os ligantes fosforilados e o cátion estrôncio ser inferior a do ligante livre, o que demonstra que, ao formar um complexo com o cátion, o ligante se torna mais estável do que quando dissociado. Esse comportamento não é observado nos ligantes carbonilados, onde a energia do ligante livre, ou seja, em distâncias elevadas, é menor do que a observada dos pontos de mínimo do perfil de energia, demonstrando que este é mais estável livre do que quando sob a forma de um complexo com o cátion estrôncio.

Como discutido previamente, os cálculos de dinâmica não foram capazes de distinguir de modo eficiente os ligantes de acordo com a natureza de seus substituintes, entretanto, fica clara a distinção entre ligantes fosforilados e carbonilados. Comparando as cargas sobre o átomo de oxigênio da fosforila e da carbonila, Tabela 24 e Tabela 25, Apêndice C, tem-se que tanto os parâmetros do modelo GAFF, quanto os cálculos de DFT para as cargas de Mulliken, preveem que os ligantes carbonilados apresentarão cargas negativas com valores que variam entre 55% e 65% dos valores de carga dos ligantes fosforilados, o que justifica a capacidade de ambos os métodos preverem uma melhor interação dos ligantes fosforilados com o cátion Sr^{2+}.

6 CONCLUSÕES

O trabalho desenvolvido permitiu a identificação da aplicabilidade das técnicas computacionais no estudo da interação entre íons e ligantes orgânicos. O que demonstra a possibilidade de redução do tempo de bancada na busca por novos ligantes com potencial de formação de complexos estáveis. O trabalho computacional permite uma triagem das moléculas a serem estudadas, restringindo o estudo experimental apenas às moléculas que apresentem maior probabilidade de sucesso quanto à sua ação como inibidores de incrustação, formador de rede cristalina metalorgânica, dentre outras aplicações.

Para a comparação de ligantes através da teoria do funcional da densidade, nota-se que a energia de substituição é a responsável por revelar os complexos mais estáveis. Em relação aos parâmetros moleculares dos ligantes aromáticos que se correlacionam com esta energia tem-se a densidade de carga localizada sobre o átomo de oxigênio do ponto de interação do ligante, seja este uma fosforila ou uma carbonila, a energia do orbital homo, o comprimento da ligação C=O ou P=O e o parâmetro de Hammet. É possível observar ainda uma relação inversamente proporcional entre a energia de substituição e o comprimento das interações intermoleculares estabelecidas. Uma conclusão geral revela que a natureza do grupo substituinte, influencia sensivelmente a capacidade de interação do ligante, sendo os grupos elétron-doadores responsáveis por favorecê-la e os elétron-atraentes por prejudicá-la.

Durante os estudos, percebe-se ainda que a conformação final do complexo formado entre o ligante e o cátion Sr^{2+} depende não só da densidade de carga sobre o oxigênio, ou seja, da capacidade de doação de carga dos substituintes, mas também da extensão em que as interações intermoleculares são estabelecidas devido ao seu efeito de estabilização dos complexos.

Considerando os resultados de dinâmica molecular, nota-se que a energia de substituição isolada, calculada com base na teoria do funcional da densidade, apesar de ser um indício da estabilidade do complexo, não é capaz de determinar sua probabilidade de existência em solução. A presença de um complexo é definida pela sua energia livre de Gibbs que considera tanto fatores entálpicos quanto entrópicos. Nesses cálculos verificou-se que os complexos com ligantes carbonilados, apesar de estáveis do ponto de vista energético pelos cálculos DFT,

não o são quando na presença dos efeitos entrópicos e variações térmicas presentes na simulação de dinâmica molecular desenvolvida. Sendo assim, pode-se que concluir que os cálculos de dinâmica são mais eficientes para a determinação da estabilidade dos complexos.

Em relação à diferenciação dos ligantes, a limitação da ausência de modelos polarizáveis bem estabelecidos para ligantes orgânicos faz com que as interações de natureza predominantemente eletrostáticas tenham uma pobre descrição através de cálculos de dinâmica molecular, o que impede a diferenciação clara do efeito dos substituintes no potencial de interação dos ligantes. Sendo assim, apesar da melhor previsão da estabilidade dos complexos metal-ligante, os cálculos DFT ainda se mostraram como os mais adequados para identificar os fatores estruturais e eletrônicos que levam a uma maior estabilidade, sendo capazes de diferenciar os ligantes em função de seus substituintes.

Por fim, é possível observar que as duas metodologias, apesar de se basearem em fundamentos teóricos distintos, têm sua aplicação e importância na compreensão das interações entre metais do bloco s e ligantes orgânicos, podendo auxiliar o avanço dessa área e na descoberta de moléculas com potencial de atuação como inibidores de incrustação, compostos de grande importância para mitigar os efeitos maléficos desses depósitos na indústria do petróleo.

Quanto às perspectivas futuras desse trabalho tem-se a possibilidade de estudar através de métodos baseados na teoria do funcional da densidade ligantes polidentados e macrocíclicos visando identificar o potencial de atuação como inibidores de incrustação dessas moléculas através dos parâmetros que se correlacionam com a energia de substituição apresentados nessa dissertação.

Em relação aos cálculos de dinâmica, ficou evidente o fato de o uso de um campo de força não polarizável prejudica a análise da capacidade de interação dos ligantes, sendo assim, uma alternativa é o uso das cargas obtidas através dos cálculos DFT para a descrição das moléculas. Para que essas cargas possam ser utilizadas sem a necessidade de realizar uma nova parametrização do campo de força, propõe-se a realização de uma simulação fixando-se todas as características estruturais das moléculas de modo a avaliar se essas características influenciam no resultado final. Caso os resultados dessa nova simulação sejam equivalentes aos obtidos para as moléculas livres de restrição, as cargas obtidas via DFT poderiam ser utilizadas nos cálculos de dinâmica, levando a uma simulação mais adequada da

interação entre os ligantes e o cátion metálico por aliar a capacidade de descrição da polarização dos cálculos DFT com a capacidade de análise da combinação dos efeitos entálpicos e entrópicos dos cálculos de dinâmica molecular.

REFERÊNCIAS

ABREU, C. R. A. **Playmol**. Disponível em: <http://atoms.peq.coppe.ufrj.br/playmol /index.html>. Acesso em: 10 de outubro de 2015.

ALLEN, M.P.; TILDESLEY, D. J. **Computer simulation of liquids**. Clarendon: Oxford University Press, 1987.385 p.

ALMEIDA NETO, José Bezerra de. **Estudo da formação de depósitos inorgânicos em campos petrolíferos.** 2012. 119f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão, 2012. Disponível em: <http://bdtd.ufs.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=980>. Acesso em: 02 jan. 2015

ANDERSEN, H. C. Molecular dynamics at constant pressure and/or temperature.**The Journal of Chemical Physics**, v. 72, n. 4, p. 2384-2393, 1980.

ANDERSEN, H. C. Rattle: A “velocity” version of the shake algorithm for molecular dynamic simulations. **Journal of Computational Physics**,v. 52, n. 1, p. 24-34, 1983

ANTONY, A.; LOW, J. H.; GRAY, S ; CHILDRESS, A. E.; Le-CLECH, P.; LESLIE, G. Scale formation and control in high pressure membrane water treatment: a review. **Journal Of Membrane Science**, v. 383,n. 1, p. 1-16, 2011.

AQVIST, J. Ion-water interaction potentials derived from free energy perturbation simulations. **The Journal of Physical Chemistry**, v.94, n. 21, p.8021-8034, 1990.

ATTA-FYNN, R.; BYLASKA, E. J.; JONG, W. A. **Potential of Mean Force (PMF) Calculations using the Weighted Histogram Analysis Methods (WHAM)**. Pacific Northwest National Laboratory, Richland, 2009.

AXE, L; BUNKER, G.B.; ANDERSON, P.R.; TYSON, T. A.An XAFS Analysis of Strontium at the Hydrous Ferric Oxide Surface.**Journal of Colloid and Interface Science**, v.199, n. 1, p.44-52, 1998.

BARLETTE, V.E.; FREITAS, L.C.G. Termodinâmica estatística de líquidos com o método de Monte Carlo. I. Metodologia. **Química Nova**, v. 22, n. 2, 254, 1999.

BASOLO, F.; JOHNSON, R. C.. **Coordination chemistry: the chemistry of metal complexes.** New York: W. A. Benjamin, 1964. 180 p.

BECKE, A. D. Density-functional Exchange-energy approximation with correction asymptotic behavior.**Physical Review A**.New York, v. 38, n. 6, p. 3098-3100, 1988.

BECKE, A. D. Density-functional Thermochemistry. I. The Effect of the Exchange-only Gradient Correction. **The Journal of Chemical Physics**, v. 96, n. 3, p. 2155-2160, 1992.

BECKE, A. D. A New Mixing of Hartree-Fock and Local-Density-functional Theories.**The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 2, p.1372-1377, 1993a.

BECKE, A. D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993b.

BELL, W. R. G.; ROWLANDS, C. B.; BAMFORD, I. J.; THOMAS, W. G.; JONES, W. J. CCLII. The equilibrium between acetone and salts.**Journal of the Chemical Society (Resumed),**p. 1927-1931, 1930.

BENNETT, G. M. Molecular complexity of acetic acid**. Journal of the Chemical Society, Transactions**, v.107,p. 351-360, 1915.

BERENDSEN, H. J. C.; POSTMA, J. P. M.; VAN GUNSTEREN, W. F.; DiNOLA, A.; HAAK, J. R. Molecular dynamics with coupling to external bath. **The Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 8, p. 3684-3690, 1984.

BILTZ, W.; HANSEN, W. Systematic affinity principle XX. Ammines of alkali metal halides. **Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 127,p. 1-33, 1923.

BODA, A.; SULAGNA, D.; ALI, S. M.; TULISHETTI, S.; KHAN, S.; SINGH, J. K.. From microhydration to bulk hydration of Sr2+ metal ion: DFT, MP2 and molecular dynamics study. **Journal of Molecular Liquids**, v.172, p. 110-118, 2012.

BODA, A; ALI, S. M.; SHENOI, M. R. K. ; RAO, H.; GOSH, S. K. DFT modeling on the suitable crown ether architecture for complexation with Cs^{+} and Sr^{2+} metal íons. **Journal of Molecular Modeling**, v. 17, n. 5, p. 1091-1108, 2011.

BOND, S. D.; LEIMKUHLER, B. J.; LAIRD, B. B.The Nosé-Pointcaré Method fod Constant Temperature Molecular Dynamics**.Journal of Computational Physics**, v. 151, n. 1, 114-134, 1999.

BONNELL, D. G. R.; JONES, W. J. XLI - The equilibrium between ethyl alcohol and the alkali and alkaline-earth salts. Part I. **Journal of the Chemical Society(Resumed)**, v. 129, p. 318-321, 1926.

BRATT, G.C.; SMITH, W.N.The effects of strontium compounds and related materials in the electrolytic production of zinc.In: **Australian Conference on Electrochemistry, 1st, Sydney, New South Wales, Australia, 1963, Proceedings: New York, Pergamon Press**, p. 939-948, 1963.

BROMIDGE, Stephen; WILSON, Paul C.; WHITING, Andrew.A parallel combinatorial approach to locating homochiral Lewis acid catalysts for the asymmetric aza-Diels-Alder reaction of an imino dienophile.**Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 48, p. 8905–8908,1998

BROWN, M.D.; DAVIS, M. F.; DYKE, J. M.; FERRANTE, F.; LEVASON, W.; OGDEN, J. S.; WEBSTER, M. Synthesis, Structures and DFT Calculations on Alkaline-Earth Metal Azide-Crown Ether Complexes.**Chemistry-A European Journal**, v. 14, n. 8, p. 2615-2624, 2008.

BURKE, Kieron et al.**The ABC of DFT**. Department of Chemistry, University of California, Irvine. 2007, 104 p. Disponível em:<http://chem.ps.uci.edu/˜kieron/dft/book/>. Acesso em: 07 jan. 2015.

CAMINITI, R.; MUSINU, A; PASCHINA, G.; PINNA, G. X-ray diffraction study of aqueous $SrCl_2$ solutions.**Journal of Applied Cristallography**, v. 15, n. 5, p. 482-487, 1982.

CANNON, W. R.; PETTIT, M. B.; MCCAMMON, J. A. Sulfate Anion in Water: Model Structural, Thermodynamic, and Dynamic Properties.**The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 24, p.6225-6230, 1994.

CASE, D. A.et al.**Amber 14**, University of California, San Francisco, 2014.

CAZACU, A. TONG, C.; VAN DER LEE, A.; FYLES, T. M. BARBOIU, M.. Columnar self-assembled ureido crown ethers: an example of ion-channel organization in lipid bilayers. **Journal of the American Society**, v. 128, n. 29, p. 9541-9548, 2006.

CHAMBERS, C.; HOLLIDAY, A.K. Modern **inorganic chemistry, an intermediate text**. England: Ed. Butterworth & Co (Publishers) Ltd., 1975. 447p.

CHEN, S; YUAN, H.; GRINBERG, N.; DOVLETOGLOU, A.; BICKER, G..Enantiomeric Separation of trans-2-Aminocyclohexanol on a Crown Ether Stationary Phase Using Evaporative Light Scattering Detection.**Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 26, n. 3, p.425-422, 2003.

CHODERA, J. D.; SWOPE, W.C.; PITERA, J. W.; SEOK, C; DILL, K. A. Use of the Weighted Histogram Analysis Method for the Analysis of Simulated and Parallel Tempering Simulations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, n. 1, p. 26-41, 2007.

CHODERA, J. D.; SHIRTS, M. R..Statistically optimal analysis of samples from multiple equilibrium states.**The Journal of Chemical Physics**, v. 129, p. 124105, 2008.

CHODERA, J. D.; SHIRTS, M. R.; BEAUCHAMP, K. A. **Python implementation of the multistate Bennett acceptance ratio (MBAR)**: pymbar, versão 3.0.0.dev0.Disponível em < https://github.com/choderalab/pymbar>. Acesso em: 2 mar. 2015.

CHRISTOV, C. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, Computational Chemistry Methods in Structural Biology**. Reino Unido: Academic Press. Reino Unido, 2011, v.85, 350p.

CLARK, D. L.; HOLLIS, R. V.; SCOTT, B. L.; WATKIN.Alkali metal induced structural changes in complexes containing anionic lanthanum aryloxide moieties. X-ray crystal structures of (THF)La(OAr)2(μ-OAr) 2Li(THF), (THF)La(OAr) 2 (μ-OAr) 2Na (THF) 2, and CsLa(OAr)4 (Ar=2,6-i-Pr2C6H3). **Inorganic chemistry**, v. 35, n. 3, p. 667-674, 1996.

COLE, M. W.; NGO, E.; HUBBARD, C.; HIRSCH, S. G.; IVILL, M.; SARNEY, W. L.; ZHANG, J.; ALPAY, S. P. Enhanced Dielectric Properties from Barium Strontium Titanate Films with Strontium Titanate Buffer Layers. **Journal of Applied Physics**, v. 144, n. 16, p. 164107, 2013.

CONKLING, J.A. Chemistry of fireworks.**Chemical and Engineering News**,v. 59, n. 26, p. 24-32, 1981.

CONSTABLE, E. C.; HOUSECROFT, C. E.. Coordination chemistry: the Scientific legacy of Alfred Werner. Chemical Society Reviews, v. 42, n. 4, p. 1429-1439, 2013.

COREY, E. J.; WANG, Z. Enantioselective conversion of aldehydes to cyanohydrins by a catalytic system with separate chiral binding sites for aldehyde and cyanide components.**Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 25, p. 4001-4004, 1993.

COWAN,J.C; WEINTRITT,D,J. 1976. **Water-Formed Scale Deposits**. Gulf Publishing Co, Houston, 741 pp.

COX, Nicholas et al. Effect of Ca^{2+}/Sr^{2+} Substitution on the Electronic Structure of the Oxygen-Evolving Complex of Photosystem II: A Combined Multifrequency EPR, 55Mn-ENDOR, and DFT Study of the S2 State. **Journal of American Chemical Society**, v. 133, n. 10,p. 3635-3648, 2011.

CRABTREE, Mike et al. Fignting Scale- Removal and Prevention.**Oilfield Review**, v. 11, n. 3, p.30-35, 1999.

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry Theories and Models**. Inglaterra: John Wiley & Sons, Inc, 2003, 542p.

CSM (Org.). **Water Chemistry and Pretreatment: Prevention of Scale Formation.**Disponível em: <http://www.csmfilter.com/csm/upload/TechManual/Prevention.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2014.

CZAJA, A. U.; TRUKHAN, N.; MÜLLER, U.. Industrial applications of metal-organic frameworks.**Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 5, p. 1284-1293, 2009. .

DAIN, Ryan P. et al. Infrared multiple-photon dissociation spectroscopy of group II with salicylate.**Rapid Communications in Mass Scpectrometry**.v. 25, n. 13, p. 1837-1846, 2011.

DALE, J. K. Relations between rotatory power and structure in the sugar group XX. Two isomeric crystalline compounds of d-mannose with calcium chloride**.Journal of the American Chemical Society**, v. 51, n. 9, p. 2788-2795, 1929.

EKUMA, C. E.; JARRELL, M.; MORENO, J.; BAGAYOKO, D.First Principle Electronic, Structural, Elastic, and Optical Properties of Strontium Titanate.**AIP Advances**, v. 2, n. 1, p. 012189, 2012.

ELLIOT, P.; GIESTER, G.; ROWE, R., PRIMG, A. Putnisite, $SrCa_4Cr_8^{3+}(CO_3)_8SO_4(OH)_{16}\cdot 25H_2O$, a new mineral from Western Australia: description and crystal structure. **Mineralogical Magazine**, v.78, n. 1, p. 131-144, 2014.

EVANS, D.A.; NELSON, S. G. Chiral Magnesium Bis(sulfonamide) Complexes as Catalysts for the Merged Enolization and Enantioselective Amination of N-Acyloxazolidinones. A Catalytic Approach to the Synthesis of Arylglycines.**Journal of American Chemical Society**, v. 119, n. 27, p. 6452-6453, 1997

FAJER, M.; SWIFT, R.; McCAMMON, J.A. Using multistate free energy techniques to improve the efficiency of replica Exchange accelerated molecular dynamics. **Journal of Molecular Chemistry**, v. 30, n. 11, p. 1719-1725, 2009.

FARRUSSENG, D.; AGUADO, S.; PINEL, C. Metal-organic frameworks: opportunities for catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 41, p. 7502-7513, 2009.

FÄSSLER, Thomas F; HOFFMAN, Rudolf. Easy Acess to Soluble Polyanions Stabilization Easy Access to Soluble Polyanions Stabilization of the One Dimensional Chain $^{1}_{\infty}[K_4Sn_9]$ by [18]Crown-6 in $[K_4Sn_9([18]crown\text{-}6)_3]$.ethylenediamine. **Angewandte Chemie International Edition**.v. 38, n. 4, p. 533-546,1998.

FERMI, E. Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente. **Zeitschrift für Physik**, v. 48, n. 1-2, p. 73-79, 1928.

FERREIRA, Carolina Devillart Almeida; CARDOSO, Lucas Fernandes**. Estudo de garantia de Escoamento em um Campo de Óleo Pesado em Lâmina D'água Rasa**. 2011. 109 f. Projeto de Graduação (Curso de Engenharia do Petróleo) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <http://monografias.poli.ufrj.br/monografias/monopoli10001467.pdf>. Acesso em: 14 dez. 2014.

FINK, J. K. **Scale Inhibitors**. In: Hydraulic Fracturing Chemicals and Fluids Technology. Elsevier, 2013. p. 129-145

FIORIN, G.; KLEIN, M. L.; HÉNIN, J. Using collective variables to drive molecular dynamics simulations. Molecular Physics: **An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics,**v. 111, n. 22-23, p. 3345-3362, 2013.

FONSECA, Martha Reis Marques Da. **Química Orgânica**. São Paulo: FTD, 2007.

FRENIER, W.; ZIAUDDIN, M.. Formation**, Removal, and Inhibition of Inorganic Scale in the Oilfield Environment**.Richardson, Tx: Society Of Petroleum Engineers, 2008. 230 p.

FRENKEL,D.; SMIT,B. Understanding **Molecular Simulation**: From Algorithms to Applications**.**Academic Press.San Diego, 2002. 638p.

GARCIA, Janaína Pinheiro Candeias. **Análise de Incrustações por Técnicas Atômicas/Nucleares.**2010. 128 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Nuclear, UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Nuclear, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://www.con.ufrj.br/DScTeses/teses2010/tese_janaina_candeias.pdf>. Acesso em: 22 dez. 14.

GHAZZALI, M; KHAIRA, M.; AL-FARHAN, K.; REEDIJK, J. Synthesis, structure and characterisation of (μ-aqua)(diaqua)(μ_3-benzene-dicarboxylate-κO1,O2)strontium(II) coordination polymer. **Inorganic Chimica Acta**, v. 409, p. 503-506, 2014.

GILL, J. S. **Development of scale inhibitors**, NACE International, Houston, TX (United States), Conference paper 229, p.18. 1996.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the elements**, 2ª ed., London: Elsevier Butterworth Heinemann, 1997, 1600p.

GROENEMAN,R.H; ATWOOD, J. L. Terephthlate bridged coordination polymers based upon group two metals. **Crystal Engineering**, v. 2, n. 4, p. 241-249, 1999.

GROSSFIELD, Alan, WHAM: the weighted histogram analysis method, versão 2.0.9. Disponível em <http://membrane.urmc.rochester.edu/content/wham>. Acesso em: 14 nov. 2014.

HABERBERGER, T.H..Ferrite applications ever changing and expanding.**Ceramic Industry Magazine**, p. 29-32, 1971.

HADISAPUTRA, S; CANAVAL, L. R.; PRANOWO, H.D.; ARMUNANTO, R. Theorical study of substituent effects on Cs^+/Sr^{2+}- dibenzo-18-crown-6 complexes. **Monatshefte für Chemie**, v. 145, n. 5, p. 737-745, 2014.

HAILE, J.M. **Molecular Dynamic Simulation. Elementary Methods**. Califórnia do Sul, John Wiley & Sons, 1992, 505 pg.

HANTZSCH, A.Over pseudo acids.**Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 39, p. 2703-2705, 1906.

HANUSA, T. P..**Group 1s and 2s Metals**. In: MCCLEVERTY, J. A.; MEYER, T J..COMPREHENSIVE COORDINATION CHEMISTRY II: From Biology to Nanotechnology. Elsevier, 2005.v.3, p. 1-79.

HARRIS, D. J.; BRODHOLT, J. P.; SHERMAN, D. M. Hydration of Sr^{2+} in Hydrothermal Solutions from ab Initio Molecular Dynamics.**The Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n. 34, p. 9056-9058, 2003.

HATADA, K.; UTE, K.; TANAKA, K.; OKAMOTO, Y.; KITAYAMA, T. Living and Highly Isotactic Polymerization of Methyl Methacrylate by t-C_4H_9MgBr in Toluene.**Polymer Journal**.v. 18, n. 12, p. 1037-1047, 1986.

HENDERSON, B. W.; SUMLIN, A. B.; OWCZARCZAK, B. L.; DOUGHERTY, T. J. J. Bacteriochlorophyll-a as photosensitizer for photodynamic treatment of transplantable murine tumors.**Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 10, n. 4, p. 303–313, 1991.

HENSTOCK, H.The solubilities of metal and ammonium salts of various organic acids in methanol and acetone.**Journal of the Chemical Society(Resumed)**, p. 1340-1343, 1934.

HESS, B; BEKKER H.; BERENDSEN, H. J. C.; FRAAIJE, J. G. E. M. LINCS: A Linear Constraint Solver for Molecular Simulations. **Journal of Computational Chemistry**,v. 18, n. 12, p.1463–1472, 1997.

HODGSON, H. H.; BATTY, W. E. Metallic derivatives of 2-nitroso-5-methoxy- and of 3-chloro-2-nitroso-5-methoxyphenol.**Journal of the Chemical Society**, p. 1617-1619, 1935.

HOFER, T. S.; RANDOLF, B. R.; RODE, B. M..Sr(II) in Water: A Labile Hydrate with a Highly Mobile Structure. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 41, p.20409-20417, 2006.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas.**Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864, 1964.

HOOVER, W. G..Canonical dynamics—Equilibrium phase-space distributions.**Physical Review A**, v. 31, n. 3,p. 1695, 1985.

HOSKINS, B.F.; ROBSON, R. Design and construction of a new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D-linked molecular rods. A reappraisal of the zinc cyanide and cadmium cyanide structures and the synthesis and structure of the diamond-related frameworks $[N(CH_3)_4][CuIZnII(CN)_4]$ and CuI[4,4',4",4'"-tetracyanotetraphenylmethane]$BF_4.xC_6H_5NO_2$**. Journal of American Chemical Society**, v. 112, n. 4, p. 1546-1554, 1990.

ISBIN, H. S.; KOBE, K. A.The solubility of some salts in ethylenediamine, monoethanolamine and ethylene glycol.**Journal of the American Chemical Society**, v. 67, n. 3, p. 464-465, 1945.

JORDAN, M. M.; MACKAY, J. E. **Integrated Field development for effective scale control throughout the water cycle in deep water subsea fields**.(SPE94052). In: 67th EAGE Annual Conference, p.1-9, 2005.

KAN, A.T., TOMSON, M.B., 2010. **Scale prediction for oil and gas production**. In: International Oil and Gas Conference and Exhibition in China. Society of Petroleum Engineers, Beijing, China.

KÄSTNER, J. Umbrella Sampling. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 6, p. 932-942, 2011.

KAUPP, M.; SCHLEYER, P. v. R. Do Low-Coordinated Group 1-3 Cations $M^{n+}L_m$ (M^{n+}= K^+, Rb^+, Cs^+, Ca^{2+}, Sr^{2+},Ba^{2+}, Sc^{3+}, Y^{3+}, La^{3+}; L = NH_3, H_20, HF; m = 1-3) with a Formal Noble-Gas Electron Configuration Favor Regular or "Abnormal" Shapes?.**Journal of Physical Chemistry**.v. 96, p. 7316-7323, 1992.

KERRIDGE, A.; KALTSOYANNIS, N. Quantum Chemical Studies of the Hydratation of Sr^{2+} in Vacuum and Aqueous solution.**Chemistry, A European Journal**, v. 17, n. 18,p. 5060-5067, 2011.

KINOSHITA, Y.; MATSUBARA, I.; HIBUCHI, T.; SAITO, Y.The crystal structure of bis(adponitrilo)cooper(I) nitrate.**Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 32, n. 11, p. 1221-1226, 1959.

KIRKWOOD, J.G. Statistical mechanics of fluid mixtures.**The Journal of Chemical Physics**, v. 3, n. 5, p. 300-312, 1935.

KITAGAWA, S.; KITAURA,R.; NORO, S. Functional porous coordination polymers. Angewandte **Chemie International Edition**, v. 43, n. 18, p. 2334-2374, 2004..

KLEIN, C.; DUTROW, B.. **Manual da ciência dos minerais**. Porto Alegre: Bookman, 2012. 706 p. Disponível em: < https://books.google.com.br/books ?isbn=8540700859 >. Acesso em: 17 dez. 2014.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133, 1965.

KUMAR, S.; BOUZIDA, D.; SWENDSEN, R. H.; KOLLMAN, P. A.; ROSENBERG, J. M..The weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method. **Journal of Computational Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 1011–1021, 1992.

KUWAHARA, Y.; NAGATA, H. ; NISHI, H.; TANAKA, Y.; KAKEHI, Y.. Detection and Separation of Free Amino Acid Enantiomers by Capillary Electrophoresis with a Chiral Crown Ether and Indirect Photometric Detection.**Chromatographia**, v. 62, n. 9-10, p. 505–510, 2005.

LEACH, A. R. **Molecular Modelling: Principles and Applications**. 2° edição. Person Education Limited, Edinburg, 2001, 744p.

LEACH, A.R. **Molecular Modelling Principles and Applications**. Addison Wesley Longman, Essex, Inglaterra, 1996, 773 pg.

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

LEVINE, Ira N.. **Quantum Chemistry**. 5. ed. Upper Saddle River, Nova Jersey, Prentice Hall, 1991. 629 p.

LI, P.; MERZ, K.M.M.J. Taking into Account the Ion-Induces Dipole Interaction in the Nonbonded Modelo of Ions.**Jornal of Chemical and Theory Computation**, v.10, p.289-297, 2014.

LI, P.; ROBERTS, B. P.; CHACKAVORTY, D. K.; MERZ, K. M. M. J..Rational Design of Particle Mesh Ewald Compatible Lennard-Jones Parameters for Metal Cations in Explicit Solvent**.Jornal of Chemical and Theory Computation**, v.9, n. 6, p.2733-2748, 2013.Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/ct400146w>. Acesso em: 2 mar. 2015.

LI, Shaoguang et al. Binuclear Alkaline Earth Metal Compounds (Be, Mg, Ca, Sr, Ba) with α-Diimine Ligands: A Computational Study. **Organometallics**, China, 11, 30, 3113-3118, 2011.

LIDMAN, W.G.. Master alloys improve aluminum casting properties.**Foundry Management and Technology**, v. 112, no. 8, p. 46-47, 1984.

LLOYD, E.; BROWN, C. B.; BONNELL, D. G. R.; JONES, W. J. XC-Equilibrium between alcohols and salts. Part II. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 658-666,1928.

LORENTZOS, J. P; CRISCENTI, L. J.A Molecular Dynamics Study of Alkaline Earth Metal-Chloride Complexation in Aqueous Solution.**Journal of Physical Chemistry**, v. 112, n. 45, p. 14234-14250, 2008.

MACKAY, J. E. Scale inhibitor application in injection Wells to protect against damage to production Wells: When does it Work?. In:**SPE European Formation Damage Conference**. Society of Petroleum Engineers, p.1-9, 2005.

MAKKOS, E.;KERRIDGE, A.; KALTSOYANNIS,N. The importance of second shell effects in the simulation of hydrated Sr^{2+} hydroxide complexes. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 25, p. 11572-11581, 2015

MAKRLÍK, E.; BÖHN, S.; VANURA, P. Experimental and DFT study on complexation of the strontium cátion with cyclosporin A. **Journal of Molecular Structure**,v.1100, p.184-187, 2015.

MAKRLÍK, E.; BÖHN, S.; VANURA, P..Extraction and theoretical study on the complexation of the strontium cation with beauvericin.**Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 295, n. 2, p. 1119-1122, 2013.

MAKRLÍK, E.; TOMAN, P.; VANURA, P..Experimental and theoretical study on the complexation of the strontium cation with nonactin.**Journal of Molecular Structure**, v. 1032, p. 155-158, 2013.

MARIE, P.J..Effects of strontium on bone tissue and bone cells. In: **Therapeutic uses of trace elements**,p. 277– 282, 1996.

MARTÍNEZ, L.; ANDRADE, R.; BIRGIN, E. G.;MARTÍNEZ, J. M. Packmol: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. **Journal of Computational Chemistry**, 30, 13, 2157-2164, 2009.

MARTYNA, G. J.; TOBIAS, D. J.; KLEIN, M. L. Constant pressure molecular dynamics algorithms.**Journal of Chemical Physics**, v. 101, n. 5, p. 4177, 1994.

MATHIAS, L. J. Crown Ethers and Phase Transfer Catalysis in Polymer Chemistry.**Journal of Macromolecular Science: Part A – Chemistry**, v. 15, n. 5, p. 853-876, 1981.

MAZIK, M.; KUSCHEL, M.; SICKING, W.. Crown Ethers as Building Blocks for Carbohydrate Receptors. **Organic Lettters**, v. 8, n. 5, p. 855-858, 2006.

McQUARRIE, D. A**. Statistical Mechanics**. Sausalito, California: University Science Books, 2000, 641p.

MELO,Angelica. **Teoria do funcional de densidade.** Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Física, 2009. Disponível em:< http://www13.fisica.ufmg.br/~pssg/Semicondutores/Angelica.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2015.

MENSCHUTKIN, B. N. Crystal Alcoholates. **Zeitschrift fuer Anorganische Chemie,**v. 52, p. 9-24, 1907.

MERLO, Aloir Antonio.**QuímicaOrgânica Avançada: Mecanismo de Reação.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Química. Disponível em: <http://www.iq.ufrgs.br/lasomi/materiais/Mecanismos_de_reacao_-_parte_I.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2015.

MINEHARDT, T. J. **Vander Waals Parameters for Cations in AMBER Format**.Amber Home Page, Questions. Disponível em <http://ambermd.org/Questions/vdw.html>. Acesso em: 3 de mar. 2015.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Teoria do funcional de densidade.**Química Nova**, 18(1), 44-55, 1995.

MUNOZ, S.; MALLEN, J.; NAKANO, A.; CHEN, Z.; GAY, I.; ECHEGOYEN, L.; GOKEL, G.W.. Ultrathin monolayer lipid membranes from a new family of crown ether-based bola-amphiphiles.**Journal of the American Society**, v. 115, n. 5, p. 1705-1711, 1993.

MURAKATA, M.; TSUTSUI, H.; HOSHINO, O. Enantioselective radical-mediated reduction of α-iodolactone using tributyltin hydride in the presence of a chiral amine and a Lewis acid . **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**.n. 4, p. 481–482, 1995.

MURRAY, T. "Elemementary Scots: The Discovery of Strontium". **Scottish Medical Journal**, v.38, n. 6, p.188–189, 1993.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B. da; SIVA, C. H. T. P. da. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, v.33, n. 4, p.13-24, 2008.

NEILSON,G.W.; BROADBENT, R. D.The structure of Sr^{2+} in aqueous solution.**Chemical Physics Letters**, v.167, n. 5, p.429-431, 1990.

NOSÉ, S.A unified formulation of the constant-temperature molecular dynamics methods.**Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 1, p. 511, 1984.

NOSÉ, S.; KLEIN, M. L. Constant-pressure molecular dynamics for molecular systems.**Molecular Physics**: **An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics**, v. 50, n. 5, p. 1055, 1983.

OBER, Joyce A. **Mineral Commodity Summaries 2010: Strontium**. United States Geological Survey. Disponível em <http://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/ 2010/mcs2010.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2015.

OBST, S; BRADACZEK, H. Molecular Dynamics Study of the Structure and Dynamics of the Hydration Shell of Alkaline and Alkaline-Earth Metal Cations.**The Journal Of Physical Chemistry**, v. 100, n. 39, p. 15677-15687, 1996.

PARRINELLO, M., RAHMAN, A .Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. **Journal of Applied Physics**, v. 52, n. 12, p. 7182-7190, 1981.

PAULA, Anderson River. **Simulação de Dinâmica Molecular de Car-Parrinello da Estrutura Geométrica do $SnCl_2$ em Solução Aquosa**. Goiás, 2013.74f. Dissertação (Mestrado)-Ciências Exatas e Tecnológicas/Ciências Moleculares – Universidade Estadual de Goiás. Disponível em:<http://www.unucet.ueg.br/biblioteca/arquivos/Anderson_River_de_Paula.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2015

PEDERSEN, C. J. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts.**Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 26, p.7071-7036, 1967.

PEGADO, L.; MARSALEK, O.; JUNGWITH, P.; WERNERSSON, E. Solvatation and Ion-Pairing Properties of the Aqueous Sulfate Anion: Explicit versus Effective Electronic Polarization.**Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, n. 29, p.10248-10257, 2012.

PERSSON, I.; SANDSTRÖM,M.;YOKOYAMA,H. Structure of the Solvated Strontium and Barium Ions in Aqueous, Dimethyl Sulfoxide and Pyridine Solution, and Crystal Structure of Strontium and Barium Hydroxide Octahydrate. **Zeitschrift für Naturforschung A,**v. 50, n. 1, p. 21-37,1995.

PLANT, S. G. P.; SIDGWICK, N. V. Some coordinated compounds of the alkali metals. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 127, p. 209-211, 1925.

PLIMPTON, S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. **Journal of Computational Physics**, 117, 1-19, 1995. Disponível em: <http://lammps.sandia.gov>. Acesso em: 15 dez de 2015.

POONIA, N.S.; BAJAJ, A.V. Coordination Chemistry of alkali and alkaline earth cations.**Chemical Reviews**, v. 79, n. 5, p. 389-445, 1979.

RAMOS, A.L.D.; TANASE, S; ROTHENBERG, G. Redes metalorgânicas e suas aplicações em catálise. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 123-133, 2014..

RAMOS, S.; BARNES, A.C.; NEILSON, G. W. CAPITAN, M. J. Anomalous X-ray diffraction studies of hydration effects in concentrated aqueous electrolyte solutions. **Chemical Physics**, v. 258, n. 2, p. 171-180, 2000.

RYCKAERT, J. P.; CICOOTTI,G.; BERENDSEN, H. J. C. Numerical Integration of the Cartesian Equations of Motion of a System with Constraints: Molecular Dynamics of n-Alkanes. **Journal of Computational Physics**, v. 23, n. 3, p. 327–341, 1977.

ROCHA,A.A. **Prevenção de incrustações inorgânicas na exploração petrolífera off-shore: aspectos analíticos e aplicações do inibidor PPCA**. 2002. 119f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Programa de Pós-Graduação em Química Analítica Inorgânica. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2002. Disponível em <http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/Busca_etds.php?strSecao=resultado&nrSeq=3663@1 >. Acesso em: 15 dez. 2014.

ROSKILL, O. The economics of strontium.**Roskill Information Services Ltd.**, London, 1992, 93 p.

ROUX, B.The calculation of the potential of mean force using computer simulations.**Computer Physics Communications**, v. 91, n. 1, p. 275–282,1995.

SANNICOLO, F. ; BRENNA, E.; BENINCORI, T.; ZOTTI, G.; SECCHIN, S. SCHIAVON, G.; PILATI, T. Highly Ordered Poly(cyclopentabithiophenes) Functionalized with Crown-Ether Moieties for Lithium- and Sodium-Sensing Electrodes. **Chemistry of Materials**, v.10, n. 8, p. 2167-2176, 1998.

SANNIGRAHI, A. B.; KAR, T.; NIYOGI, B. G.; HOBZA, P.; SCHLEYER, P. v. R.The lithium bond reexamined.**Chemical Reviews**, v. 90, n. 6, p. 1061-1076, 1990.

SCALE-X (Australia).**Solutions to Scale Problems in Industrial Fluid Process Systems**.Disponível em: <http://scale-x.com.au/>. Acesso em: 03 jan. 2015.

SEWARD, T.M; HENDERSON, C.M.B; CHARNOCK, J.M.; DRIESNER, T.An EXAFS study of solvation and ion pairing in aqueous strontium solutions to 300°C.**Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 63, n. 16, p. 2409-2418, 1999.

SHELL, M. S..**Thermodynamics and Statistical Mechanics: an Integrated Approach.** University of California, Santa Barbara.2015. Cambridge University Press.

SHINODA, W.; SHIGA, M.; MIKAMI, M. Rapid estimation of elastic constants by molecular dynamics simulation under constant stress.**Physical Review B** , v. 69, n. 13, p. 134103, 2004.

SHIRTS, M. R.; MOBLEY, D. L. An introduction to best practices in free energy calculations. Biomolecular Simulations: Methods and Protocols.**Methods in Molecular Biology**, v. 924, p. 271-311, 2013.

SIBI, M.P; JASPERSE, C.P; JI, J.J. Lewis acid-mediated intermolecular beta-selective radical additions to n-enoyloxazolidinones**.Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 43, p. 10779-10780, 1995.

SILBERSTEIN, E. B. Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metástases.In: **Seminars in Radiation oncology**. WB Saunders, v. 10, n. 3, p. 240–249, 2000.

SILVA, Cleomar Pereira da. C**omputação de alto desempenho com placas gráficas para acelerar o processamento da teoria do funcional de densidade.** 2010. 87f. Dissertação(mestrado)-Engenharia Elétrica. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em:<http://www. maxwell.vrac.puc-rio.br/16578/16578_3.PDF>. Acesso em: 19 de jan. 2015.

SILVER, J. **Metal Compounds as Phosphors**. In: MCCLEVERTY, J.a.; MEYER, T.j.. COMPREHENSIVE COORDINATION CHEMISTRY II: From Biology to Nanotechnology. Elsevier, 2005. v.9, p. 689-712.

SOUAILLE, M; ROUX, B.. Extension to the weighted histogram analysis method: combining umbrella sampling with free energy calculations. **Computer Physics Communications**, v. 135, n.1, p. 40-57, 2001..

SPOHR, E.; PALINKAS, G.; HEINZINGER, K. Molecular Dynamics Study of na Aqueous $SrCl_2$ Solution. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 92, n.23, p. 6754-6761, 1988.

STASSEN, H.; de ANDRADE, J., BÖES, E. Computational study of room temperature molten salts composed by 1-alkyl-3-methylimidazolium cations force-field proposal and validation. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 106, n. 51, p. 13344-13351, 2002.

STATOIL.**Handling scale in oil production facilities**. Disponível em: <http://www.statoil.com/en/technologyinnovation/fielddevelopment/flowassurance/scale/pages/default.aspx>. Acesso em: 03 jan. 2015.

STREITWIESER, A.; BACHRACH, S. M.; DORIGO, A.; SCHLEYER, P. v. R. In **Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview**. Sapse, A.-M., Schleyer, P. v. R., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1995; pp 1-45.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to advanced eletronic structure theory**. New York: Dover, 1996, 446p.

TASKER, P. A.; PLIEGER, P. G.; WEST, L. C. **Metal Complexes for Hydrometallurgy and Extraction**. In: MCCLEVERTY, J.a.; MEYER, T.j.. COMPREHENSIVE COORDINATION CHEMISTRY II: From Biology to Nanotechnology. Elsevier, 2005.v.9, p. 759-797.

THOMAS, L. H. The Calculation of atomic fields.Mathematical Proceedings of the Cambridge **Philosophical Society**, v. 23, n.5, 542-548, 1927.

TOMMASO, D. D.; LEEUW, N. H..First Principles Simulations of the Structural and Dynamical Properties of Hydrated Metal Ions Me^{2+} and Solvated Metal Carbonates (Me=Ca, Mg, and Sr). **Crystal Growth & Design**, v. 10, n.10 p. 4292-4302, 2010.

TORRIE, G. M.; VALLEAU, J. P.. Monte Carlo free energy estimates using non-Boltzmann sampling: application to the sub-critical Lennard-Jones fluids. **Chemical Physics Letters**, v. 28, n.4, p. 578-581, 1974.

TRAN, C. D.; ZHANG, W. Thermal lensing detection of lanthanide ions by solvent extraction using crown ethers.**Analytical chemistry,** v.62, n. 8, p. 830-834, 1990.

TRINDADE, Angela C.L.B. **Modelagem molecular**. Universidade Federal do Paraná. Notas de aula da disciplina de Química Medicinal Farmacêutica, curso de Farmácia. Disponível em:<http://people.ufpr.br/~qmf/index_arquivos/Modelagem molecularI.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2015.

TUCKERMAN, M. E. **Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation**. New York. Oxford University Press.2010.687 pg
.

TUCKERMAN, M. E., LIU, Y., CICCOTTI, G., and MARTYNA, G. J. Non-Hamiltonian molecular dynamics: Generalizing Hamiltonian phase space principles to nonHamiltonian systems. **Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 4, p. 1678-1702, 2001.

TUREKIAN, K.K.; WEDEPOHL, K. H. Distribution of the elements in some major units of the Earth's crust.**Geological Society of America Bulletin**, v. 72, n.2, p. 175–192, 1961.

USMAN, M.; SHRUTI, M.; SAINBILEG, B.; HAIDER, G.; HAYASHI, M; GADE,N.R.; CHEN, J.; CHEN, Y.; LU, K. Semiconductor Behavior of a Three-Dimensional Strontium-Based Metal−Organic Framework. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 7, n. 41, p. 22767-22774, 2015.

VALLEAU, J. P.; TORRIE, G. M. **Modern theoretical chemistry.A guide to Monte Carlo for statistical mechanics**, p. 137-168, 1977.

VALLES, M. A.; BIOLO, R.; BONNET, R.; CANETE, L.; GOMEZ, A. M.; JORI, G.; JUARRANZ, A.; McMANUS, K. A.; OKOLO,K. T.; SONCIN, M.; VILLANUEVA, A.

Benzoporphyrins as photosenitizers for the photodynamic therapy of cancer.**International Society for Optics and Photonics**.p. 11–22, 1996.

VAYSSIÈRE,P.;CHAUMONT,A.;WIPFF,G.. Cation extraction by 18-crown-6 to a room-temperature ionic liquid: The effect of solvent humidity investigated by molecular dynamics simulations. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v.7, n. 1, p. 124-135, 2005.

VERLET, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. II. EquilibriumCorrelation Functions. **Physical Review**,v. 165, n. 1, p. 201, 1968.

VILORIA, A.,et al.,2010. **Aloe derived scale inhibitor**. US Patent 7 645 722, assigned to Intevep, S.A., Caracas, VE, 12 de janeiro de 2010. Disponível em: <http://www.freepatentsonline.com/7645722.html>. Acesso em: 28 dez. 2014.

VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. Therapeutic Radiopharmaceuticals. Chemical Reviews, v. 99, n. 9, p. 2269–2292, 1999.

WAGNER, R.G. Glass as a CRT fabrication material. Glass, v. 63, n. 6, p. 191-192, 1986.

WANG, Xuefeng; ANDREWS, Lester.Metal Dihydride (MH2) and Dimer (M2H4) Structures in Solid Argon, Neon, and Hydrogen (M = Ca, Sr, and Ba): Infrared Spectra and Theoretical Calculations. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 52, p. 11500-11510, 2004.

WANG, J; WOLF, R. M.; CALDWELL, J. W.; KOLLMAN, P. A.; CASE, D. A. Development and testing of a general AMBER force field. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 9, p. 1157-1174, 2004.

WANG, J.; WANG, W.; KOLLMAN, P. A.; CASE, D. A. Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations.**Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 25, n. 2, p. 247-260, 2006.

WERNERSSON, E.; JUNGWIRTH, P. Effect of Water Polarizability on the Properties of Solutions of Polyvalent Ions: Simulations of Aqueous Sodium Sulfate with Different Force Fields**. Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 10, p. 3233-3240, 2010.

WESTERHAUSEN,M. Synthesis, properties, and reactivity of alkaline earth metal bis[bis(trialkylsilyl)amides.**Coordination Chemistry Reviews**,v. 176, n.1, p. 157-210, 1998.

WIPFF,G., CHAUMONT,A. Strontium Nitrate Extraction to Ionic Liquids by a Crown Ether: A Molecular Dynamics Study of Aqueous Interfaces with C4mim+-vsC8mim+-Based Ionic Liquids. **Journal of Physical Chemistry**, v. 114, n. 43, p. 13773-13785, 2010.

YAGHI, O. M.; LI, H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework

Containing Large Rectangular Channels.**Journal of the American Chemical Society,**v. 177, n. 41, p. 10401-10402, 1995.

YOUNG, D. C. **Computational Chemistry: a pratical guide for applying techniques to real problems.** Canadá: John Willey & Sons, Inc, 2001, 381p.

ZHONG, Z.; ANKONE, M. J. K.; DIJIKSTRA, P. J.; BIRG, C.; WESTERHAUSEN, M.; FEIJEN, Calcium methoxide initiated ring-opening polymerization of ε-caprolactone and L-lactide. **Polymer Bulletin**, v. 46, n. 1, p. 51-57, 2001.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Dados da pesquisa para determinação do conjunto base, funcional e pseudopotencial para os cálculos DFT

Tabela 6 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados (LANL2DZ/ B3LYP, TPSSTPSS, PW91PW91, CAM-B3LYP, BP86).

LANL2DZ										
Funcional	**B3LYP**		**TPSSTPSS**		**PW91PW91**		**CAM-B3LYP**		**BP86**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.713	1.5	2.750	2.907	2.743	2.6	2.671	-0.1	2.764	3.4
2.728	2.673	-2.0	2.665	-2.287	2.658	-2.5	2.643	-3.1	2.663	-2.4
2.737	2.674	-2.3	2.691	-1.673	2.698	-1.4	2.671	-2.4	2.701	-1.3
2.584	2.716	5.1	2.728	5.576	2.727	5.5	2.695	4.3	2.735	5.8
2.639	2.691	2.0	2.702	2.404	2.703	2.4	2.661	0.8	2.708	2.6
2.570	2.686	4.5	2.704	5.202	2.711	5.5	2.652	3.2	2.717	5.7
2.666	2.587	-3.0	2.573	-3.499	2.561	-3.9	2.559	-4.0	2.567	-3.7
2.603	2.592	-0.4	2.580	-0.900	2.569	-1.3	2.579	-0.9	2.576	-1.0
Média dos desvios		0.68		0.97		0.87		-0.28		1.15
Desvio padrão dos desvios		3.11		3.51		3.65		2.96		3.72

Fonte: Elaboração própria

Tabela 7 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados (LANL2DZ/ M062X, LC-wPBE, PBEPBE, wB97XD, wB97D3).

LANL2DZ										
Funcional	**M062X**		**LC-wPBE**		**PBEPBE**		**wB97XD**		**B97D3**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.610	-2.4	2.685	0.5	2.749	2.9	2.668	-0.2	2.695	0.9
2.728	2.602	-4.6	2.659	-2.5	2.663	-2.4	2.644	-3.1	2.707	-0.7
2.737	2.614	-4.5	2.663	-2.7	2.700	-1.4	2.651	-3.1	2.596	-5.2
2.584	2.626	1.6	2.699	4.5	2.730	5.7	2.683	3.9	2.700	4.5
2.639	2.608	-1.2	2.662	0.9	2.705	2.5	2.664	1.0	2.598	-1.6
2.570	2.605	1.4	2.638	2.7	2.715	5.6	2.631	2.4	2.764	7.5
2.666	2.546	-4.5	2.586	-3.0	2.567	-3.7	2.580	-3.2	2.778	4.2
2.603	2.598	-0.2	2.598	-0.2	2.576	-1.0	2.588	-0.6	2.750	5.7
Média dos desvios		-1.79		0.00		1.03		-0.37		1.91
Desvio padrão dos desvios		2.60		2.69		3.63		2.68		4.27

Fonte: Elaboração própria

Tabela 8 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados (SDD/ B3LYP, B97D3, BP86, CAM-B3LYP, PBEPBE)

SDD										
Funcional	**B3LYP**		**B97D3**		**BP86**		**CAM-B3LYP**		**PBEPBE**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.683	0.4	2.766	3.5	2.715	1.6	2.651	-0.8	2.704	1.2
2.728	2.637	-3.3	2.707	-0.8	2.623	-3.8	2.621	-3.9	2.623	-3.8
2.737	2.626	-4.1	2.632	-3.8	2.645	-3.4	2.621	-4.2	2.642	-3.5
2.584	2.681	3.8	2.594	0.4	2.688	4.0	2.662	3.0	2.681	3.8
2.639	2.672	1.3	2.653	0.6	2.680	1.6	2.646	0.3	2.678	1.5
2.570	2.641	2.8	2.642	2.8	2.658	3.4	2.610	1.5	2.658	3.4
2.666	2.561	-3.9	2.594	-2.7	2.533	-5.0	2.534	-4.9	2.534	-5.0
2.603	2.562	-1.6	2.586	-0.6	2.538	-2.5	2.542	-2.3	2.540	-2.4
Média dos desvios		-0.59		-0.08		-0.51		-1.43		-0.60
Desvio padrão dos desvios		3.08		2.49		3.55		2.91		3.46

Fonte: Elaboração própria

Tabela 9 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio dos pares de pseudopotenciais e funcionais estudados (SDD/ PW91PW91, Wb97xd, LC-WPBE, TPSSTPSS, M062x).

SDD										
Funcional	**PW91PW91**		**wB97XD**		**LC-wPBE**		**TPSSTPSS**		**M062X**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.695	0.9	2.642	-1.1	2.665	-0.3	2.706	1.3	2.586	-3.2
2.728	2.617	-4.1	2.626	-3.7	2.647	-2.9	2.627	-3.7	2.586	-5.2
2.737	2.639	-3.6	2.599	-5.1	2.611	-4.6	2.632	-3.8	2.586	-5.5
2.584	2.676	3.6	2.646	2.4	2.654	2.7	2.677	3.6	2.586	0.1
2.639	2.673	1.3	2.649	0.4	2.654	0.6	2.673	1.3	2.586	-2.0
2.570	2.652	3.2	2.602	1.2	2.583	0.5	2.651	3.2	2.586	0.6
2.666	2.527	-5.2	2.554	-4.2	2.573	-3.5	2.538	-4.8	2.586	-3.0
2.603	2.532	-2.7	2.559	-1.7	2.559	-1.7	2.542	-2.3	2.586	-0.6
Média dos desvios		-0.83		-1.48		-1.16		-0.67		-2.35
Desvio padrão dos desvios		3.46		2.71		2.46		3.38		2.30

Fonte: Elaboração própria

Tabela 10 -Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par LANL2DZ/wB97xd com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação (LANL2DZ/wB97XD/ 6-31G(d), 6-31+G(d) , 6-31G(d,p), 6-311G(d,p)).

LANL2DZ/wB97XD								
Funcional	**6-31G(d)**		**6-31+G(d)**		**6-31G(d,p)**		**6-311G(d,p)**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.668	-0.2	2.689	0.6	2.658	-0.5	2.660	-0.5
2.728	2.644	-3.1	2.694	-1.2	2.648	-2.9	2.662	-2.4
2.737	2.651	-3.1	2.648	-3.2	2.653	-3.1	2.632	-3.8
2.584	2.683	3.9	2.640	2.2	2.683	3.8	2.653	2.7
2.639	2.664	1.0	2.638	0.0	2.657	0.7	2.618	-0.8
2.570	2.631	2.4	2.649	3.1	2.648	3.0	2.646	3.0
2.666	2.580	-3.2	2.643	-0.9	2.578	-3.3	2.598	-2.6
2.603	2.588	-0.6	2.625	0.9	2.581	-0.9	2.595	-0.3
Média dos desvios		-0.37		0.17		-0.39		-0.59
Desvio padrão dos desvios		2.68		1.99		2.76		2.42

Fonte: Elaboração própria

Tabela 11 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do parLANL2DZ/WB97XD com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação (LANL2DZ/WB97XD/6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), TVZP).

LANL2DZ/Wb97xd						
Funcional	**6-311+G(d,p)**		**6-311++G(d,p)**		**TZVP**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.687	0.5	2.687	0.5	2.698	1.0
2.728	2.662	-2.4	2.686	-1.5	2.690	-1.4
2.737	2.632	-3.8	2.653	-3.1	2.659	-2.9
2.584	2.653	2.7	2.643	2.3	2.649	2.5
2.639	2.618	-0.8	2.637	-0.1	2.637	0.0
2.570	2.646	3.0	2.642	2.8	2.648	3.0
2.666	2.598	-2.6	2.650	-0.6	2.660	-0.2
2.603	2.595	-0.3	2.632	1.1	2.638	1.3
Média dos desvios		-0.46		0.19		0.42
Desvio padrão dos desvios		2.46		1.95		1.97

Fonte: Elaboração própria

Tabela 12 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par SDD/LC-wPBE com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação (SDD/LC-wPBE/6-31G(d), 6-31+G(d), 6-31G(d,p), 6-311G(d,p)).

SDD/LC-wPBE								
Funcional	**6-31G(d)**		**6-31+G(d)**		**6-31G(d,p)**		**6-311G(d,p)**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.665	-0.3	2.662	-0.4	2.661	-0.4	2.669	-0.1
2.728	2.647	-2.9	2.662	-2.4	2.655	-2.7	2.670	-2.1
2.737	2.611	-4.6	2.616	-4.4	2.599	-5.0	2.598	-5.1
2.584	2.654	2.7	2.626	1.6	2.640	2.2	2.621	1.4
2.639	2.654	0.6	2.608	-1.2	2.653	0.5	2.643	0.1
2.570	2.583	0.5	2.632	2.4	2.581	0.4	2.601	1.2
2.666	2.573	-3.5	2.620	-1.7	2.583	-3.1	2.600	-2.5
2.603	2.559	-1.7	2.593	-0.4	2.564	-1.5	2.585	-0.7
Média dos desvios		-1.16		-0.81		-1.20		-0.96
Desvio padrão dos desvios		2.46		2.19		2.34		2.17

Fonte: Elaboração própria

Tabela 13 - Comparação com dados cristalográficos das distâncias entre Sr^{2+} e oxigênio do par SDD/LC-wPBE com os diferentes conjuntos base escolhidos para avaliação (SDD/LC-wPBE/6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), TVZP).

SDD/LC-wPBE						
Funcional	**6-311+G(d,p)**		**6-311++G(d,p)**		**TZVP**	
Dados cristalográficos para Sr^{2+}-O (Å)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)	Distância Sr^{2+}-O (Å)	Desvio (%)
2.673	2.657	-0.6	2.659	-0.5	2.675	0.1
2.728	2.657	-2.6	2.660	-2.5	2.665	-2.3
2.737	2.628	-4.0	2.629	-4.0	2.631	-3.9
2.584	2.632	1.9	2.630	1.8	2.637	2.0
2.639	2.610	-1.1	2.616	-0.8	2.611	-1.1
2.570	2.634	2.5	2.626	2.2	2.641	2.8
2.666	2.640	-1.0	2.639	-1.0	2.644	-0.8
2.603	2.611	0.3	2.612	0.3	2.616	0.5
Média dos desvios		-0.57		-0.56		-0.34
Desvio padrão dos desvios		2.15		2.05		2.18

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE B – Dados relacionados ao estudo da interação entre os ligantes e o cátion Sr^{2+} empregando-se a teoria DFT.

Tabela 14 - Energias de substituição, em kcal/mol, para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos.

Ligantes carbonilados	Energia de substituição (kcal/mol)	Ligantes carbonilados aromáticos	Energia de substituição (kcal/mol)	Ligantes fosforilados aromáticos	Energia de substituição (kcal/mol)
O=CH(CH_3)-Br	-1.49	O=CH-Ph-Br	-8.44	O=PH(CH_3)-Ph-Br	-23.99
O=CH(CH_3)-CH_3	-6.33	O=CH-Ph-CH_3	-13.50	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	-29.65
O=CH(CH_3)-Cl	-1.94	O=CH-Ph-Cl	-10.17	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	-22.97
O=CH(CH_3)-CN	-0.79	O=CH-Ph-CN	-2.78	O=PH(CH_3)-Ph-CN	-17.68
O=CH(CH_3)-F	-2.50	O=CH-Ph-F	-9.38	O=PH(CH_3)-Ph-F	-22.58
O=CH(CH_3)-H	-3.02	O=CH-Ph-H	-11.84	O=PH(CH_3)-Ph-H	-26.80
O=CH(CH_3)-NH_2	-10.69	O=CH-Ph-NH_2	-6.36	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	-33.37
O=CH(CH_3)-OCH_3	-5.93	O=CH-Ph-OCH_3	-17.32	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	-29.81
O=CH(CH_3)-OH	-6.64	O=CH-Ph-OH	-13.63	O=PH(CH_3)-Ph-OH	-27.94
O=CH(CH_3)-NO_2	-6.06	O=CH-Ph-NO_2	-26.02	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	-16.58

Fonte: Elaboração própria

Tabela 15 - Parâmetros de Hammet para substituintes na posição para.

Substituinte	Parâmetro de Hammet (σ_{para})
-Br	0.230
-CH_3	-0.170
-Cl	0.230
-CN	0.670
-F	0.050
-H	0.000
-NH_2	-0.620
-NO_2	0.770
-OCH_3	-0.270
-OH	-0.370
-NO_2	0.780

Fonte: (HANSCH; LEO, 1979)

Tabela 16 - Carga sobre o oxigênio da carbonila/fosforila para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos.

Ligantes carbonilados	Carga sobre Oxigênio (e)	Ligantes carbonilados aromáticos	Carga sobre Oxigênio (e)	Ligantes fosforilados aromáticos	Carga sobre Oxigênio (e)
O=CH(CH_3)-Br	-0.212	O=CH-Ph-Br	-0.414	O=PH(CH_3)-Ph-Br	-0.686
O=CH(CH_3)-CH_3	-0.449	O=CH-Ph-CH_3	-0.425	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	-0.708
O=CH(CH_3)-Cl	-0.209	O=CH-Ph-Cl	-0.415	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	-0.689
O=CH(CH_3)-CN	-0.313	O=CH-Ph-CN	-0.381	O=PH(CH_3)-Ph-CN	-0.675
O=CH(CH_3)-F	-0.389	O=CH-Ph-F	-0.415	O=PH(CH_3)-Ph-F	-0.691
O=CH(CH_3)-NH_2	-0.561	O=CH-Ph-H	-0.409	O=PH(CH_3)-Ph-H	-0.698
O=CH(CH_3)-OCH_3	-0.508	O=CH-Ph-NO_2	-0.371	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	-0.703
O=CH(CH_3)-OH	-0.474	O=CH-Ph-OCH_3	-0.461	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	-0.709
O=CH(CH_3)-H	-0.378	O=CH-Ph-OH	-0.451	O=PH(CH_3)-Ph-OH	-0.711
O=CH(CH_3)-NO_2	-0.241	O=CH-Ph-NH_2	-0.556	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	-0.666

Fonte: Elaboração própria

Tabela 17 - Carga do ligante no aquocomplexo para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos

Ligantes carbonilados	Carga sobre ligante (e)	Ligantes carbonilados aromáticos	Carga sobre ligante (e)	Ligantes fosforilados aromáticos	Carga sobre ligante (e)
O=CH(CH_3)-Br	0.002	O=CH-Ph-Br	-0.100	O=PH(CH_3)-Ph-Br	-0.098
O=CH(CH_3)-CH_3	-0.646	O=CH-Ph-CH_3	0.397	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	-0.099
O=CH(CH_3)-Cl	-0.007	O=CH-Ph-Cl	0.071	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	-0.106
O=CH(CH_3)-CN	0.152	O=CH-Ph-CN	-0.730	O=PH(CH_3)-Ph-CN	-0.099
O=CH(CH_3)-F	-0.046	O=CH-Ph-F	0.878	O=PH(CH_3)-Ph-F	-0.118
O=CH(CH_3)-NH_2	-0.710	O=CH-Ph-H	0.578	O=PH(CH_3)-Ph-H	-0.107
O=CH(CH_3)-OCH_3	-0.348	O=CH-Ph-NO_2	0.422	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	-0.152
O=CH(CH_3)-OH	-0.381	O=CH-Ph-OCH_3	0.639	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	-0.110
O=CH(CH_3)-H	-0.028	O=CH-Ph-OH	0.190	O=PH(CH_3)-Ph-OH	-0.113
O=CH(CH_3)-NO_2	0.376	O=CH-Ph-NH_2	0.205	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	-0.108

Fonte: Elaboração própria

Tabela 18 - Energia dos orbitais homo dos ligantes isolados para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos

Ligantes carbonilados	Energia do orbital homo (Hartree)	Ligantes carbonilados aromáticos	Energia do orbital homo (Hartree)	Ligantes fosforilados aromáticos	Energia do orbital homo (Hartree)
O=CH(CH_3)-Br	-0.373	O=CH-Ph-Br	-0.335	O=PH(CH_3)-Ph-Br	-0.338
O=CH(CH_3)-CH_3	-0.338	O=CH-Ph-CH_3	-0.331	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	-0.336
O=CH(CH_3)-Cl	-0.388	O=CH-Ph-Cl	-0.339	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	-0.34327
O=CH(CH_3)-CN	-0.398	O=CH-Ph-CN	-0.361	O=PH(CH_3)-Ph-CN	-0.364
O=CH(CH_3)-F	-0.407	O=CH-Ph-F	-0.343	O=PH(CH_3)-Ph-F	-0.347
O=CH(CH_3)-NH_2	-0.344	O=CH-Ph-H	-0.342	O=PH(CH_3)-Ph-H	-0.348
O=CH(CH_3)-OCH_3	-0.367	O=CH-Ph-NO_2	-0.338	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	-0.299
O=CH(CH_3)-OH	-0.374	O=CH-Ph-OCH_3	-0.361	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	-0.316
O=CH(CH_3)-H	-0.348	O=CH-Ph-OH	-0.312	O=PH(CH_3)-Ph-OH	-0.322
O=CH(CH_3)-NO_2	-0.386	O=CH-Ph-NH_2	-0.319	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	-0.372

Fonte: Elaboração própria

Tabela 19 – Comprimento da ligação estabelecida entre o cátion Sr^{2+} e o átomo de oxigênio da fosforila (Sr-O) para os ligantes carbonilados diretamente ligados e aromáticos para-substituídos, e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos

Ligantes carbonilados	Distância Sr-O (Å)	Ligantes carbonilados aromáticos	Distância Sr-O (Å)	Ligantes fosforilados aromáticos	Distância Sr-O (Å)
O=CH(CH_3)-Br	2.741	O=CH-Ph-Br	2.620	O=PH(CH_3)-Ph-Br	2.682
O=CH(CH_3)-CH_3	2.642	O=CH-Ph-CH_3	2.615	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	2.679
O=CH(CH_3)-Cl	2.726	O=CH-Ph-Cl	2.615	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	2.682
O=CH(CH_3)-CN	2.829	O=CH-Ph-CN	2.612	O=PH(CH_3)-Ph-CN	2.691
O=CH(CH_3)-F	2.727	O=CH-Ph-F	2.609	O=PH(CH_3)-Ph-F	2.680
O=CH(CH_3)-NH_2	2.538	O=CH-Ph-H	2.615	O=PH(CH_3)-Ph-H	2.680
O=CH(CH_3)-OCH_3	2.572	O=CH-Ph-NO_2	2.621	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	2.668
O=CH(CH_3)-OH	2.694	O=CH-Ph-OCH_3	2.600	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	2.677
O=CH(CH_3)-H	2.587	O=CH-Ph-OH	2.605	O=PH(CH_3)-Ph-OH	2.675
O=CH(CH_3)-NO_2	3.031	O=CH-Ph-NH_2	2.619	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	2.684

Fonte: Elaboração própria

Tabela 20 - Comprimento das interações intermoleculares estabelecidas entre o oxigênio da fosforila e os hidrogênios das moléculas de água (O23-H21,O23-H18,O23-H12) para os ligantes carbonilados aromáticos para-substituídos e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos

Ligantes carbonilados aromáticos	Distância O23-H21 (Å)	Distância O23-H18 (Å)	Ligantes fosforilados aromáticos	Distância O23-H12 (Å)	Distância O23-H18 (Å)
O=CH-Ph-Br	2.255	-	O=PH(CH_3)-Ph-Br	2.041	2.067
O=CH-Ph-CH_3	2.210	-	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	1.994	2.063
O=CH-Ph-Cl	2.288	-	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	2.025	2.093
O=CH-Ph-CN	2.499	-	O=PH(CH_3)-Ph-CN	2.057	2.108
O=CH-Ph-F	2.296	-	O=PH(CH_3)-Ph-F	2.032	2.098
O=CH-Ph-H	2.276	-	O=PH(CH_3)-Ph-H	2.024	2.067
O=CH-Ph-NO_2	2.450	-	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	1.990	2.043
O=CH-Ph-OCH_3	2.155	-	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	1.983	2.053
O=CH-Ph-OH	2.197	-	O=PH(CH_3)-Ph-OH	1.997	2.068
O=CH-Ph-NH_2	2.243	2.311	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	2.079	2.134

Fonte: Elaboração própria

Tabela 21 - Comprimento das ligações C=O da carbonila e P=O da fosforila para os ligantes carbonilados aromáticos para-substituídos e para os ligantes fosforilados aromáticos para-substituídos.

Ligantes carbonilados	Distância Sr-O (Å)	Ligantes carbonilados aromáticos	Distância Sr-O (Å)	Ligantes fosforilados aromáticos	Distância Sr-O (Å)
O=CH(CH_3)-Br	1.196	O=CH-Ph-Br	1.234	O=PH(CH_3)-Ph-Br	1.531
O=CH(CH_3)-CH_3	1.229	O=CH-Ph-CH_3	1.236	O=PH(CH_3)-Ph-CH_3	1.533
O=CH(CH_3)-Cl	1.198	O=CH-Ph-Cl	1.234	O=PH(CH_3)-Ph-Cl	1.531
O=CH(CH_3)-CN	1.213	O=CH-Ph-CN	1.231	O=PH(CH_3)-Ph-CN	1.530
O=CH(CH_3)-F	1.195	O=CH-Ph-F	1.235	O=PH(CH_3)-Ph-F	1.531
O=CH(CH_3)-NH_2	1.243	O=CH-Ph-H	1.233	O=PH(CH_3)-Ph-H	1.532
O=CH(CH_3)-OCH_3	1.229	O=CH-Ph-NO_2	1.230	O=PH(CH_3)-Ph-NH_2	1.536
O=CH(CH_3)-OH	1.212	O=CH-Ph-OCH_3	1.241	O=PH(CH_3)-Ph-OCH_3	1.534
O=CH(CH_3)-H	1.220	O=CH-Ph-OH	1.239	O=PH(CH_3)-Ph-OH	1.533
O=CH(CH_3)-NO_2	1.183	O=CH-Ph-NH_2	1.250	O=PH(CH_3)-Ph-NO_2	1.528

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE C – Dados relacionados ao estudo da interação entre os ligantes e o cátion Sr^{2+} empregando-se dinâmica molecular

Tabela 22 - Valores de ineficiência estatística obtidos pela descorrelação de todos os dados das simulações desenvolvidas com a técnica *umbrella sampling.* Janelas de simulação dispostas em ordem crescente de distâncias de referência.

Janela de simulação	Ligantes carbonilados			Ligantes fosforilados			Sulfato	
	OCH_3	H	NO_2	OCH_3	H	NO_2	Oxigênio	Enxofre
1	1.000	2.323	2.468	1.000	1.000	1.000	1.916	1.000
2	1.165	1.087	1.469	1.000	1.000	1.000	1.610	1.000
3	1.679	1.000	1.138	1.000	1.000	1.000	1.951	1.000
4	2.739	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.352	1.000
5	1.537	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.277	19.605
6	6.135	1.084	4.874	9.796	15.677	10.106	6.381	31.458
7	4.410	1.014	2.611	25.284	15.377	15.976	17.049	10.434
8	1.239	1.000	1.000	11.636	5.096	7.596	60.352	4.537
9	1.209	1.000	1.000	4.530	3.586	4.145	35.467	15.873
10	1.494	1.000	1.000	4.029	8.775	3.955	9.125	53.787
11	6.620	1.026	1.057	5.865	6.295	5.386	4.117	69.387
12	3.878	1.058	1.044	7.564	3.601	7.793	4.223	29.560
13	1.000	1.000	1.000	6.743	4.656	8.256	18.189	3.862
14	1.255	1.000	1.000	5.479	4.166	4.446	67.978	2.855
15	1.331	1.000	1.000	4.165	1.391	3.729	7.147	3.372
16	1.365	1.000	1.000	5.847	1.000	5.391	2.918	36.765
17	1.257	1.000	1.000	4.994	1.000	5.058	1795.371	57.687
18	1.243	1.390	1.236	3.166	12.068	1.190	2112.746	22.351
19	1.146	1.445	1.116	3.424	10.694	1.039	2.876	10.526
20	1.014	1.132	1.074	1.000	1.359	2.885	4.313	4.375
21	1.000	1.000	1.000	21.225	23.523	14.257	7.016	6.059
22	1.000	1.088	1.000	8.940	1.292	10.272	5.810	12.170
23	1.000	1.000	1.000	11.154	1.132	13.276	19.217	7.354
24	1.000	1.059	1.000	10.042	1.188	267.960	8.706	9.721
25	1.000	1.000	1.000	31.997	1.209	1.443	6.840	2.463
26	1.000	1.000	1.000	1.291	1.270	1.452	10.288	2.708
27	1.000	1.000	1.000	1.399	1.207	1.353	1.388	5.001
28	1.000	1.000	1.000	1.327	1.130	1.000	1.139	2.149
29	1.000	1.000	1.000	1.277	1.151	1.461	1.148	1.818
30	1.000	1.000	1.000	1.239	1.141	1.384	1.195	1.749
31	1.000	1.000	1.000	1.283	1.050	1.443	1.457	1.618
32	-	-	-	1.172	-	1.303	-	-
33	-	-	-	1.319	-	1307.000	-	-
34	-	-	-	1.237	-	1.340	-	-
35	-	-	-	1.407	-	1.277	-	-

Tabela 23 - Valores de ineficiência estatística obtidos pela descorrelação de uma quantidade restrita de dados das simulações desenvolvidas com a técnica umbrella sampling. Janelas de simulação dispostas em ordem crescente de distâncias de referência.

Janela de simulação	**Ligantes carbonilados**			**Ligantes fosforilados**			**Sulfato**	
	OCH_3	H	NO_2	OCH_3	H	NO_2	Oxigênio	Enxofre
1	1.000	2.329	2.487	1.000	1.000	1.000	1.916	1.000
2	1.166	1.075	1.443	1.000	1.000	1.000	1.610	1.000
3	1.698	1.000	1.150	1.000	1.000	1.000	1.951	1.000
4	1.482	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.352	1.000
5	1.555	1.000	1.000	4.271	1.000	1.000	1.277	25.561
6	5.686	1.067	4.109	8.843	16.539	10.019	6.381	32.619
7	5.065	3.880	1.000	24.255	16.301	12.203	17.049	21.443
8	1.210	1.000	1.000	15.446	5.504	8.474	60.352	4.537
9	1.167	1.000	1.000	3.870	3.540	4.261	35.467	21.220
10	1.452	1.000	1.000	3.640	8.789	3.275	9.125	39.382
11	7.560	1.052	1.055	5.279	5.407	6.048	4.117	48.556
12	3.713	1.065	1.057	6.525	3.519	6.553	4.223	15.953
13	1.000	1.000	1.000	6.589	4.777	7.124	18.189	3.862
14	1.000	1.000	1.000	4.411	3.953	4.500	67.978	2.855
15	3.586	1.000	1.000	2.753	4.067	4.193	7.147	3.372
16	1.346	1.000	1.000	5.768	1.000	4.530	2.918	30.195
17	2.816	1.000	1.000	4.546	1.000	4.885	1795.371	53.858
18	1.246	1.400	1.253	2.815	10.112	1.093	2112.746	29.684
19	1.120	1.453	1.137	4.184	10.403	2.938	2.876	10.526
20	1.002	1.121	1.043	1.000	8.087	3.242	4.313	4.375
21	1.000	1.000	1.000	7.827	26.470	7.102	7.016	6.059
22	1.000	1.081	1.000	8.888	1.187	11.093	5.810	12.170
23	1.000	1.082	1.003	11.633	1.171	18.802	19.217	7.354
24	1.000	1.048	1.000	1.250	1.226	1.434	8.706	9.721
25	1.000	1.090	1.000	50.859	1.223	1.346	6.840	2.463
26	1.000	1.075	1.000	1.330	1.267	1.429	10.288	2.708
27	1.000	1.000	1.000	1.377	1.201	1.403	1.388	5.001
28	1.000	1.000	1.000	1.309	1.114	1.372	1.139	2.149
29	1.000	1.000	1.000	1.297	1.184	1.460	1.148	1.818
30	1.000	1.000	1.000	1.313	1.082	1.400	1.195	1.749
31	1.000	1.000	1.000	1.302	1.047	1.397	1.457	1.618
32	-	-	-	1.176	-	1.308	-	1.569
33	-	-	-	1.267	-	1.311	-	1.461
34	-	-	-	1.230	-	1.320	-	1.947
35	-	-	-	1.292	-	1.265	-	1.433
Quantidade de dados submetidos à descorrelação por janela de simulação	25000	23000	23000	25000	25000	25000	40000	40000

Tabela 24 - Cargas dos átomos das moléculas de ligantes carbonilados utilizadas nos cálculos DFT, considerando o ligante antes da interação com o aquocomplexo de estrôncio, ligante livre, e após a complexação, complexo ligante, e para os cálculos de dinâmica molecular usando o campo de força GAFF.

Ligantescarbonilados											
OCH_3				NO_2				H			
	GAFF	Ligante livre	Complexo ligante		GAFF	Ligante livre	Complexo ligante		GAFF	Ligante livre	Complexo ligante
C1	0.5817	-0.1451	-0.2573	**C1**	0.5717	-0.2553	0.1031	**C1**	0.5767	-0.2293	-0.2357
C2	-0.1981	-0.5264	-0.8066	**C2**	-0.1991	-0.5390	-0.8922	**C2**	-0.1981	-0.5365	-0.8508
H1	0.0637	0.2310	0.1803	**H1**	0.0697	0.2395	0.1864	**H1**	0.0647	0.2319	0.1785
H2	0.0637	0.1714	0.2298	**H2**	0.0697	0.1767	0.2333	**H2**	0.0647	0.1709	0.2288
H3	0.0637	0.1713	0.2325	**H3**	0.0697	0.1767	0.2461	**H3**	0.0647	0.1709	0.2477
O1	-0.5441	-0.2449	-0.4606	**O1**	-0.5171	-0.2195	-0.3714	**O1**	-0.5371	-0.2392	-0.4094
C3	-0.2146	1.2936	1.5204	**C3**	-0.1356	1.2257	0.9165	**C3**	-0.1776	1.1731	1.4193
C4	-0.0480	-1.1176	-0.4960	**C4**	-0.0965	-1.1434	-0.2022	**C4**	-0.0820	-1.0375	-0.0237
C5	-0.0480	0.4113	-0.0650	**C5**	-0.0965	0.6462	-0.3344	**C5**	-0.0820	0.4628	-0.5544
C6	-0.1980	-0.7101	-0.5717	**C6**	-0.0820	0.0329	-0.3153	**C6**	-0.1450	-0.5259	-0.5035
H4	0.1465	0.1711	-0.0296	**H4**	0.1610	0.1837	0.2507	**H4**	0.1450	0.1698	0.2296
C7	-0.1980	0.0260	-0.2244	**C7**	-0.0820	0.0225	-0.4901	**C7**	-0.1450	-0.4430	-0.3257
H5	0.1465	0.2318	0.2364	**H5**	0.1610	0.2491	0.0028	**H5**	0.1450	0.2291	0.0325
C8	0.1541	-0.4899	-0.3277	**C8**	-0.1522	-1.2902	-0.0434	**C8**	-0.1010	-0.2384	-0.3712
H6	0.1480	0.2414	0.2933	**H6**	0.1755	0.2690	0.3348	**H6**	0.1365	0.2217	0.2895
H7	0.1480	0.2121	0.2771	**H7**	0.1755	0.2657	0.3276	**H7**	0.1365	0.2197	0.2762
O2	-0.3239	-0.1251	-0.0944	**N1**	0.0310	-0.1128	-0.1696	**H8**	0.1350	0.2000	0.2769
C9	0.1117	-0.3560	-0.4079	**O2**	-0.2025	0.0362	0.0608				
H8	0.0477	0.2149	0.2548	**O3**	-0.2025	0.0362	0.0401				
H9	0.0477	0.1694	0.1974								
H10	0.0477	0.1697	0.1886								

Tabela 25 - Cargas dos átomos das moléculas de ligantes fosforilados utilizadas nos cálculos DFT, considerando o ligante antes da interação com o aquocomplexo de estrôncio, ligante livre, e após a complexação, complexo ligante, e para os cálculos de dinâmica molecular usando o campo de força GAFF.

Ligantes fosforilados											
OCH_3				NO_2				H			
	GAFF	Ligante livre	Complexo ligante		GAFF	Ligante livre	Complexo ligante		GAFF	Ligante livre	Complexo ligante
C1	-0.4593	-0.6701	-0.7498	**C1**	-0.4673	-0.6786	-0.7934	**C1**	-0.4593	-0.6489	-0.7406
H1	0.0960	0.2181	0.2540	**H1**	0.1030	0.2235	0.2583	**H1**	0.0970	0.2197	0.2578
H2	0.0960	0.1675	0.2339	**H2**	0.1030	0.1714	0.2429	**H2**	0.0970	0.1676	0.2397
H3	0.0960	0.1966	0.2419	**H3**	0.1030	0.2073	0.2457	**H3**	0.0970	0.2007	0.2367
P1	1.4854	0.2813	0.4695	**P1**	1.4644	0.3001	0.5106	**P1**	1.4774	0.2169	0.4366
O1	-0.8933	-0.4152	-0.7093	**O1**	-0.8773	-0.3994	-0.6663	**O1**	-0.8883	-0.4313	-0.6977
C2	-0.5255	-0.3829	-0.0601	**C2**	-0.4285	-0.2887	0.0597	**C2**	-0.4815	-0.1656	0.0214
C3	-0.0010	0.1061	-0.4983	**C3**	-0.0485	-0.1741	-0.3633	**C3**	-0.0355	-0.1327	-0.4696
C4	-0.0010	-0.2324	0.2760	**C4**	-0.0485	0.0945	-0.1271	**C4**	-0.0355	0.1011	0.2404
C5	-0.2060	-0.5161	-0.3373	**C5**	-0.0910	0.0392	-0.2663	**C5**	-0.1515	-0.1369	-0.2442
H4	0.1535	0.2170	0.2899	**H4**	0.1690	0.2375	0.3077	**H4**	0.1520	0.2016	0.2663
C6	-0.2060	0.5145	0.1759	**C6**	-0.0910	-0.2139	-0.1815	**C6**	-0.1515	-0.2415	-0.3631
H5	0.1535	0.2878	0.2443	**H5**	0.1690	0.3105	0.2618	**H5**	0.1520	0.2771	0.2348
C7	0.1831	-0.3196	-0.6920	**C7**	-0.1222	-0.2990	-0.2017	**C7**	-0.0720	-0.3206	-0.3724
H6	0.1515	0.2399	0.2956	**H6**	0.1790	0.2887	0.3269	**H6**	0.1410	0.2223	0.2835
H7	0.1515	0.2116	0.2732	**H7**	0.1790	0.2917	0.3364	**H7**	0.1410	0.2280	0.2853
H8	-0.2184	0.0321	0.0188	**H8**	-0.2074	0.0445	0.0212	**H8**	0.1370	0.1985	0.2652
O2	-0.3219	-0.1235	-0.0783	**N1**	0.3052	-0.1541	-0.1707	**H9**	-0.2164	0.0438	0.0134
C8	0.1107	-0.3670	-0.3858	**O2**	-0.1960	-0.0072	0.0389				
H9	0.0510	0.2141	0.2506	**O3**	-0.1960	0.0063	0.0522				
H10	0.0510	0.1711	0.1796								
H11	0.0510	0.1693	0.1974								