

Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais – PPGMQ
Universidade Federal De Itajubá – UNIFEI

Análise computacional da hidrólise de ésteres de fosfato: Estudo eletrônico e estrutural de espécies intermediárias e do potencial de catálise heterogênea de matrizes organolantanídicas.

Guilherme Augusto Batista Soares

Itajubá

2021

Guilherme Augusto Batista Soares

Análise computacional da hidrólise de ésteres de fosfato: Estudo eletrônico e estrutural de espécies intermediárias e do potencial de catálise heterogênea de matrizes organolantanídicas

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientadora: Juliana Fedoce Lopes

Itajubá
2021

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. Marthin Luther King

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

“Milagres termodinâmicos... eventos improváveis... eu anseio por observar algo assim e, no entanto, em cada par humano, milhões de espermatozoides avançam rumo a um só óvulo. Multiplique as possibilidades por incontáveis gerações. Junte à chance de seus ancestrais estarem vivos; de se encontrarem; de conceberem esse preciso filho, você: o pináculo do improvável... o milagre termodinâmico... mas o mundo é tão cheio de pessoas, tão repleto destes milagres que nos esquecemos deles...”

- Dr. Manhattan - Watchmen – Alan Moore - DC Comics

À minha família, ao meu pai Marcos, à minha mãe Rosana, os quais fizeram mais por mim do que eu mereço.

“Pai, eu sei que o senhor se sentia mal quando eu crescia e você não podia me dar tudo que eu queria... Mas você me deu o mais importante... Você acreditou em mim...”

(Rodney Lataria – Robôs – Disney)

Aos meus irmãos Arthur e Caio com os quais compartilhei muitos bons momentos.

À Larissa por toda abnegação e companheirismo na minha jornada.

À Maria Isabel que alegra nossos dias e nos dá motivos para seguir lutando.

“Cê parece um anjo... Só que não tem asas iaiá” – Asas – Maskavo.

Aos meus avôs: Vó Ruth, Vô João, Vô tio Zizi e à Vó Carmélia, por toda dedicação antes mesmo que eu tivesse algum tipo de consciência até hoje.

Aos meus tios e tias, primos, primas e demais familiares que sempre me apoiaram. Em especial ao tio Paulinho, tia Laís, Alexandre, Álvaro e Alberto, os quais devo mais do que posso explicar com palavras.

“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.” - Antoine de Saint-Exúpery

À família da Larissa que me recebeu de braços abertos, em especial ao meu sogro Deoclecio e minha sogra Graça, que nos acolheram em momentos de necessidade.

Aos amigos do LaQC e LSPS: Homero, Marina, Larissa, Isadora, Hércules, Lucas Penha, Catarina, Flávio e Raphael pelo apoio, companheirismo e ensinamentos.

Aos amigos da adolescência- em especial ao Diego, Diogo, Douglas, Maduro, Alexandre que ainda se fazem presentes de alguma forma.

Aos amigos da MN-10, com os quais eu aprendi muito.

Aos amigos que fiz na minha segunda casa, a República Marakutaia.

Aos irmãos que ganhei em minha jornada: Sasquat, Batatais, Balde, Alemarque, Beavis, Paulo Henrique, Fabinho, Willian, Scott, Japonês, Princesa, Bel*, Bruna, Walber, Bonatto, Chuman e André:

"A amizade é como uma gota de mercúrio: é preciso manter a mão aberta para retê-la. Se a fecharmos, ela escapa." - Luis Fernando Franco.

Aos mestres, Wilton de Castro, Vitório Vitor, Anderson Dias, Jorge de Lena, Geraldo Magela, Alair Coimbra e Luiz Fernando - incentivadores do conhecimento:

"É impossível para um homem aprender aquilo que ele acha que já sabe." - Epíteto

Ao Prof. Frederico Sousa pelo empenho como professor e coordenador do Programa de Pós-Graduação.

À minha orientadora Juliana Fedoce Lopes, "Mãe" acadêmica, com quem aprendi mais do que o conhecimento técnico.

Ao CNPq e à FAPEMIG pelo fomento ao laboratório de pesquisa e à CAPES pela concessão da Bolsa de Doutorado nos três primeiros anos de curso.

À UFV pela compreensão e flexibilidade para que eu pudesse continuar o doutorado à distância.

À UNIFEI pela oportunidade de crescimento acadêmico e pessoal.

Obrigado aos que colocaram obstáculos, eles me ajudaram crescer.

Obrigado aos que me deram suporte, eu não chegaria até aqui sem vocês.

A todos que passaram pela minha vida fizeram parte da minha trajetória:

"Toda pessoa que encontro me é superior em alguma coisa. E, nesse particular, aprendo com ela." - Ralph Waldo Emerson.

"E nenhuma pessoa grande jamais entenderá que isso tenha tanta importância..." - Antoine de Saint-Exupéry.

Muito do pouco que eu sei... devo a vocês ...

Obrigado!!!

RESUMO

Ésteres de fosfato são um importante grupo de compostos químicos de ocorrência natural envolvidos em processos intrínsecos à vida, como armazenamento de informação genética e energia. No entanto, a utilização de compostos antropogênicos dessa classe traz preocupações devido a sua persistência, toxicidade e aumento exponencial de consumo. Nesse trabalho, ésteres de fosfato de cadeia carbônica linear com um, dois e três carbonos foram simulados em suas formas neutra e aniônicas, utilizando-se a metodologia de Hartree-Fock (HF) e um modelo de perturbação de segunda ordem (MP2), além de metodologias derivadas da teoria do funcional de densidade (DFT) como B3LYP e M06-2X. Os resultados mostram que as metodologias baseadas no HF são mais adequadas na descrição energética dessas espécies, sendo o MP2 a melhor delas. Para a descrição estrutural, todas as metodologias obtiveram resultados similares. Com as desprotonações dos oxigênios ácidos, há um rearranjo eletrônico e estrutural nas moléculas, aproximando os radicais alquila e afastando os oxigênios desprotonados. Os resultados para o monometilfosfato (MMP) indicam que o efeito anomérico (hiperconjugação) tem grande influência na estabilidade da espécie. A avaliação conformacional permitiu identificar os pontos de máximo e mínimos da superfície de energia potencial dessa molécula, incluindo pontos de máximo de segunda ordem. Foram obtidos vários caminhos reacionais com barreiras rotacionais diferentes em função das conformações do MMP. A descrição eletrônica foi realizada para caracterizar as alterações ao longo da reação de interesse. Foram usadas ferramentas de análise topológica, avaliação da composição de orbitais moleculares e análise de orbitais naturais de ligação. O envolvimento significativo de elétrons d do fósforo nessas espécies não foi evidenciado. A hidrólise dessas espécies ocorre em meio aquoso e pode ser catalisada por metais, em especial os Lantanídeos. Assim, um oligômero de metacrilato foi simulado em suas formas neutra e aniônica para contemplar coordenação à La e verificar a ação catalisadora. Essas simulações indicaram um comportamento consistente das cadeias poliméricas independentemente do tamanho, quanto maior a quantidade de carga, maior a tendência da cadeia a se alongar. No que tange à simulação da coordenação do metal, há um monômero de referência, esta foi realizada por meio do método semiempírico que foi capaz de descrever resultados compatíveis com a literatura. Complexos com o número de coordenação nove são preferencialmente obtidos seja por ligações com os monômeros, seja por moléculas de água.

Palavras chave: Ester de fosfato; Hidrólise; Simulação computacional; MP2; Lantanídeos.

ABSTRACT

Phosphate esters are an important group of chemical compounds. They are naturally found and intrinsically related to life since are involved in genetic and energy storage. However, there is a concern about the use of anthropogenic phosphate esters emerges due to their persistence, toxicity especially to the nervous system and exponential rise of its uses. In this work phosphate esters with linear carbonic chain (methyl, ethyl, and propyl), were simulated in neutral and anionic forms using MP2, B3LYP, and M06-2X as methodology. Results point out that MP2 is the best methodology, since it was energetically more accurate compared to DFT. For conformational results, all methodologies give similar results. After the oxygen deprotonation, a structural and electronic rearrangement took place, pushing deprotonated oxygen away from each other, compensated by the approximation of oxygen esters (and consequently carbonic chains). Results of Monomethyl phosphate (MMP) indicate that the anomeric effect (hyperconjugation) has a great influence on species stability. Conformational analysis of neutral MMP allowed identifying maximum and minimum energy points, including second-order saddles points. Many pathways for reactions are possible with these configurations. The molecular description was performed characterizing atomic interaction and distance. This analysis involved many tools, such as topological or orbitals (Molecular or Natural) composition. No significant participation of P-d electrons was founded. Since phosphate ester hydrolysis occurs in water medium and this reaction could be catalyzed by metals, especially lanthanides. A polymeric base of polymethacrylate (maximum of 10 monomers) was simulated in neutral and anionic forms, with and without solvation, and linearly of consecutive constructed. These simulations indicated a consistent behavior regarding the chain size. Furthermore, high-charged chains tend to elongate more than lower ones. Concerning the lanthanide coordination to reference monomers, the use of semi-empirical software generates results compatible with the literature. The coordination seems to tend to an ideal number (9), where distances metal-ligand stabilizes. When the monomer is not able to supply the metal with ligands sites to reach the previously number, water molecules complete the coordination sphere.

Keyword: Phosphate ester; Hydrolysis; Computational simulation; MP2; Lanthanides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação estrutural do ácido fosfórico (a) e ácido dimetil fosfórico (b).....	1
Figura 2 – Representação esquemática do processo de envelhecimento em um éster de fosfato genérico. Adaptado de Sidell e Borak ²⁹	3
Figura 3 – Representação estrutural do Mevinfos.	4
Figura 4 – Representação das armas de guerra VX e R-VX. Adaptado de Domingos <i>et al.</i> ⁵	4
Figura 5 – Representação estrutural do TDCPP e TDCPP. Adaptado de Doherty <i>et al.</i> ⁴¹	6
Figura 6 - Reação de hidrólise de organofosforados via mecanismo dissociativo. Adaptado de Domingos <i>et al.</i> ⁵	6
Figura 7 - Diagrama de More O’Farral-Jencks para a reação de ésteres de fosfato. Adaptado de Lassila, Zalatan e Herschlag ⁴⁸	7
Figura 8 - Ativações geradas pelo íon metálico: a – ácido de Lewis; b – catalisador nucleofílico; c – ativação do grupo abandonador; d - catalisador ácido intramolecular, e; e – agente eletrostático. Adaptado de Williams e colaboradores ⁶¹	11
Figura 9 – Representação estrutural do sítio ativo da KbPAP. Adaptado de Ferreira <i>et al.</i> ⁶⁴ ..	12
Figura 10 - Ligação do metal com as cadeias poliméricas derivadas de ácido carboxílico - Adaptado de Khenkin <i>et al.</i> ⁷⁴	15
Figura 11 - Forma de complexação a) - Monodentada; b) - Quelação e c) – Ponte. Adaptado de Qi <i>et al.</i> ⁷⁹	16
Figura 12 – Exemplo do efeito antiperiplanar em um fosforano. Adaptação ^{47,86-89}	22
Figura 13 - Representação da estrutura dos ésteres de fosfato apresentados no trabalho	61
Figura 14 - Representação dos orbitais moleculares de fronteira do MMP, MEP e MPP e suas desprotonações obtidos em MP2 e 6-31+G(d,p).	67
Figura 15 - Representação estrutural do dimetil fosfato (DMP)	68
Figura 16 - Representação dos orbitais moleculares de fronteira do DEP obtidos em MP2 e 6-31+G(d,p).	72
Figura 17 - Representação estrutural do trimetil fosfato (TMP)	73
Figura 18 - Representação dos orbitais moleculares de fronteira do TMP obtidos em MP2 e 6-31+G(d,p).	75
Figura 19 - Representação da reação de hidrólise do MMP ⁺ por uma molécula de água.....	76
Figura 20 – Intermediário formado pelo MMP e o nucleófilo OH, obtidos com metodologia M06-2X e função de base 6-31+G(d,p).....	77
Figura 21 – a) Estado de transição da aproximação do OH ⁻ ; frequência em 247,53i cm ⁻¹ ; e b) estado de transição da saída do CH ₃ O ⁻ ; frequência em 138,48i cm ⁻¹ ; encontrados com metodologia M06-2X/6-31+G(d,p)	78
Figura 22 – Correlação de energia e distância do oxigênio do grupo abandonador metóxido em relação ao fosforo para um cálculo do tipo varredura com relaxação permitida com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p). Pontos de máximo e mínimo energéticos selecionados.	79
Figura 23 - Correlação de energia e distância do oxigênio do nucleófilo OH ⁻ , em relação ao fosforo para um cálculo do tipo varredura com relaxação permitida com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p). Pontos de máximo e mínimo energéticos selecionados.....	80

Figura 24 - Varredura de geometria para 2 diedros com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).	81
Figura 25 - Representação da superfície de energia potencial obtida pela varredura angular dos hidrogênios ácidos. A) Pontos de máximos e mínimos; e b) pontos de sela (metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p)).	82
Figura 26 - Varredura linear de θ e ϕ do intermediário apresentado na Figura 24, metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).	84
Figura 27 - Estruturas de mínimo otimizadas da PES com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).	85
Figura 28 - Estruturas de máximo otimizadas aos pontos de sela de segunda ordem com vetores de vibração utilizando metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).	85
Figura 29 - Estruturas dos pontos de Sela otimizadas à estados de transição com vetores de vibração, utilizando metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).	86
Figura 30 - a) Estado de transição relativo à aproximação do íon OH ⁻ ; e b) Estado de transição relativo à saída do grupo CH ₃ O ⁻ ; obtidos em MP2/6-31+G(d,p).	87
Figura 31 - Pontos de mínimo da PES reotimizados com MP2/ 6-31+G(d,p).	87
Figura 32 - Pontos de sela e suas representações vibracionais após otimização com MP2/6-31+G(d,p).	88
Figura 33 - Pontos de Máximo e seus vetores calculados com nível de teoria MP2/6-31+G(d,p).	88
Figura 34 - Gráfico de energia livre dos caminhos reacionais em duas etapas calculados com metodologia MP2/6- 31+G(d,p) e respectivas estruturas.	89
Figura 35 - Gráfico de energia livre dos caminhos reacionais em uma etapa via Ma (sela de macaco) calculados com metodologia MP2/6- 31+G(d,p) e respectivas estruturas.	90
Figura 36 - Representação da varredura para 2 diedros e um ângulo de ligação.	92
Figura 37 - Gráficos para avaliação de energia das estrutura obtidas por varredura com M06-2X /6-31+G(d,p).a) limite de energia em 4 kcal/mol e b) 11 kcal/mol.	93
Figura 38 - Mínimo energético das estrutura obtidas por varredura com M06-2X /6-31+G(d,p).	93
Figura 39 - Resultados de BPI para as ligações P–O das estruturas que compõe os caminhos definidos nos gráficos de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	94
Figura 40 - Resultados de distância para as ligações P–O das estruturas que compõe os caminhos em duas e uma etapa do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	96
Figura 41 - Ordem de ligação do tipo “Fuzzy” para as ligações P–O das estruturas que compõe os caminhos em uma e duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	98
Figura 42 - Contribuições de elétrons dos oxigênios (%) para as ligações P–O das estruturas que compõem os caminhos em uma e duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	100
Figura 43 - Identificação de alguns pontos críticos definidos com base na densidade eletrônica em estruturas selecionadas. Pontos laranjas: BCPs; Pontos amarelos: RCPs; NCPs nas posições atômicas. Átomos: fosforo: Laranja; oxigênio: Vermelho; Carbono: Amarelo; e hidrogênio: Branco.	102

Figura 44 – Laplaciano da densidade eletrônica no BCP das ligações P–O das estruturas que compõem os caminhos reacionais do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	103
Figura 45 – Energia da densidade eletrônica no BCP das ligações P–O das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	105
Figura 46 – Elipticidade no BCP das ligações P–O das estruturas que compõem os caminhos reacionais do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	107
Figura 47 – Energia E2 da interação de orbitais $(nLP2(O) \rightarrow \sigma^*(P-ORX))$ e $(\sigma(P-ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY))$ das estruturas que compõem o caminho 1 do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	111
Figura 48 – Energia E2 da interação de orbitais $\sigma(OX-H) \rightarrow \sigma^*(OY-P)$ das estruturas que compõem o caminho 1 do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	112
Figura 49 – Energia E2 da interação de orbitais $(nLP2(ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY))$ (X=2 e 4; Y=1 e 3) das estruturas que compõem o caminho 1 do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	113
Figura 50 – Representação dos orbitais NBO denominados LP1 e LP2 para o oxigênio 2 da estrutura Mi1 obtidos via metodologia MP2/6-31+G(d,p).	114
Figura 51 – Representação dos orbitais P–OSig e P–OPi do oxigênio não ligado na estrutura de menor energia Mi1.	115
Figura 52 – Porcentagem de caráter d nos orbitais naturais do tipo ligantes (BD) e índice τ_5 das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	115
Figura 53 – Porcentagem de caráter d nos orbitais naturais do tipo ligantes (BD) e índice τ_4' das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	117
Figura 54 – Porcentagem de caráter d nos orbitais naturais do tipo ligantes (BD) e índice THC das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	118
Figura 55 – Correlação entre a distância das ligações P–OR1 e P–OR3 e os índices τ_5 , τ_4 e τ_4' das estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	119
Figura 56 – Correlação entre a distância das ligações P–OR1 e P–OR3 e os índices de volumes e THCs das estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	120
Figura 57 – Correlação livre entre a distância das ligações P–OR1 e P–OR3 e os índices THCs das estruturas que compõem os caminhos em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	121
Figura 58 – Cargas ChelpG dos oxigênios nas estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	122
Figura 59 – Cargas ChelpG dos oxigênios nas estruturas de máximo da PES obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).	124

Figura 60 – Exemplificação dos tipos configurações iniciais das cadeias para otimização: a) linear; b) consecutiva.....	125
Figura 61 - Diedros obtidos para as simulações de monômeros ácidos e desprotonados em fase gás e SMD, com metodologia B3LYP e 6-31G(d,p)	126
Figura 62 – Representação da cadeia polimérica com 9 unidades monoméricas desprotonadas em fase gás simulada com metodologia B3LYP e função de base 6-31G(d,p). À esquerda representações chamadas de método consecutivo e à direita método linear.	127
Figura 63 - Diferença energética após a otimização entre cadeias de construção linear e consecutiva a) absoluta e b) normalizada por monômero simulados com metodologia B3LYP e função de base 6-31G(d,p).....	128
Figura 64 – Cargas médias dos oxigênios das simulações poliméricas.	129
Figura 65 - Configurações obtidas via simulação semiempírica PM6 nos softwares Gaussian09 e MOPAC para a cadeia de 3 monômeros com partida linear e consecutiva.	132
Figura 66 - Representação estrutural do a) MA ⁻ e do b) MAS ⁻	133
Figura 67 - Distâncias médias entre os oxigênios dos ligantes (monodentados: La–O _{MAL} oxigênio ligado e La–O _{MANL} oxigênio não ligado; bidentado: La–O _{BAL} oxigênio ligado; e água La–O _w) quando coordenados ao La ³⁺ ; simulados no MOPAC com metodologia PM6/Sparkle.....	134
Figura 68 - Avaliação energética do afastamento de um dos hidrogénios do íon hidrônio em direção ao oxigênio do monômero desprotonado com metodologia B3LYP 6-31G(d,p) e SMD.	136
Figura 69 – Estruturas iniciais (a) e finais (b) para a otimização de um sistema agua monômero referente à primeira estrutura descorrelacionada com a primeira camada de solvatação com metodologia B3LYP, 6-31++G(d,p) e SMD	137
Figura 70 - Avaliação energética do afastamento do hidrogénio do íon hidrônio em direção ao oxigênio do monômero com a primeira camada de solvatação explícita com metodologia B3LYP e 6-31++G(d,p).....	138
Figura 71 - Estrutura para a otimização de um sistema agua monômero da primeira estrutura descorrelacionada com a segunda camada de solvatação explícita com metodologia B3LYP, 6-31+G(d,p) e SMD.....	138
Figura 72 – Indicação de nomenclatura de um tetraedro hipotético. Adaptado ²⁰⁹	158

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos BCPs de acordo com suas características.	57
Tabela 2 – Seleção de dados estruturais para o MMP, MEP e o MPP, em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p), comprimentos de ligação em Angstroms e ângulos em graus.	62
Tabela 3 - Carga CHELPG atômicas (a.u.) calculadas para as estruturas MMP, MEP e o MPP, em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).	64
Tabela 4 – Diferenças energética em kcal/mol dos orbitais de fronteira em relação ao orbital HOMO para as estruturas MMP, MEP e MPP e suas desprotonações, utilizando diferentes metodologias e 6-31+G(d,p).	66
Tabela 5 - Seleção de dados estruturais para o DMP, DEP e o DPP, em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e com a função de base 6-31+G(d,p). Comprimentos de ligação em Angstroms e ângulos em graus.	68
Tabela 6 - Carga CHELPG atômicas (a.u.) calculadas para as estruturas DMP, DEP e o DPP em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).	69
Tabela 7 – Diferenças energética em kcal/mol dos orbitais de fronteira em relação ao orbital HOMO para as estruturas DMP, DEP e DPP e suas desprotonações, utilizando diferentes metodologias e 6-31+G(d,p).	70
Tabela 8 - Apresentação de alguns dados estruturais para o TMP, TPP e o TEP, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).	73
Tabela 9 - Carga CHELPG atômicas (a.u.) calculadas para as estruturas do TMP, TPP e o TEP, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).	74
Tabela 10 – Diferenças energéticas em kcal/mol dos orbitais de fronteira em relação ao orbital HOMO para as estruturas TMP, TEP e TPP, utilizando diferentes metodologias e 6-31+G(d,p).	75
Tabela 11 – Atributos dos Pontos da PES obtida com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).	83
Tabela 12 - Comparação de resultados PM6 entre o Gaussian09 e MOPAC	131

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3c-4e	Modelo 3 centros e 4 elétrons
Å	Ângstrom
AChE	Acetilcolinesterase
AIM	<i>Atoms in Molecules</i> , Átomos em moléculas; equivalente à QTAIM
ALPAM1	Parâmetro repulsão núcleo-núcleo
AM1	<i>Austin Model 1</i> , Método Modelo de Austin 1
AMAM1	Parâmetro integral um centro-dois elétrons
APP	Antiperiplanar
B3LYP	Funcional DFT Becke Parâmetro-3 (Troca), Lee, Yang e Parr (Correlação)
B88-PW91	funcional DFT com funcional de troca Becke 88 e funcional de correlação Perdew e Wang 91
BCP	<i>Bond Critical Point</i> , Ponto crítico de ligação
BDCPP	Bis(1,3-dicloro-2-propil) fosfato
BPI	Índice de polaridade de ligação
BuChE	Butirilcolinesterase
CC	<i>Coupled Cluster</i> , Agrupamento acoplado
CCP	<i>Cage Critical Point</i> , Ponto crítico de gaiola
CGTO	<i>Contracted Gaussian Type Orbitals</i> , Orbital tipo-Gaussiana contraído
CHELP	<i>CHarges from ELectrostatic Potentials</i> , Modelo de Cargas do potencial eletrostático
CHELPG	<i>CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid-based method</i> , Modelo de Cargas do potencial eletrostático aprimorado
CI	<i>Configuration Interaction</i> , Interação de configurações
CN	<i>Coordination number</i> , Número de Coordenação
CNDO	<i>Complete Neglect of Differential Overlap</i> , Método semiempírico Superposição diferencial completamente negligenciada
COSMO	Campo de força para simulações (<i>Computer Simulation of Molecular Structures</i>)
CP	<i>Critical Point</i> , Ponto crítico
CRF	<i>Core Repulsion Function</i> , Função de repulsão de caroço
CSD	<i>The Cambridge Structural Database</i> , Banco de dados estruturais de Cambridge
CT	<i>Charge Transference</i> , Transferência de carga
DEP	<i>Diethyl Phosphate</i> , Dietil fosfato
<i>deus ex machina</i>	Expressão latina "Deus surgido da máquina"; solução inesperada, improvável e mirabolante.
DFT	<i>Density Functional Theory</i> , Teoria do Funcional da Densidade
DICE	Código para simulação molecular de Monte Carlo
DM	Dinâmica molecular
DMP	<i>Dimethyl Phosphate</i> , Dimetil fosfato
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> - Ácido desoxirribonucleico
DPP	<i>Dipropyl Phosphate</i> , Dipropil fosfato
DZVP	<i>Double Zeta Valence and polarized</i> , Função de base do tipo "double zeta"
E2	Energia de interação do tipo Doador-Aceptor entre orbitais do tipo NBO
ECP	<i>Effective Core Potential</i> , Potencial efetivo de caroço
EFP	<i>Effective Fragment Potential</i> , Potencial Efetivo de Fragmento
EI	<i>Energy index</i> , Índice de energia
ELF	<i>Electronic Localized Function</i> , Função de Localização Eletrônica
EUA	Estados Unidos da América

FBO	<i>Fuzzy Bond Order</i> , Ordem de ligação do tipo "Fuzzy"
FF	<i>Force Field</i> , Campo de força
GTO	<i>Gaussian Type Orbitals</i> , Orbital tipo-Gaussiana
HF	Método Hartree-Fock
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> , Orbital ocupado de maior energia
IBS	<i>Interbasin surface</i> , Superfície interbacia
IEFPCM	<i>Polarizable Continuum Model (PCM) using the integral equation formalism variant (IEFPCM)</i> , Formalismo de equação integral do PCM
INDO	<i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i> , Método semiempírico
Superposição	diferencial negligenciada de forma intermediária
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> , Coordena intrínseca de Reação
IV	Infravermelho
KbPAP	<i>Kidney Bean Purple Acid Phosphatase</i> , Fosfatase ácida Púrpura de rim bovino
kcal/mol	Kilocaloria por mol
KS	Kohn-Sham
KS-SCF	<i>Kohn-Sham Self-Consistent Field</i> , Campo auto consistente de Kohn-Sham
LCAO	<i>Linear Combination Of Atomic Orbitals</i> , Combinação Linear de Orbitais atômicos
LCBO	<i>Linear Combination Of Bond Orbitals</i> , Combinação Linear de Orbitais ligantes
LCD	<i>Liquid Cristal Display</i> , Tela de cristal Líquido
LOL	<i>Localized-Orbital Locator</i> , Localizador de orbital localizado
LP1	<i>Lone Pair 1</i> , Par não ligante 1
LP2	<i>Lone Pair 2</i> , Par não ligante 2
LSL	Processo de ortogonalização dos NBO; Löwdin-Schmidt-Löwdin
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> , Orbital desocupado de menor energia
M06-2X	Método DFT
Ma	Ponto de Máximo na PES
MA	Metacrilato
MAS	Metacrilato saturado (isobutirato;2-metilpropanoato)
MBO	<i>Mayer Bond Order</i> , Ordem de ligação de Mayer
MBPT	<i>Many-Body Perturbation Theory</i> , Teoria da perturbação de muitos corpos
MC	Monte Carlo
MEP	<i>Monoethyl Phosphate</i> , Monoetil fosfato
Mi	Ponto de Máximo na PES
MM	<i>Molecular Mechanics</i> , Mecânica Molecular
MMP	<i>Monomethyl Phosphate</i> , Monometil Fosfato
MMQ	Método dos mínimos quadrados
MNDO	<i>Neglect Of Diatomic Differential Overlap</i> , Método semiempírico Superposição
diferencial	negligenciada modificada
MOF	<i>Metal-Organic Frameworks</i> , Rede metalorgânica
MOFJ	<i>More O'Farral-Jencks Graph</i> , Gráfico de More O'Farral-Jencks
MOPAC	Software semiempírico (<i>Molecular Orbital PACkage</i>)
MP2	Método de perturbação de muitos corpos Moller-Plesset 2
MP4	Método de perturbação de muitos corpos Moller-Plesset 4
MPP	<i>Monopropyl Phosphate</i> , Monopropil fosfato
NAO	<i>Natural Atomic Orbitals</i> , Orbital natural atômico
NBO	<i>Natural Bond Orbital,s</i> Orbital natural de ligação
NCP	<i>Nuclear Critical Points</i> , Ponto crítico Nuclear
NDDO	<i>Neglect Of Diatomic Differential Overlap</i> , Método semiempírico Superposição
diferencial	diatômica negligenciada

NHO	<i>Natural Hybrid Orbitals</i> , Orbital natural híbrido
NMB	<i>Natural Minimal Basis</i> , Base mínima natural
NRB	<i>Natural Rydberg Basis</i> , Base natural de Rydberg
Nu	Nucleófilo
OA	Orbital Atômico
OM	Orbital Molecular
OP	<i>Organophosphate</i> , Organofosforados
OPE	<i>Organophosphate Ester</i> , Ésteres Organofosforados
PAA	<i>Poly(Acrylic Acid)</i> , Ácido poliacrílico
PAP	<i>Purple Acid Phosphatase</i> , Fosfatase ácida Púrpura
PBDE	<i>Polybrominated Diphenyl Ethers</i> , Difenil ésteres polibromados
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i> , Modelo do Contínuo Polarizável
PES	<i>Potential Energy Surface</i> , Superfície de Energia Potencial
PFR	<i>Phosphorus-Containing Flame Retardantes</i> , Retardantes de chama fosforados
Pi	fosforo Inorgânico
PM3	<i>Parametric Model 3</i> , Método Parametrizado 3
PM6	<i>Parametric Model 6</i> , Método Parametrizado 6
PM7	<i>Parametric Model 7</i> , Método Parametrizado 7
PMA	<i>Poly(Methacrylic Acid)</i> , Ácido polimetacrílico; também chamado de PMAA
pNPP	<i>P-Nitrophenyl Phosphate</i> , Para-nitrofenil-fosfato
PQN	<i>Principal Quantum Number</i> , Número quântico principal
PS	Ponto de Sela na PES
QM	<i>Quantum Mechanics</i> , Mecânica quântica
QSAR	<i>Quantitative Structure–Activity Relationship</i> , Relação quantitativa estrutura/atividade
QTAIM	<i>Quantum Theory, of Atoms in Molecules</i> , Teoria quântica dos Átomos em moléculas
RCP	<i>Ring Critical Point</i> , Ponto crítico de anel
RDF	<i>Radial Distribution Function</i> , Função distribuição radial
RM1	<i>Recife Model 1</i> , Método Modelo de Recife 1
RMS	<i>Root Mean Square</i> , Raiz do valor quadrático médio
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> , Ácido ribonucleico
RNase A	<i>Ribonuclease A</i> , Enzima Ribonuclease A
RPECV	Teoria da repulsão dos pares de elétrons da camada de valência; idem VSEPR - <i>Valence Shell Electron Pair Repulsion</i>
SAP	<i>Square Antiprism</i> , Antiprisma quadrático
SCF	<i>Self-Consistent Field</i> , Campo auto consistente
SMD	<i>Solvation Model based on Density</i> , Modelo de solvatação semiempírica baseada no momento dipolo
SMX	<i>Solvation Model</i> , Modelo de solvatação semiempírica (geral)
Sparkle	Modelo de simulação de Lantanídeos
β -CD	<i>β-Cyclodextrin</i> , β -Ciclodextrina
STO	<i>Slater-Type Orbital</i> , Orbital tipo-Slater
τ_4	Tau 4, Índice estrutural proposto por Okuniewski em 2015
τ_4'	Tau 4', Índice estrutural proposto por Yang em 2004
τ_5	Tau 5, Índice estrutural proposto por Addison e Reedijk em 1984
TBP	<i>Trigonal Bipyramid</i> , Bi pirâmide trigonal
TDCPP	<i>Tris(1,3-dichloroisopropyl)phosphate</i> , Tris(1,3-dicloro-isopropil) fosfato
TEP	<i>Triethyl Phosphate</i> , Trietil fosfato
THC	<i>Tetrahedral Character</i> , Índice estrutural proposto por Höpfl em 1998

TMP	<i>Trimethyl Phosphate</i> , Trimetil fosfato
TnBP	<i>Tri(N-Butyl) Phosphate</i> , Tri-n-butil fosfato
TP	<i>Trigonal Pyramid</i> , Pirâmide trigonal
TPP	<i>Tripropyl Phosphate</i> , Tripropil fosfato
TTP	<i>Tricapped Trigonal Prism</i> , Prisma trigonal triapicado
WSW	Processo de ortogonalização dos NBO
ZDO	<i>Zero Differential Overlap</i> , Método semiempírico Superposição diferencial
Zero	

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xi
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	1
1. Introdução	1
1.1. Ésteres de fosfato	1
1.2. Organofosforados	2
1.3. Reações de ésteres de fosfato	6
1.4. Catálise	10
1.4.1. Fosfoesterases naturais	10
1.4.2. Catalisadores sintéticos	12
1.4.3. Suporte polimérico para metais	14
1.5. Tratamento computacional do problema	17
1.6. Simulações de hidrólise envolvendo ésteres de fosfato	20
1.7. Utilização de orbitais d do fósforo na descrição molecular	26
CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS	30
2. Objetivo Geral:	30
2.1. Objetivos Específicos:	30
CAPÍTULO 3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS E METODOLOGIA DE EXECUÇÃO	31
3.1. Fundamentos teóricos	31
3.2. Aproximação adiabática de Born-Oppenheimer	32
3.3. Método Hartree-Fock	33
3.4. Métodos correlacionados	36
3.4.1. Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (MBPT)	37
3.4.2. Modelos de Moller-Plesset	37
3.5. A Teoria do Funcional de Densidade - DFT	39
3.6. Métodos semiempíricos	41
3.7. Tipos de solvatação	46
3.8. Cargas atômicas	47

3.8.1.	CHELP/CHELPG.....	49
3.9.	Análise NBO.....	50
3.10.	Átomos em moléculas	52
3.11.	Característica dos BCPs	54
3.11.1.	Elipticidade.....	54
3.11.2.	Laplaciano de densidade eletrônica.....	55
3.11.3.	Lagrangiano da energia cinética.....	55
3.11.4.	Operador da energia cinética da densidade	56
3.11.5.	Energia potencial da densidade	56
3.11.6.	Energia eletrônica da densidade	56
3.12.	Função de Localização Eletrônica.....	57
3.13.	Análises com o MultiWFN ¹⁴⁸	58
3.14.	Metodologia de execução.....	59
CAPÍTULO 4. SIMULAÇÕES DE ÉSTERES DE FOSFATO		61
4.1.	Monoésteres de fosfato	61
4.2.	Diésteres de fosfato.....	67
4.3.	Triésteres de fosfato (TXP).....	73
4.4.	Reação de hidrólise	76
4.5.	Varredura sistemática de geometria.....	80
4.6.	Análise eletrônica do processo reacional e a distância	93
4.6.1.	Índice de polaridade da ligação	94
4.6.2.	Ordem de ligação do tipo “Fuzzy”	97
4.6.3.	Contribuições atômicas nas bacias ELF	99
4.6.4.	Análise dos Pontos Críticos	101
4.7.	Orbitais Moleculares.....	108
4.8.	Orbitais do tipo NBO (Perturbação de segunda ordem)	110
4.9.	Possíveis correlações entre resultados	114
4.10.	Resultados ChelpG.....	122
CAPÍTULO 5 – SIMULAÇÕES ENVOLVENDO POLIMETACRILATO E METAIS LANTANÍDEOS		125
4.11.	Cadeia polimérica.....	125
4.12.	Metodologia semiempírica (MOPAC)	130
4.12.1.	Simulação da coordenação lantanídea.....	132
4.13.	Solvatação	135

CAPÍTULO 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	140
BIBLIOGRAFIA	143
APÊNDICE	156
1.1. Índices estruturais	156
1.1.1. Tau 5.....	156
1.1.2. Tau 4.....	156
1.1.3. Tau 4'	157
1.1.4. Caráter tetraédrico	157
1.1.5. Volume tetraédrico	157
1.2. Análises com o MultiWFN ¹⁴⁸	158
1.2.1. Ordem de ligação de Mayer	158
1.2.2. Ordem de ligação “Fuzzy”	159
1.2.3. Contribuição atômica para a baciaELF	159
1.2.4. Índice de energia (EI) e Índice de polarização da ligação (BPI).....	160
1.3. Produção científica (2016-2021)	161
1.3.1. Participação em eventos	161
1.3.2. Artigos científicos	162

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1. Introdução

Neste capítulo será apresentado um panorama geral sobre os ésteres de fosfato e a sua relevância biológica, além dos aspectos relacionados às reações envolvendo esses compostos e o tratamento computacional destas reações.

1.1. Ésteres de fosfato

O fósforo é o quinto elemento mais relevante na composição mássica de plantas e animais, correspondendo a 0,6% do total¹. Ele é absorvido majoritariamente no intestino delgado e está presente como fósforo inorgânico (P_i) no tampão extracelular¹ nas formas aniônicas $H_2PO_4^-$ e HPO_4^{2-} . A absorção deste é dependente da fonte alimentícia, digestão e agentes aglutinantes¹. Além disso, este elemento está presente em ossos e dentes na forma de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, compreendendo a 80% do P_i humano¹.

Uma classe importante de compostos que contém fósforo são os ésteres de fosfato, que são importantes no entendimento da vida em vários aspectos¹⁻⁵. Responsáveis pela transferência de energia^{1,6}, participam da transferência e manutenção da informação genética^{1,2,7,8} e são usados na estrutura¹ e sinalização celular^{1,9}. Várias enzimas contendo ésteres de fosfato estão envolvidas no metabolismo e na transferência de energia. A fosforilação dessas enzimas é capaz, ainda, de alterar várias características como: a modulação catalítica, a estabilidade, a degradação e a permeabilidade¹⁰.

Os ésteres de fosfato, do ponto de vista químico, são derivados do ácido fosfórico, nos quais pelo menos um dos hidrogênios ácidos é substituído por uma cadeia carbônica. Um exemplo dessa substituição está representado na Figura 1.

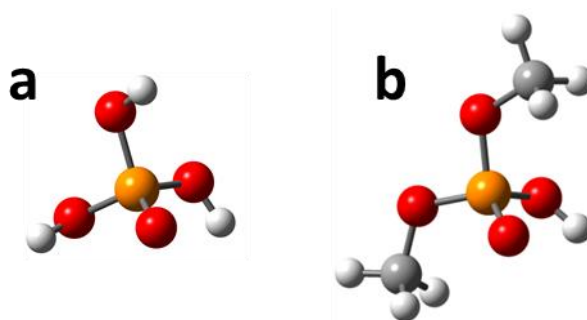


Figura 1 - Representação estrutural do ácido fosfórico (a) e ácido dimetil fosfórico (b).

As ligações P–OH ou P–OC nos ésteres de fosfato neutros possuem caráter mais covalente e são mais curtas⁸, enquanto nas espécies aniônicas o caráter é polar e os tamanhos de ligação são mais longas¹¹.

1.2. Organofosforados

Ésteres de fosfato são cruciais para os processos de transferência de energia baseados na ATP, no reconhecimento de proteínas e na formação do DNA¹². Por estarem presentes em sistemas biológicos, os animais absorvem naturalmente os ésteres de fosfato via alimentação. No entanto, a mesma estabilidade que fez com que a natureza utilizasse a ligação entre o fósforo e o oxigênio no DNA, desfavorece a degradação de compostos organofosforados⁵. Consequentemente, existe um interesse em compreender a clivagem de éster de fosfato, ademais o seu mecanismo não é completamente entendido^{2,13}.

Compostos organofosforados (OP) são um dos grandes problemas ambientais atualmente devido à sua bioacumulação, utilização em larga escala e estabilidade, constituindo, portanto, uma área de interesse de pesquisa⁵. Os ésteres de fosfato sintéticos têm inúmeras aplicações. A literatura propõe alguns agrupamentos: ácidos nucleicos e moléculas correlatas¹⁴; pesticidas^{14–17}; agentes nervosos^{14,15} e retardantes de chama/plastificantes^{15,18–21}, também chamados de ésteres de organofosfatos (OPE)²¹. Há menção ainda sobre a utilização em produtos de limpeza e lubrificantes¹⁵.

O uso desses compostos como pesticidas é banido em vários países, uma vez que eles agem no sistema nervoso central, podendo levar a danos cerebrais²². Compostos organofosforados (OP) representam uma parcela considerável dos agroquímicos ao redor do mundo (40%) e mesmo algumas substâncias banidas, como o Parathion, ainda são usadas clandestinamente, apresentando efeitos tóxicos agudos e crônicos²³. Classificado como agente tóxico classe I, o Forato tem efeito nefrotóxico e é proibido na União Europeia e nos EUA²⁴. A neurotoxicidade desses compostos (e derivados) vem da inibição da acetilcolinesterase (AChE)^{14,17,22,25} e butirilcolinesterase (BuChE) em vertebrados e invertebrados¹⁴. Devido a seu risco para humanos, os OP são classificados como contaminantes alimentares em alguns países²³.

A enzima AChE humana possui a tríade catalítica, variável de acordo com a espécie que a produz. Em humanos, os aminoácidos são Serina 203, Histidina 447 e Glutamato 334²⁶, enquanto na *Torpedo californica* eles são: Serina 200, Histidina 440 e Glutamato 327^{26,27}. No

entanto, outros autores pontuam no sítio ativo apenas a Serina e a Histidina com papel significativo²⁸ no mecanismo de ação.

Os inibidores da acetilcolinesterase impedem a hidrólise da acetilcolina, mantendo-a por mais tempo na fenda sináptica²⁸. Alguns inibidores reversíveis da AChE utilizados como fármacos são a neostigmina e a piridostigmina¹⁷. Organofosforados têm efeitos tóxicos agudos e crônicos²³. Caso não seja revertida em até 48 horas, a ligação entre o OPE e a AChE torna-se irreversível dada a perda de grupos alquil¹⁷ - esse processo é chamado de envelhecimento e é representado na Figura 2.

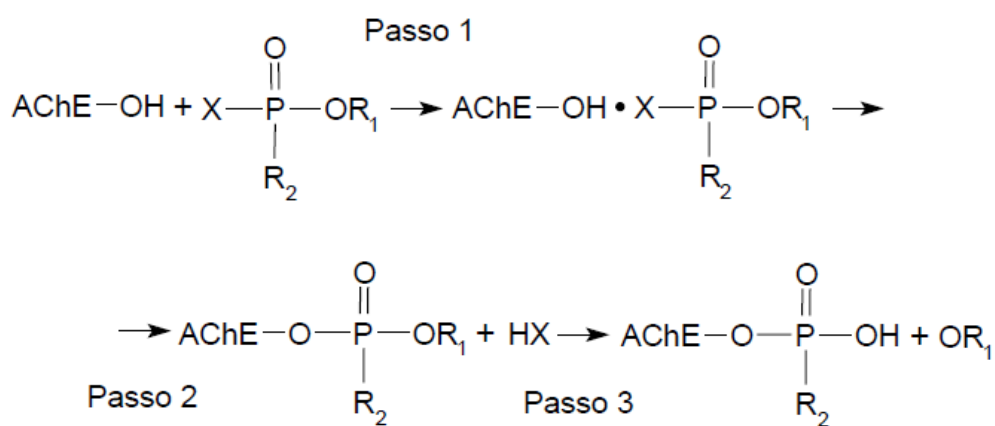


Figura 2 – Representação esquemática do processo de envelhecimento em um éster de fosfato genérico.

Adaptado de Sidell e Borak²⁹

Com o comprometimento do sistema nervoso autônomo, dá-se a insuficiência respiratória²⁵. Há relatos de intoxicação causada tanto pela incorreta utilização de equipamentos de proteção, quanto pelo uso em tentativas de suicídio com esse tipo de composto¹⁷, além disso, a correlação com o aparecimento do mal de Parkinson também é reportada¹⁷. Os efeitos da intoxicação incluem: lacrimejamento, salivação, sudorese, diarreia, tremores e distúrbios cardiorrespiratórios, broncoconstrição, aumento das secreções brônquicas e depressão do sistema nervoso central²⁵; tonteira, alterações metabólicas e hormonais, hábitos sociais, entre outros, com alteração do sistema vestibular e auditivo, com potencial neurotóxico³⁰. Intoxicações em rebanhos bovinos também já foram reportadas e evoluem para morte horas depois devido à hiperestimulação do sistema parassimpático (taxa de mortalidade ~30-50%)²⁴.

A presença de organofosforados em águas superficiais já foi observada^{31,32} e a utilização de grande quantidade de ésteres de fosfato deve ser evitada devido à baixa solubilidade e ao potencial de acumulação moderada em organismos aquáticos³³. Recentemente, estudos independentes demonstraram a presença de organofosforados em

carcaças de antas silvestres, incluindo defensivos de alta toxicidade como o MEVINFOS (Classe I)³⁴, representada na Figura 3.

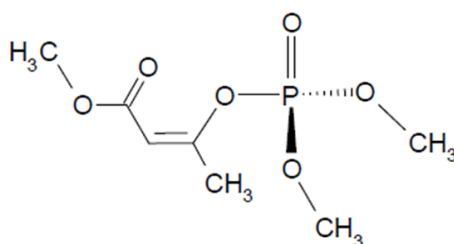


Figura 3 – Representação estrutural do Mevinfos.

Essas moléculas são de pesticidas mais utilizados desde a década de 70, gerando casos de intoxicação, inclusive em baixas doses¹⁷. Segundo Silva³⁵, o uso agrícola de OPE se dá no controle de insetos e ácaros. No Brasil, além da lavoura, ele é utilizado no controle de transmissores relacionados às endemias como dengue, febre amarela e doença de chagas¹⁷. Os OPE não são seletivos às espécies e estão difundidos em todo o meio ambiente, sendo os pássaros os mais sensíveis à contaminação²³.

Compostos quimicamente similares aos ésteres de fosfato podem atuar como agentes nervosos inibidores de acetilcolinesterase, como o VX e o R-VX, que são empregados como armas de guerra³⁶, representados na Figura 4.

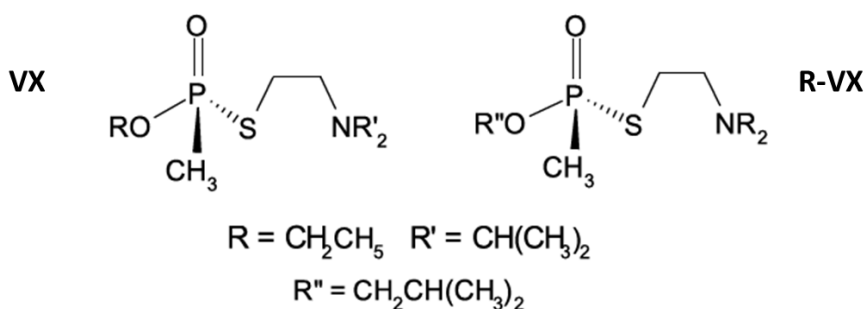


Figura 4 – Representação das armas de guerra VX e R-VX. Adaptado de Domingos *et al.*⁵

Infelizmente, o uso de armas químicas ainda é reportado^{5,29,37-39}, inclusive nos dias atuais, como o uso de VX no aeroporto de Kuala Lumpur (2017) e do gás Sarin em Ghouta (Syria, 2018)¹⁴. A hidrólise dos fosforotioatos apresenta uma maior entalpia de ativação e uma entropia mais favorável do que os observados para os diéster de fosfato correspondentes³⁶. Triésteres de fosfato são diferentes de mono, e diésteres são reconhecidos por não possuir carga e apenas aqueles com pequenos grupos funcionais são solúveis em água³. Curiosamente, antes de compostos antropogênicos como agroquímicos e armas de guerra, os triésteres de fosfato raramente existiam na natureza³.

Por serem muito estáveis no meio ambiente, os organofosforados demandam tecnologias de degradação, incluindo a destruição de armas químicas²². A eliminação desses compostos, já prevista em acordos internacionais, é difícil e, quando realizada, quase sempre é via incineração, meio pelo qual produz compostos tão ou mais tóxicos que aqueles inicialmente processados⁵. Diante disto, a utilização de catalisadores para a aceleração das reações de hidrólise de ésteres de fosfato é uma alternativa que deve ter sua viabilidade estudada e avaliada. Ademais, há de se considerar a questão desses compostos como contaminantes emergentes, pois estes não são removidos por processos tradicionais de tratamento.

Durante a combustão de matéria orgânica formam-se CO, HCN, HCl, PAH, dioxinas e furanos¹⁸. O combate a geração desses compostos dava-se pela utilização de difenil ésteres polibromados (PBDEs), banidos em 2003 em alguns países por sua persistência, toxicidade e bioacumulação⁴⁰. Hoje em dia, OPE (Ésteres de organofosfatos) são usados em substituição aos PBDEs, nesse caso também referenciados como Retardantes de Chama Fosforados (PFR), podendo ser do tipo clorado ou não, com mecanismos de ação distinto e aditivo¹⁸. OPE são usados em quase todo plástico industrializado, sendo a interação entre eles predominantemente do tipo física e não química²¹- por esse motivo, podem migrar para o meio ambiente por lixiviação, vazamento, dissolução ou abrasão²¹.

Contaminações por OPE foram encontradas em poeiras internas - de residências à construções-, no solo, na água e em sedimentos^{18,21} - contaminando humanos por ingestão (principalmente) ou inalação²¹. A presença desses compostos foi reportada ao longo dos anos em diferentes nações e em todos os continentes. Os contaminantes podem ser encontrados em alimentos^{20,21} (peixes em especial)²¹, biotas¹⁸, sedimentos¹⁸, efluentes¹⁸, transportes²⁰, materiais de construção, produtos para crianças e recreativos⁴¹. Em uma pesquisa realizada nos EUA, foram detectados 14 OPEs em leite materno, sendo o tri-n-butil fosfato (TnBP) detectado em mais de 80% das amostras⁴². Além disso, a presença em águas superficiais foi reportada^{18,40} e esse fato é pontuado como principal forma de contaminação⁴⁰. Tratamentos de água convencionais não removem os OPE, pois a ligação P-O é mais estável que as ligações P-S ou P-F em pesticidas ou em armas químicas⁴³.

PFR Halogenados são tidos como mutagênicos, carcinogênicos e neurotóxicos¹⁸, enquanto os não halogenados têm efeito hemolítico, são tóxicos à reprodução e se acumulam em ossos e pulmões¹⁸. A exposição precoce ao bis(1,3-dicloro-2-propil) fosfato (BDCPP, Figura 5a), metabólito do tris(1,3-dicloro-isopropil) fosfato (TDCPP, Figura 5b), foi

relacionado aos distúrbios de comportamento como hiperatividade e aos problemas de atenção em crianças⁴¹.

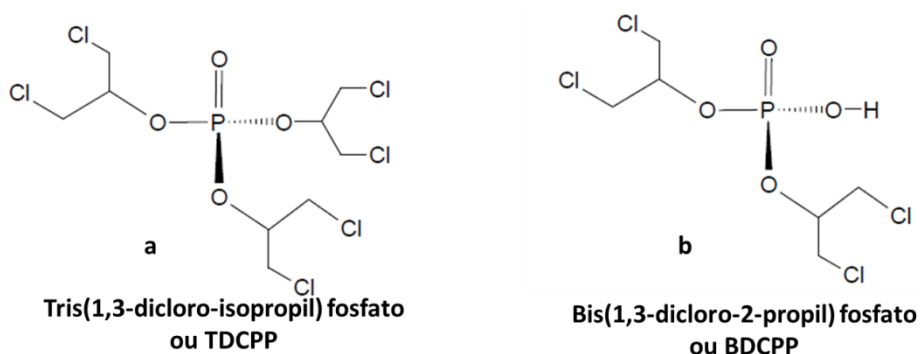


Figura 5 – Representação estrutural do TDCPP e TDCPP. Adaptado de Doherty *et al.*⁴¹

Dessa forma, a utilização dos OPE como retardantes de chama ou plastificante tem destaque como contaminante emergente. Uma preocupação especial surge do aumento exponencial do consumo de eletrônicos, a maioria contendo OPEs em várias partes, tais como LCD, cabos e embalagens⁴⁴. Somente para esse fim, o consumo de OPE saltou de 4,25 ton/ano em 2007 para 53,5 ton/ano em 2017⁴⁴. Uma boa revisão sobre o tema pode ser encontrada no trabalho de van der Veen and Boer¹⁸.

1.3. Reações de ésteres de fosfato

Ésteres de fosfato sofrem naturalmente hidrólise em meio aquoso, sendo que Mono, di e tri ésteres de fosfato⁵, como espécies neutras, mono ou di aniônicas, podem estar envolvidos nessas reações⁸. A Figura 6 mostra a degradação de um organofosforado genérico via quebra da ligação P–O através de um mecanismo dissociativo.

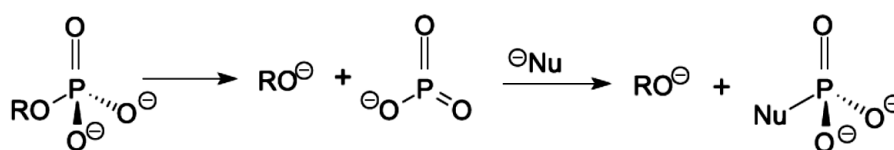


Figura 6 - Reação de hidrólise de organofosforados via mecanismo dissociativo. Adaptado de Domingos *et al.*⁵

O mecanismo geral de hidrólise envolve o ataque nucleofílico de OH⁻ ou H₂O ao fósforo, formando uma espécie pentacoordenada e, por fim, o álcool ou alcóxido correspondente^{4,14}. Existem duas classes de mecanismos para hidrólise de ésteres de fosfato, os dissociativos, nos quais o metafosfato (PO₃⁻) é formado como espécie intermediária e os associativos para os quais forma-se um intermediário pentacoordenado⁸ também chamado de fosforano. Ambas espécies fosforanos e metafosfato já foram observadas

computacionalmente⁴⁵, experimentalmente porém, o metafosfato só foi reportado em meio gasoso⁴⁶. Além desses mecanismos, ainda há o mecanismo dito concertado, em que há a formação da ligação P–O com o nucleófilo e a quebra da ligação P–O do grupo abandonador simultaneamente⁷. A forma pentacoordenada é descrita na literatura como uma geometria do tipo bipirâmide trigonal (TBP)^{3,22,47,48}. Nessa configuração, a ligação P=O assume posição equatorial, enquanto o grupo abandonador e o nucleófilo estão em posições axiais como parte da estrutura mais provável⁸.

Por conseguinte, uma maneira interessante de apresentar os dados relativos à hidrólise é por meio de diagramas de coordenadas de reações bidimensional de More O’Farral-Jencks (MOFJ), nos quais as distâncias interatômicas entre o grupo abandonador e o nucleófilo são utilizadas para classificar os mecanismos da hidrólise^{2,5,8,9,36,48}. Nessa representação o eixo x representa a ligação do grupo abandonador-fósforo, enquanto o eixo y representa a ligação nucleófilo-fósforo⁴⁸. O diagrama mostrado na Figura 7 resume os tipos de mecanismos da hidrólise.

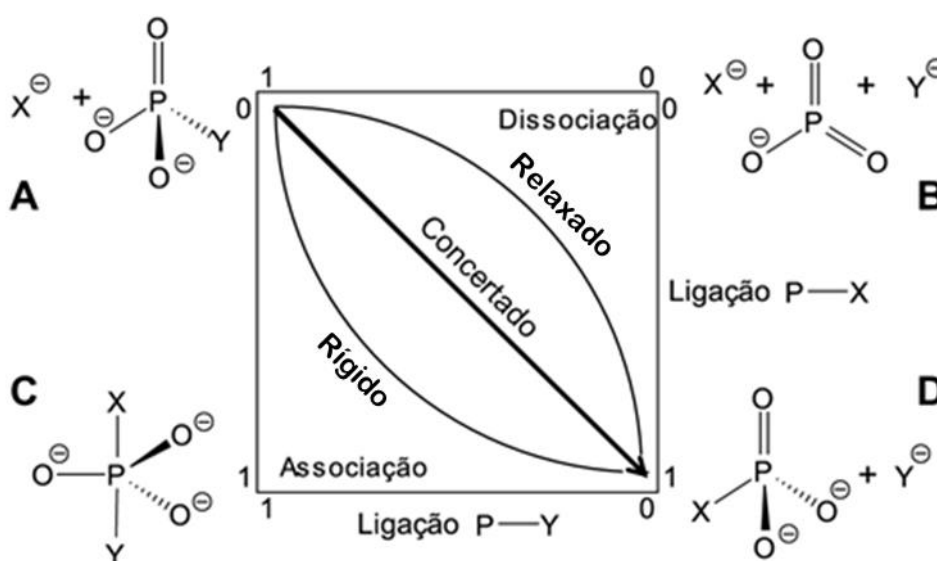


Figura 7 - Diagrama de More O’Farral-Jencks para a reação de ésteres de fosfato. Adaptado de Lassila, Zalatan e Herschlag⁴⁸.

A forma pentacoordenada (Figura 7 - estrutura **C**) às vezes é referenciada como fosforano e a estrutura **B** (Figura 7) como metafosfato. O mecanismo dito dissociativo ocorre em duas etapas, sendo a primeira a formação do metafosfato $A \rightarrow B$ (D_n) e a segunda a ligação ao nucleófilo $B \rightarrow D$ (A_n), portanto um mecanismo $D_n + A_n$. O mecanismo dito associativo ocorre também em duas etapas: com a formação de um composto pentacoordenado (A_n), $A \rightarrow C$, e a posterior quebra da ligação entre o fósforo e o grupo abandonador (D_n), $C \rightarrow D$, portanto um mecanismo $A_n + D_n$. O mecanismo concertado acontece em uma única etapa

(A_nD_n), $A \rightarrow D$. Para o mecanismo concertado (ou sincrônico), a ordem de ligação do fósforo não se altera durante a reação, enquanto para o mecanismo rígido a ordem aumenta e, para o relaxado, essa ordem diminui⁴⁸. O comportamento rígido ou relaxado pode ser entendido como um mecanismo concertado que tende a um mecanismo associativo ou dissociativo respectivamente⁴⁸. A reação na forma rígida ou relaxada é dependente do pKa do grupo abandonador, quanto melhor o grupo de saída, mais relaxado é o processo⁴⁵.

Existe ainda diferenciação entre os mecanismos de hidrólise dos diferentes ésteres, enquanto fosfodiésteres e fosfotriésteres têm mecanismos mais associativos comparativamente monoésteres⁴⁹. Enquanto diânions de monoésteres preferem o caminho dissociativo quando bons grupos abandonadores estão presentes, para os grupos abandonadores ruins o mecanismo é controverso⁵⁰. O diagrama de More O'Ferrall-Jencks é útil para avaliar a distância P–O, no entanto, faz uma avaliação bidimensional do problema em relação aos comprimentos de ligação axiais, enquanto o processo reacional é multidimensional² envolvendo, também, as ligações no plano equatorial e outras variáveis como a solvatação do sistema.

Outras designações para a reação aquosa incluem mecanismos assistidos por substrato - quando há a protonação do substrato pela molécula de água, previamente ao ataque do nucleófilo ao éster de fosfato^{10,45} - e o mecanismo assistido por solvente - em que não há a transferência de próton para o substrato⁴⁵. No caso do pNPP (para-nitrofenil-fosfato, análogo do DNA), uma enzima ou catalisador pode encaminhar a reação por um processo assistido por substrato ou pelo solvente, uma vez que as energias são suficientemente próximas para serem alteradas⁴⁵.

A curtas distâncias e com o aumento da ordem da ligação P–O, o caráter covalente é ressaltado⁴⁹ e, por esse motivo, a falta de próton disponível prejudica o gatilho da hidrólise³. Na catálise enzimática, ao contrário, a protonação dos oxigênios livres pode ter resultado inibitório, pois aumenta, segundo o critério de Pauling, a ordem de ligação P–O⁴⁹, o que exemplifica a diferença dos mecanismos inorgânicos e enzimáticos. Controlando a natureza do substituinte e o grau de protonação dos oxigênios livres, as enzimas controlam o processo catalítico (quebra da ligação P–O ou C–O)⁴⁹. A protonação dos oxigênios das funções éster alonga as ligações C–O e P–O, enquanto a protonação dos demais oxigênios alonga a ligação C–O e encurta as ligações P–O⁴⁹.

O mecanismo dissociativo do mono metil fosfato desprotonado (MMP^{-1}), que gera o metóxido e o correspondente fosforano monoprotonado, pode ser excluído baseado na

quantidade de energia adicional requerida em relação ao caminho associativo⁸. O mecanismo dissociativo é dominado pela transferência de próton que contribui significativamente na energia das barreiras de ativação⁸. A dissociação de diânions em metafosfato e metóxido é observada computacionalmente devido à repulsão gerada pelo excesso de carga, o que se inverte com a inserção do solvente⁸. Num hipotético ataque de uma molécula de água ao metilfosfato diânions, devido à diferença de pKa entre eles, deve, inicialmente, ocorrer uma desprotonação e uma reação subsequente extremamente rápida de ataque nucleofílico da hidróxido formado⁴⁵. Esse processo é incompatível com a velocidade da reação observada experimentalmente, indicando um mecanismo via estado de transição do tipo relaxado em contraste ao mecanismo associativos dos di e triésteres⁴⁵.

Para o monoânion reagindo com água, o caminho associativo é o preferencial, com velocidade 10x maior que o caminho dissociativo⁸. Esse mecanismo pressupõe o ataque da hidroxila ao metafosfato desprotonado ou, sendo a água o nucleófilo, uma etapa prévia de transferência de próton⁸. Considerando-se o caminho associativo, a espécie monoânion hidroxifosforano é esperada em uma quantidade significativa em reações no pH fisiológico, assim como a espécie neutra, seja para fosforanos do tipo O-alkil, seja do tipo OH³. Portanto, para uma reação hipotética no monometil fosfato desprotonado (MMP⁻) tendo a água como nucleófilo, a formação do estado de transição pentacoordenado é esperada - ainda que nesse caso, uma etapa anterior de transferência de próton⁶, essa reação seria equivalente a hidrólise do MMP tendo o hidróxido (OH⁻) como nucleófilo. De fato, experimentos cinéticos não conseguem distinguir os dois⁸. O sistema MMP+OH⁻ não é tão improvável, Szeler *et al.*⁹, por exemplo, trabalhou com um sistema composto por um diésteres de sulfato e OH⁻ como nucleófilo.

Tem sido proposto que existe uma relação evidente entre o grupo abandonador e a constante de velocidade de hidrólise⁵². A dependência energética em relação ao pKa do grupo abandonador é menor para reações em que o ataque nucleofílico é dominante, assim como para aquelas em que a saída do grupo abandonador é a etapa limitante⁶. Bons abandonadores preferem mecanismo dissociativo assistido por solvente do TS⁶. Quando em posições axiais, esses grupos aumentam a energia básica do sistema a 90° dos grupos equatoriais, diminuindo o tempo de vida dos intermediários, ao contrário de quando estão em posições equatoriais³.

Um intermediário do tipo fosforano (com 5 ligantes) é esperado, assim como um TS com configuração próxima a este, na hidrólise de ésteres de fosfato com grupos OR equatoriais³. Isso ocorre devido ao efeito retirador de elétrons desses grupos, maior que o OH

ou O^- que, quando presentes, preferem rotas sem a formação de intermediários, caso dos mono e díesteres³.

Em relação às taxas de reação, os fosfodiésteres têm tempo de meia vida que excedem a vida de um ser humano. A hidrólise espontânea do difenilfosfato a 100°C tem tempo de meia vida de 180 anos, para o DNA em meio aquoso neutro, a reação é tão lenta que não se sabe sua velocidade^{5,8,53-55}, Ferreira⁷ estima que a 25°C, o tempo seja de dezenas de bilhões de anos. Segundo Lad, Williams e Wolfenden⁵², o tempo de meia vida para o ataque do H_2O ao diânion de alquil fosfato é de $1,1 \times 10^{12}$ anos ($k = 2 \times 10^{-20}$ s) a 25°C. A hidrólise do dimetil fosfato à 25°C em meio também neutro, tem o tempo de meia vida estimado em cerca de 140,000 anos⁵⁶.

No entanto, as reações de hidrólise são naturalmente catalisadas por várias enzimas, chamadas fosfoesterases⁵⁷. Fosfomonoesterases são muito mais ativas que fosfodiesterases⁶. Entender melhor o funcionamento enzimático permite a utilização de engenharia reversa para propor hidrolases para agentes nefrotóxicos com grupos abandonadores ruins como o Sarin (F^-) e o VX (Tiol)².

1.4. Catálise

A hidrólise com a saída de alcóxido é muito lenta sem a presença de catalisador⁵⁸. A forma como ocorre o processo de hidrólise catalisado por enzima não é consensual⁶, assim como a hidrólise em meio aquoso⁴⁵. Uma proposição da literatura é que reação catalisada se processe por ataque intramolecular, facilitada pela coordenação dos ésteres aos íons metálicos, permitindo também o ataque de outras moléculas coordenadas ao metal, como peróxidos⁵⁹. Bahia *et al.*⁶⁰ pondera que vários fatores são previstos na literatura como influenciadores na catálise da hidrólise de ésteres de fosfato, tais como: metais de transição, nucleófilos do tipo α (átomo com par não ligante adjacente ao átomo que realiza o ataque nucleofílico), nucleófilos intramoleculares ou um processo enzimático.

1.4.1. Fosfoesterases naturais

Como são parte de espécies biológicas, os seres vivos desenvolveram enzimas capazes de acelerar o processo de hidrólise dos ésteres de fosfato denominadas fosfoesterases. Essas enzimas contêm normalmente dois^{7,61} ou três centros metálicos⁶¹. A atuação dos metais como ativadores do ataque nucleofílico é atribuída à acidez de Lewis^{62,63}. A cooperação ácido de Lewis e catalisador nucleofílico intramolecular gera uma atividade catalítica notável^{59,61,62}. O

metal provê ainda a ativação do grupo abandonador, atua como catalisador ácido de forma intramolecular ou como agente eletrostático⁶¹. Em animais, a combinação é Fe(III)-Fe(II) e, em plantas, é Fe(III)-M(II), podendo ser zinco ou manganês o segundo metal⁶⁴. Por outro lado, fosfatases alcalinas ocorrem de animais unicelulares a humanos e possuem dois metais (Zn e Mg) no sítio ativo⁶⁵. Como parte do processo catalítico, admite-se que a enzima retire o substrato do meio reacional para um ambiente interno, mais hidrofóbico, liberando os produtos para a solução após o processo reacional a fim de se regenerar^{15,65}. Essa cavidade hidrofóbica tem solvatação, pH e estados de transição diferentes daqueles do seio da solução⁶⁶. O modelo reacional é descrito pelo modelo de Michaelis-Menten¹⁵. A Figura 8 mostra as possíveis ativações geradas pelo íon metálico⁶¹.

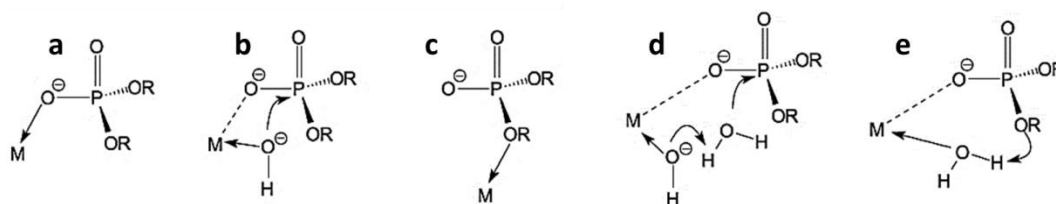
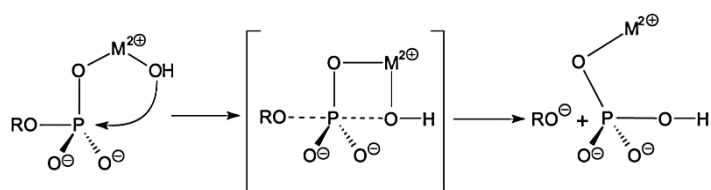


Figura 8 - Ativações geradas pelo íon metálico: a – ácido de Lewis; b – catalisador nucleofílico; c – ativação do grupo abandonador; d – catalisador ácido intramolecular, e; e – agente eletrostático. Adaptado de Williams e colaboradores⁶¹.

A Figura 8 apresenta ativações diretas e indiretas⁶¹: O metal pode estar diretamente envolvido quando atua como ácido de Lewis, estabilizando o oxigênio do éster (a); ou o nucleófilo (b); ou, ainda, estabilizando o grupo abandonador (c) e, de forma indireta, o metal pode atuar como catalisador intramolecular básico quando atua diretamente no nucleófilo (d) ou ácido, quando atua sobre a água (e). Um outro efeito catalítico gerado pelo metal está relacionado à posição do nucleófilo, conforme mostrado no Esquema 1.



Esquema 1 - Proposição de mecanismo de catálise. Adaptado de Domingos⁵.

De acordo com o proposto no Esquema 1, o metal (ácido de Lewis) consegue neutralizar as cargas do fosfato e se coordenar a ele, enquanto mantém ou leva o nucleófilo a uma posição favorável para o ataque ao fósforo¹⁴. Os metais de transição catalisam a reação porque deixam o fosforo mais eletrofílico e posicionam hidroxilas para o ataque, conforme mostrado no Esquema 1⁵. Além disso, os metais envolvem os orbitais d nas ligações gerando geometrias bem definidas e impacto direcional nas ligações⁶².

O pH ótimo da reação de hidrólise pelas PAPs (*Purple Acid Phosphatase*) está entre 4,9 e 6,0, sendo a velocidade pH dependente⁸. A descrição de atividade dos sítios ativos de metaloenzimas tem sido objeto recente de vários estudos experimentais e computacionais. Um exemplo deste tipo de enzima é a KbpAP (Kidney Bean Purple Acid Phosphatase), cujo sítio ativo é representado na Figura 9.

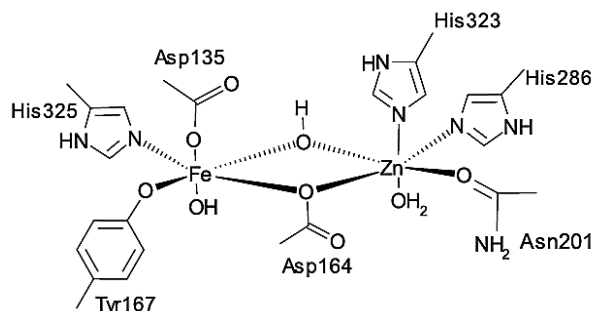


Figura 9 – Representação estrutural do sítio ativo da KbpAP. Adaptado de Ferreira *et al.*⁶⁴.

Para hidrolases bimetálicas como as PAP, a atividade catalítica está associada à coordenação do substrato ao sítio metálico²². Barrozo *et al.*⁶³ pontua que íons metálicos têm papel crucial nas reações e, na ausência de metais, o caminho é normalmente dissociativo relaxado. O mecanismo proposto para a catálise é a ligação do éster com o M^{2+} e posterior ataque do nucleófilo coordenado ao M^{3+} , sendo que o grupo de saída é estabilizado por este último íon⁶⁷. Parte da aceleração pode estar ligada ao fato do fosfato se coordenar aos dois sítios metálicos e o ângulo O–P–O ($117,4^\circ$) ser bem diferente do tetraédrico (109°), se aproximando muito mais da bipirâmide trigonal (120°)⁶¹.

Vários modelos tentam mimetizar os sítios das enzimas, sendo que pelo menos três fatores devem ser levados em consideração: a valência e distância intermetálica, a estrutura e geometria do ligante e a presença de sítios lábeis⁶⁸.

1.4.2. Catalisadores sintéticos

As tentativas de detoxificação de organofosforados começaram com processos físicos, como sonicação e adsorção¹⁴. Íons metálicos e líquidos iônicos, assim como óxidos metálicos também foram utilizados¹⁴. A presença de oxigênio e metais com diferentes números de oxidação na superfície dos catalisadores é tida como o fator causal da aceleração da reação quando óxidos são utilizados para acelerar a taxa de reação¹⁴. Na aceleração da reação via catalisadores heterogêneos, vários suportes aos metais são utilizados, como: polímeros¹⁵, fibras poliméricas dopadas com macromoléculas⁶⁹ ou metais - sendo as fibras funcionalizados

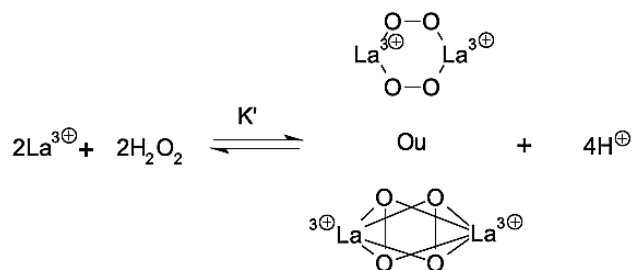
ou não^{14,69} - resinas¹⁵, cristais ou sílica amorfa^{60,69}, redes metalorgânicas (MOFs), bem como grafeno e fulerenos - funcionalizados ou não¹⁴.

A utilização de métodos químicos contempla a hidrólise alcalina e os processos fotoquímicos (exemplo Abdullah *e O'Shea*⁴³ e Lian *et al*⁷⁰), resultando na mineralização dos OPE. Esse desenvolvimento culminou na criação de materiais artificiais (metais ligados à macromoléculas) miméticos às fosfatases e nucleases¹⁴. Moléculas macrocíclicas contendo átomos doadores (S, O e N) podem ser utilizadas com cátions metálicos, gerando catalisadores biologicamente ativos⁷¹. A eficiência destes está intimamente ligada ao raio iônico, número de coordenação e outras características do metal e da macromolécula⁷¹.

E nesse aspecto, os Lantanídeos têm eficiência catalítica ainda maiores⁵. A utilização de metais em solução, no entanto, não é trivial e a utilização de matrizes poliméricas pode ser adequada, pois impede a precipitação dos hidróxidos de Lantanídeos na forma de géis em meio aquoso, possibilitando a utilização desses metais em diferentes situações⁷².

Segundo Domingos⁵, os Lantanídeos aumentaram ainda mais a velocidade da reação, pois têm menor restrição geométrica, maior efeito de carga, maior número de coordenação, geram maior polarização e disponibilizam sítios nucleofílicos e eletrofílicos. O efeito catalítico dos Lantanídeos frente aos ésteres de fosfato pode ser explicado de acordo com a teoria de Pearson sobre ácidos e bases, uma vez que ambos são do tipo “duro”¹⁵. A hidrólise é facilitada devido à estereoquímica de ligação mais livre, orbitais internos blindando os elétrons externos, orbitais d completos, maior raio iônico e maior número de coordenação em relação aos metais de transição correspondentes⁶².

A atuação como catalisador do metal pode ocorrer na proporção metal-éster 1:1 (simples) ou 2:1 (dupla) e, conforme descrito anteriormente, a neutralização de parte das cargas negativas gera o caráter catalítico⁶². Os dados cinéticos obtidos com vários Lantanídeos (La; Pr; Nd e Eu, todos em sua forma III) confirmam o aumento constante de hidrólise do éster de fosfato por água ou peróxido de hidrogênio¹³. Os dados cinéticos apontam para uma cinética de segunda ordem em relação ao Lantanídeo e ao peróxido individualmente¹³. Admite-se, portanto, que o catalisador tenha estruturas dependentes do metal e do nucleófilo (Esquema 2)⁵.



Esquema 2 - Proposição de organização estrutural metal-nucleófilo - Adaptado de Domingos⁵.

A estrutura formada pelos Lantanídeos e o peróxido permite que os metais estejam a uma distância suficientemente próxima para que os dois metais atuem simultaneamente⁵. A estrutura permite ainda ao peróxido atuar como catalisador intramolecular básico ou nucleofílico⁵. Parte do processo de ativação se dá pelo peróxido que mantém os dois metais próximos o suficiente, permitindo a atuação em único sítio, conforme mostrado no Esquema 2¹³. Há efeitos sinérgicos na catálise com Lantanídeos e nucleófilos⁵. A velocidade de decomposição do organofosforado bis(4-nitrofenil)fosfato pelo lantânio aumenta da ordem de 10^4 (pH=7 e 25°C) em relação à velocidade sem o metal⁵. Com a adição de peróxido de hidrogênio, a constante de reação chega a ordem de 10^8 , dada sua atuação como catalizador intramolecular^{5,13}.

1.4.3. Suporte polimérico para metais

A catálise heterogênea tem tido especial destaque atualmente devido as suas vantagens perante outros tipos de catálise. A utilização desse tipo de catalisador facilita a manipulação, separação e reutilização, reduz corrosões e a quantidade de rejeitos, além de eliminar etapas associadas à catálise homogênea⁷³. Os polímeros são de especial interesse como suporte ao metal que realizará a catálise, principalmente no caso dos Lantanídeos. Eles permitem que as reações se processem mesmo em pH muito altos, nos quais o metal precipitaria, reduzindo a eficiência catalítica⁷². Segundo Domingos⁵, a velocidade da reação de hidrólise do bis(4-nitrofenil) fosfato não é alterada de forma sensível para o Eu^{3+} complexado a ligantes amino e polióis, dessa forma, esses grupos são ligantes adequados à ancoragem do metal, mesmo em altos valores de pH. A Figura 10 exemplifica a coordenação entre um íon ferro e uma cadeia polimérica derivada de ácido carboxílico.

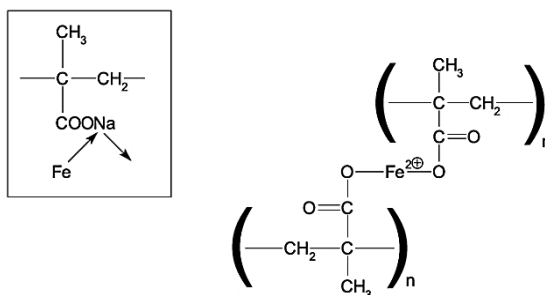


Figura 10 - Ligação do metal com as cadeias poliméricas derivadas de ácido carboxílico - Adaptado de Khenkin *et al.*⁷⁴

Quando são utilizados polímeros derivados de acrilatos, obtém-se géis, nos quais o metal mantém sua esfera de coordenação com a água, mas faz ligações entre cadeias poliméricas⁷⁴, como mostrado na Figura 10. A utilização dos metais juntamente com os polímeros permite a construção de nano catalisadores. O efeito catalítico destes vem de duas propriedades complementares: habilidade de transformar o substrato e orientar o substrato a se ligar em sítios adequados, podendo ser construídos de forma extremamente seletiva⁶⁶.

Derivados de ácido poli(acrílico) (PAA), como o mostrado na Figura 10, são polieletrólitos fracos, sensíveis a variações de pH, que alteram sua conformação e a agregação com a desprotonação⁷⁵. A equação de Henderson-Hasselbalch correlaciona pKa e grau de ionização e pode ser utilizada no entendimento da correlação entre o pH e o comportamento da cadeia polimérica⁷⁵.

Outras propriedades que podem ser avaliadas são o raio de giração e a distância cabeça-cauda como parâmetros de mudança conformacional, pois permitem a comparação direta de cadeias de diferentes tamanhos⁷⁵. O raio de giração reflete a distância dos monômeros ao centro de massa do polímero, enquanto a distância cabeça-cauda reflete apenas a distância entre os monômeros das extremidades⁷⁶. A raiz do raio de giração normalmente aumenta com o aumento do pH⁷⁵, uma vez que a repulsão gerada pela ionização afasta os monômeros esticando a cadeia⁷⁵. A força ácida destes depende da concentração iônica, da concentração do polímero e do tamanho da cadeia⁷⁵. O pH aparente do polímero desprotonado é dado pela equação de Henderson–Hasselbach (Equação 1)⁷⁵:

$$\Delta pK = p = pH - pK_0 - \frac{\alpha}{1 - \alpha} \quad 1$$

onde $pK_0 = pK_A$ do monômero; α é o grau de ionização

Quanto maior a cadeia, mais difícil será a desprotonação e à medida que elas acontecem, outras desprotonações subsequentes são dificultadas, devido ao aumento do potencial eletrostático total^{75,77}. Um problema em polieletrólitos é que cada sítio é único, ainda que sejam formados por monômeros iguais⁷⁷. À medida que a cadeia cresce (até 12

monômeros), a acidez diminui de forma geral para todos os monômeros, no entanto, o pK_a também é função da posição na cadeia polimérica⁷⁷. Os monômeros das extremidades têm pK_a maior em relação aos monômeros de centro da cadeia⁷⁷. O primeiro e o último monômero da cadeia também têm pK_a diferentes, dada a diferença de ligantes entre eles (grupo inicial e grupo terminal)⁷⁷.

Nishide⁷⁸ estudou experimentalmente a complexação de derivados do PMA de ácidos com alguns Lantanídeos (Eu^{3+} , Tb^{3+} e Gd^{3+}) e forneceu os parâmetros termodinâmicos do processo. Enquanto ele observou proporções 3:1 para o monômero, para o polímero esta proporção é de 2:1, ácido-La, sugerindo que há um impedimento estérico pelo tamanho da cadeia e pelo tamanho do Lantanídeo⁷⁸. Essa proporção é encontrada por outros autores em estudos semelhantes aos de Qi *et al.*⁷⁹, mas não há um consenso pelo qual ela se mantém empiricamente, ao contrário da proporção teórica dos sítios metálicos disponíveis.

O grau de ionização do polímero utilizado tem influência direta na complexação com o metal. Uma forma de determinar o grau de ionização é a utilização da técnica de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV). Qi *et al.*⁷⁹ observa que quando está completamente protonado (em pH 1), o PAA isolado tem como característica a absorção da radiação na região de $\sim 1711\text{cm}^{-1}$ ($C=O$), enquanto em pH 6, a absorção nessa região é diminuída e aparece uma nova banda em $\sim 1575\text{cm}^{-1}$ (estiramento assimétrico COO^-)⁷⁹. Nesse pH (6), a precipitação do polímero com Ce^{+3} foi observada e os picos anteriormente citados são ligeiramente deslocados (1700cm^{-1} e 1532cm^{-1} respectivamente)⁷⁹. A banda de 1412cm^{-1} também é atribuída ao complexado Ce^{+3}/COO^- , porém ao estiramento simétrico⁷⁹. A forma como ocorre a complexação metal-polímero ainda não está completamente elucidada, existindo várias possibilidades. Qi *et al.*⁷⁹ sugere três possibilidades de ligações, exemplificadas na Figura 11.

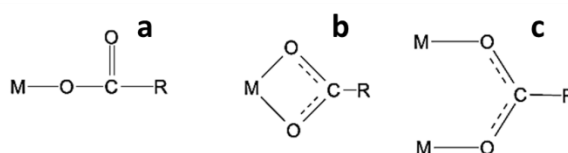


Figura 11 - Forma de complexação a) - Monodentada; b) - Quelatação e c) – Ponte. Adaptado de Qi *et al.*⁷⁹.

O tratamento computacional na concepção e síntese do catalisador organometálico permite não só prever rotas de síntese e sítios de atividade, mas também estimar a sua eficiência catalítica poupando recursos em comparação ao método empírico, evitando a produção de rejeitos indesejados. Além disso, a compreensão à nível eletrônico de vários

processos envolvidos na hidrólise, catalisada ou não, também é necessária, sendo a química computacional, portanto, de grande valia.

1.5. Tratamento computacional do problema

O tempo de vida de intermediários da reação de hidrólise dos ésteres de fosfato em meio aquoso pode ser extremamente curto. Assim, a caracterização cinética de algumas das espécies envolvidas não é trivial experimentalmente e, portanto, a avaliação computacional é crucial no entendimento das reações de hidrólise de ésteres de fosfato⁶. Metodologias de química teórica/computacional são excelentes ferramentas, uma vez que fornecem informações estruturais específicas a nível atômico e eletrônico, sendo possível, inclusive, caracterizar os estados de transição envolvidos nas reações estudadas.

O entendimento da hidrólise de ésteres de fosfato continua controverso, tanto experimentalmente quanto computacionalmente². Parte da controvérsia está associada à complexidade do mecanismo e parte está associada às divergências da literatura². De acordo com Petrović, Szeler e Kamerlin², a falta de consenso nas simulações da reação surge da dependência dos resultados de acordo com as aproximações e níveis de teoria utilizados, o que é corroborado por outros autores como Barrozo *et al.*⁶³ e Duarte⁴⁵. Podem ser objetos de geração de controvérsias entre experimentos: o envolvimento dos orbitais d do fósforo na reação química; a escolha das funções de base (impacta no primeiro item); o tipo de descrição de solvente utilizado (quanto maior a carga, piores os resultados de solvente implícito); e o fato de que nem todas as possibilidades de mecanismos são levadas em consideração². Os mecanismos são dependentes também do nível de esterificação, pH e efeitos ambientais².

Outra colocação de Duarte⁴⁵ é que o caminho de mecanismo depende do grupo abandonador, mas se moléculas de águas explícitas são adicionadas, as energias ficam próximas o suficientes para serem moduladas. Outros fatores ainda aparecem como possíveis reguladores da reação: a desprotonação do nucleófilo e a geração do íon hidróxido⁴⁵. A energia de ativação pode ser subestimada quando o hidróxido é usado como nucleófilo devido a diversas questões, como a solvatação e a descrição via DFT^{9,80}, por exemplo. A melhoria na precisão energética da descrição computacional tende a melhorar o entendimento das reações².

A hidrólise não catalisada de ésteres de fosfato gera fosfato inorgânico e o álcool correspondente⁶. Para os monoésteres diânions, o processo concertado tem sido sugerido por experimentos, enquanto via simulações, os processos dissociativo e associativo são sugeridos

dependendo do pKa do grupo abandonador⁶ (Figura 7). Existe limitação prática para caracterização destas reações e o processo de competição entre mecanismos é não acessível⁶. Porém, pode haver várias interpretações possíveis e algumas fontes de erro são inerentes à técnica pelas considerações necessárias à racionalização, como a exclusão da competição entre a quebra das ligações P–O e C–O, exclusões nem sempre justificadas⁸.

A variação de cargas atômicas durante o processo pode ser importante na avaliação do aumento da velocidade da reação, principalmente no que diz respeito aos processos enzimáticos pela interação com dipolos ou grupos carregados⁸. Na reação da água com o MMP⁻, a carga do átomo de oxigênio do nucleófilo aumenta durante o ataque, enquanto a do fósforo e do próton quase não muda⁸. O excesso de carga negativa é então transferido ao oxigênio do grupo de partida, logo um bom catalisador pode ser aquele que estabilize as cargas negativas do nucleófilo e do grupo de partida⁸.

A solvatação também é um ponto de atenção - uma vez que a maioria dos processos ocorre em meio aquoso, a simulação do solvente torna-se essencial ao processo. Existem basicamente três formas de simular a solvatação: a metodologia implícita na qual o solvente é descrito por um contínuo dielétrico; a explícita na qual cada molécula de solvente é inserida no sistema e o Potencial Efetivo de Fragmento (EFP) para o qual o tratamento do solvente é misto do ponto de vista metodológico.

O número de moléculas inseridas para solvatação explícita na avaliação das reações de hidrólise dos ésteres de fosfato tem um limite prático, uma vez que a partir de determinado ponto a adição implica apenas em um aumento do custo computacional⁹. Portanto, o balanceamento entre o custo de descrição computacional e a qualidade do resultado é uma questão crítica.

Com a utilização de PCM, Ferreira *et al.*⁷ observou pouca alteração na estrutura e nas barreiras energéticas das reações comparativamente à reação em fase gás, porém reporta que a presença de uma única molécula de água representada explicitamente pode alterar completamente o resultado⁷. Como a solvatação com a descrição de um número grande de moléculas de água é custosa, uma solução proposta por Duarte *et al.*⁴⁵ é a simulação com algumas moléculas explícitas e a utilização de contínuo dielétrico juntos. Ainda segundo Duarte *et al.*⁴⁵, 8 moléculas explícitas são suficientes para minimizar problemas com as ligações de hidrogênio e, ainda sim, gerar resultados confiáveis. A micro solvatação gera resultados similares à solvatação explícita completa⁴⁵.

Florián e Warshel⁴ usaram MP2/6-31+G** e Hartree-Fock (HF)/6-31G* com PCM e Dipolo de Langevin para simular o efeito solvente que contribui para o processo de hidrólise

do MMP, na forma desprotonada e neutra, e do TMP. O mecanismo via ataque da hidroxila ao éster neutro não pode ser excluído de forma conclusiva, ainda que o mecanismo com a transferência de um próton da água e posterior ataque da hidroxila formada também seja factível⁴. Essa transferência de próton, bem como o posicionamento deste, também é foco de discussão.

Em relação à cadeia polimérica que servirá de suporte ao metal, durante as simulações, em baixa desprotonação, a ligação de hidrogênio e as interações de van der Waals não são negligenciáveis e, quando muito desprotonado, aparecem problemas por interação eletrostática⁷⁵. Em pH intermediário (4-8,5) e em grau de ionização $1 \leq \alpha \leq 0,8$, há um bom ajuste entre resultados experimental/teórico⁷⁵. Para os ácidos poli(metacrílicos) (PMAs), a partir de 7 monômeros o pKa se aproxima de 7⁷⁷. Experimentalmente, o pKa é de 7,3, e o teórico tende a ser de 7,5⁷⁷.

Outro ponto de observação é a complexidade da descrição do sistema metal-ligante devido à quantidade de elétrons do sistema. A análise estrutural dos polímeros, sua interação com os íons Lantanídeos e as reações catalisadas por esse sistema podem ser avaliadas, auxiliando na elaboração de um cenário químico mais completo⁸¹. O tratamento computacional de complexos contendo Lantanídeos é possível por meio da utilização de potenciais efetivos de caroço que restringem o número de elétrons contemplados no cálculo³⁷. É preciso, entretanto, avaliar se esta aproximação será válida para descrever a quebra e a formação de ligações químicas nas reações, muitas delas suscetíveis às superfícies de energia potencial rasas⁸. Duas questões complicadoras ainda devem ser levadas em consideração: o teste dos pseudopotenciais disponíveis para o tratamento de Lantanídeos³⁷ e o custo computacional para a análise.

Metodologias de química computacional que combinam as vantagens da mecânica quântica e da mecânica molecular são denominadas de métodos híbridos MQ/MM ou, na nomenclatura mais comum, de QM/MM (do inglês *Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*). Estes métodos têm como característica o tratamento diferenciado do sistema de interesse, dividindo-o em regiões que serão avaliadas pela mecânica quântica (métodos semiempíricos ou *ab initio*) e outras regiões avaliadas pela mecânica molecular. Desta maneira, as metodologias híbridas (QM/MM) podem contemplar as espécies químicas envolvidas nas reações, incluindo os estados de transição, com relativa facilidade computacional. Sendo uma ferramenta essencial para o entendimento de mecanismos de reações envolvendo enzimas, ela permite o tratamento de sistemas químicos complexos e com

custo computacional razoável^{82,83}. Outro ponto importante que emerge da discussão desse tipo de sistema é o envolvimento dos orbitais d do fosforo na formação das ligações.

1.6. Simulações de hidrólise envolvendo ésteres de fosfato

Duarte⁴⁵ pontua que a hidrólise do MMP pela água resulta no álcool correspondente e que a protonação do grupo fosforila e desprotonação do nucleófilo precedem o ataque⁴⁵. Essa protonação impede a geração de um TS metafosfato de alta energia que tem a sua solvatação prejudicada, desfavorecendo a reação via fosforano que não é estável o suficiente para existir como intermediário⁴⁵. Trabalhando com trifosfatos, Barrozo *et al.*⁶³ não evidenciou a formação de metafosfato como estado de transição nas reações estudadas computacionalmente, apenas intermediários relativos ao processo concertado, com a formação do fosforil em linha, similar ao proposto aqui. Segundo Herschlag e Jencks⁸⁴, o metafosfato só é estável como intermediário em situações muito peculiares de simulação, como a estabilização por moléculas de água; presença de enxofre ou nitrogênio na molécula no lugar do oxigênio gerando estabilização adicional pela polarização ou formação de duplas ligações ou em solventes muito menos nucleofílico que a água.

Chagas *et al.*²², trabalhando com enzimas, argumenta que uma orientação em linha entre o nucleófilo e o grupo abandonador tem energia de ativação menor e favorece a obtenção da estrutura de bipirâmide trigonal do intermediário. Para os intermediários pentacoordenados, considerar o nucleófilo e o grupo de saída orientados axialmente é mais factível, pois as ligações tendem a ser 0,1Å maiores em relação às ligações equatoriais, independentemente da carga do sistema⁸. Um composto pentacoordenado com estado de ionização mais factível é obtido quando há a protonação do oxigênio fosforil segundo Duarte *et al.*⁴⁵.

As reações com de monoésteres diânions são muito dependentes do PKa do grupo abandonador⁸⁵. Segundo Herschlag e Jencks⁸⁴, a reação é pouco dependente do pKa da base que realiza o ataque, indicando pouco caráter de formação de ligação e muita característica de quebra de ligação no estado transição. Duarte e colaboradores⁴⁵ ainda defendem que a protonação do grupo abandonador impacta os intermediários e o mecanismo da reação. A protonação do grupo abandonador ocorre posteriormente a uma rotação do grupo O–H equatorial, facilitando a saída do grupo⁴⁵. Além da orientação, a carga é um fator que afeta muito a análise da reação, quanto maior a carga (desprotonação), maior as distâncias e o caráter iônico, de forma que as ligações mais covalentes e curtas dizem respeito à molécula

neutra⁸. Dessa forma, a reação da espécie protonada é, portanto, essencial ao entendimento da reação, ainda que como intermediários.

No entanto, a reação de hidrólise é essencialmente um processo de quebra e formação das ligações P–O. Ruben *et al.*¹¹ indica que há mudança da distância e mudanças nas características da ligação P–O em função da carga, conformação e do ambiente no entorno dos ésteres de fosfato¹¹. Segundo a revisão de literatura do mesmo autor¹¹, o enfraquecimento desta ligação tem sido relacionado à repulsão eletrostática, efeitos de transferência de carga e, ainda, as transferências de carga proposta por Gorenstein e colaboradores, na qual o enfraquecimento da ligação é fruto da presença de pares antiperiplanares (APP) de elétrons não ligantes¹¹. O enfraquecimento da ligação C–O por outro lado, está atrelado a substituintes muito eletronegativos (baixo pKa) - que retiram a densidade eletrônica da ligação σ C–O, resultando em ligações mais polares e longas - esse entendimento pode ser estendido ao éster de fosfato como fator de enfraquecimento adicional às ligações P–O na mesma situação¹¹. Os efeitos de alongamento e encurtamento da ligação P–O ou C–O são consistentes com a característica de dureza do oxigênio, assim, o alongamento da ligação compensa a protonação, por exemplo⁴⁹. O enfraquecimento da ligação P–O, que pode ser obtido através de um efeito APP, resulta em uma hidrólise mais exotérmica, pois diminui a energia do passo endotérmico de quebra da ligação¹¹. No entanto, um efeito anomérico (APP) específico reduz a energia do sistema como um todo, o que dificulta um estabelecimento de relação direta entre esse efeito anomérico específico e a termodinâmica do processo¹¹. O efeito α é o mesmo que o efeito APP ou anomérico⁵. O efeito APP reforça a ligação entre o fosforo e o oxigênio que carrega o par não ligante, enquanto enfraquece e diminui a superposição da ligação P–O axial, ele é diminuído com o afastamento do oxigênio que contém o par não ligante⁴⁷. Uma representação esquemática do efeito APP é mostrada na Figura 12.

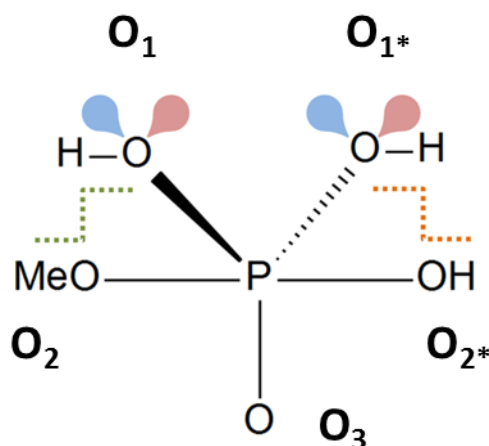


Figura 12 – Exemplo do efeito antiperiplanar em um fosforano. Adaptação^{47,86-89}.

Do ponto de vista do APP, Gorenstein *et al.*^{47,86-89} propõe que, considerando-se O_1 como um oxigênio equatorial e O_2 um oxigênio axial no sistema pentacoordenado, a presença de pares de elétrons não ligantes no O_1 antiperiplanar (APP) a $P-O_2$ enfraquece esta última, enquanto reforça O_1-P ⁴⁷. Esse efeito é muitas vezes classificado como efeito anomérico na literatura. A estabilidade da ligação O_1-P aumenta, uma vez que os orbitais σ^* podem interagir com os elétrons do par não ligante^{47,87,90,91}, atribuindo caráter de dupla ligação⁴⁷. A estabilização não ocorre se o átomo que contém o par antiperiplanar, por exemplo, um oxigênio, for substituído por um átomo de carbono^{47,90} e esse efeito aumenta caso ele seja um átomo mais eletronegativo, como o flúor⁸⁶. A posição dos ligantes interfere, portanto, no ataque nucleofílico e na saída do grupo abandonador, sendo a rotação do oxigênio equatorial portanto, essencial para a reação, pois facilita o ataque⁴⁷. Sem a rotação, a posição antiperiplanar ideal ao grupo de saída não seria satisfeita, portanto não é factível um mecanismo puro de substituição nucleofílica bimolecular⁴⁷. O reposicionamento das ligações, no entanto, só é possível em um mecanismo de duas etapas se o intermediário tiver tempo de vida maior que o necessário à rotação da ligação que interfere no ataque ou na saída do grupo abandonador⁴⁷.

Duarte *et al.*⁶ pontua que, provavelmente, a rotação do $P-OH$ nas reações avaliadas em seu trabalho sejam lentas demais para ter impacto nas reações estudadas, em contraste com outros autores. O efeito α (aumento da nucleofilicidade pela presença de um átomo alfa com par não ligante) pode ser entendido como uma mistura de orbitais de pares não ligantes que resulta em um aumento da energia do HOMO e uma diminuição do LUMO⁹¹. A ordem de estabilização pela superposição de orbitais é teoricamente $(n, \sigma^*) > (\sigma_{O-H}, \sigma^*)$ e $(n, \sigma^*) > (\sigma_{C-H}, \sigma^*) > (\sigma_{C-C}, \sigma^*)$, o que implica em uma melhor doação em relação à σ_{O-C} e σ_{C-} ,

respectivamente⁹¹. Interações estéricas 1,3 podem ser responsáveis por aumentos de energia do sistema⁹¹. A interação do tipo $\sigma(\text{O-P}) \rightarrow \sigma^*(\text{O-C})$ é da ordem de 1/5 daquelas $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{O-P})$ ¹¹.

O efeito anomérico pode ser definido como a dependência conformacional da superposição da população eletrônica do par de elétrons não ligantes de um átomo na ligação antiligante adjacente a este átomo⁸⁷. Ruben *et al.*¹¹ relaciona o efeito anomérico variando linearmente com a distância de ligação P-O e com a energia livre da hidrólise. Esse autor¹¹ indica também o enfraquecimento da ligação, favorecendo $\Delta G < 0$, concluindo que esse efeito tem mais impacto na energia livre da reação de hidrólise - quanto maior é o efeito anomérico, maior é o valor experimental da energia livre da reação de hidrólise. Ainda segundo este¹¹, o efeito de troca de substituinte impacta 4 vezes menos do que efeito anomérico e que o aumento da ligação P-O é comparável com o aumento do caráter iônico das ligações¹¹. A diferença de polaridade aumenta, as energias dos orbitais $\sigma^*(\text{O-P})$ diminuem, a ligação P-O alonga reduzindo, também, a diferença energética entre $n(\text{O})$ e $\sigma^*(\text{O-P})$ ¹¹.

Em oxifosforanos, é reportado que a antiperiplanaridade surge, principalmente, da interação dos pares de elétrons não ligantes dos oxigênios equatoriais com as ligações axiais (através do orbital $\sigma^*\text{P-O}$), no entanto, a origem certa do efeito (mistura de orbitais ou outros fatores) ainda é desconhecida⁹², apesar de haver dependência da disposição atômica. A posição do hidrogênio ácido na hidrólise da molécula de H_2PO_4^- impacta na quantidade de efeito APP $n \Rightarrow \sigma^*$ e, portanto, nas distâncias de ligação, além disso, esse efeito diminui com o aumento da distância da ligação P-O impactada⁴⁷. O efeito tende a fortalecer, por conseguinte, as ligações equatoriais em detrimento das axiais⁴⁷. Mesmo considerando-se os sistemas solvatados, há algumas posições que favorecem a superposição dos orbitais ($n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{O-H})$) das espécies envolvidas (soluto-solvente) e, conseqüentemente, a transferência de cargas⁹³.

Gorenstein, Luxon e Findlay⁴⁷, trabalhando com o ataque de OH^- ao DMP^- , pontuaram que: o efeito de estabilização do par não ligante com os orbitais σ^* antiperiplanares é mais pronunciado nos estados de transição e é inversamente dependente da distância do grupo abandonador metoxi⁴⁷. A influência dos pares antiperiplanares é diferente entre os axiais e os basais, sendo que os basais fornecem maior estabilização⁸⁷. Esse tipo de mecanismo é importante biologicamente, a RNase A, uma enzima que catalisa a quebra de ligações em diésteres de fosfato, opera por um mecanismo que depende da configuração antiperiplanar e a

ativação torcional é capaz de definir as ligações que serão rompidas durante a reação de hidrólise⁸⁶. A ativação torcional é, portanto, um potencial mecanismo de catálise enzimática⁹⁴.

Apesar da interação par não-ligante/ σ^* ser um fator de estabilização, alguns problemas como erros de superposição da população e dependência do resultado em função da análise de estrutura eletrônica são inerentes ao problema¹². O caráter iônico da ligação tem dependência conformacional e quanto menor o caráter iônico, mais estável a molécula¹². Ruben *et al.*¹¹ afirma que a covalência tem força superior à ligação iônica, porém o aumento do caráter iônico acaba levando, de forma geral, a um encurtamento das ligações devido aos fatores eletrostáticos. Outro agravante é que a interpretação da posição antiperiplanar é complicada, visto que sempre haverá par de elétrons não ligantes do oxigênio nessa posição em relação a alguma ligação⁸⁶. Summerton, Evanseck e Chapman⁹⁴, trabalhando com fosfoanidridos, pontuam que, do ponto de vista do estado de transição, a hiperconjugação pode diminuir a energia do estado de transição enquanto desestabiliza a ligação P–O.

A protonação ou coordenação dos oxigênios a um metal também contribui para a redução do efeito anomérico¹¹. A interação do par não ligante do oxigênio com o solvente pode diminuir a disponibilidade para a hiperconjugação⁹⁴. Em relação a formação das ligações de hidrogênio, os oxigênios do fosfato podem ser aceitadores de um próton, de dois prótons ou, ainda, ser o doador do próton que realiza a ligação de hidrogênio, o que confere uma versatilidade muito grande de condições a estes - diferentemente, dos oxigênios do metafosfato (PO_3^-) para o qual as interações com a água são praticamente iguais⁹³. Quando um oxigênio está envolvido em mais de uma interação do mesmo tipo, a interação fica prejudicada, em contrapartida, como a molécula de água é, ao mesmo tempo, doadora e receptora de próton, as interações parecem ser potencializadas⁹³. A dependência da orientação dos pares não ligantes, a conformação e a intensidade das interações devem ter papel crucial do ponto de vista enzimático⁹³. A uma distância de 3,4 Å da água o efeito é desprezível na interação APP⁹⁴.

Para a descrição mais adequada das reações em solução, a utilização de efeito solvente é essencial⁸, o qual, por sua vez, é crucial na avaliação conformacional do DMP conforme pontuado por Alber, Folker e Carloni¹². Diferenças entre a reação em fase gás e solvatada da ordem de 2 kcal/mol na transferência de próton são esperados e não mudam o perfil energético da reação significativamente, podendo ser negligenciadas⁸. Essas diferenças estão associadas, principalmente, aos efeitos de solvatação e de correlação eletrônica envolvendo a protonação e desprotonação do fosfato, compensando seus efeitos na posição e altura da barreira energética⁸. As diferenças de energia da reação se devem, em parte, ao fato de a

energia de solvatação ser diferente nas várias etapas, o somatório da energia de solvatação das espécies sem interação é maior do que a dos estados de transição e intermediários⁸. A ligação P–O é tão afetada por efeitos intermoleculares quanto por efeitos estereoeletrônicos intramoleculares¹².

Esse problema pode ter sua base na QM, que provavelmente subestima a solvatação de espécies carregadas⁴⁵. A subestimação da solvatação é um problema já conhecido, no caso do metanol há uma solvatação menos eficiente que implica em um erro de ~2,2 kcal/mol⁴⁵. Para ânions, como o hidróxido, o problema de solvatação geralmente diminui as barreiras energéticas envolvidas na reação e, no caso do metóxido, torna a sua partida desfavorável⁴⁵. Incluir ligações de hidrogênio explicitamente afetam o mecanismo e o estado de transição, uma vez que atingem diretamente a energia do sistema⁴⁵. Uma questão adicional proposta por David *et al.*⁹⁵ é que solventes altamente polares estabilizam os orbitais com elétrons não ligantes, aumentando a diferença energética entre os orbitais n e σ^* e, portanto, diminuindo a interferência dos efeitos advindos dessa interação. Para Summerton, Evanseck e Chapman⁹⁴, a água de solvatação aumenta as distâncias P–O e, controlando a coordenação, as enzimas podem modular a estabilidade do fosfoanidrido por efeitos estéreo eletrônicos.

A combinação de solvente explícito e implícito é um tratamento apropriado para a obtenção da energia potencial⁴⁵. As múltiplas ligações de hidrogênio do par não ligante do oxigênio parecem ser independentes da orientação do orbital σ^* , além disso, parecem ter efeito aditivo⁹⁴. A deslocalização eletrônica (hiperconjugação) surge, no caso dos fosfatos, da interação que se dá entre $n(O) \rightarrow \sigma^*(O-H)$ ⁹³. A magnitude da interação está atrelada à força da ligação de hidrogênio e ao encurtamento da distância entre os átomos que a formam⁹³. Efeitos eletrostáticos de longo alcance tendem a ser diminuídos pela polarização do solvente e efeitos hidrofóbicos acabam por aproximar as cadeias carbônicas⁴⁵. O efeito de solvatação é diferente em diferentes conformeros e é menos pronunciado em compostos iônicos do que em compostos neutros⁴⁵. O impacto da solvatação na hidrólise dá-se, também, por efeitos no nucleófilo e no grupo abandonador. Pelo menos uma das diversas moléculas de água ou hidróxido deve ser dessolvatada para que o ataque nucleofílico seja possível⁸⁴. Em contraponto, as aminas, hidróxidos e alcóxidos não necessitam de completa dessolvatação, ela pode acontecer de forma parcial⁸⁴.

Segundo Barrozo *et al.*⁶³, as interpretações contraditórias da hidrólise dependem da precisão dos métodos usados e de como a simulação é realizada, mesma ponderação realizada por Petrovic, Szeler e Kamerlin². Quanto ao efeito do par de elétrons APP do oxigênio, a dificuldade de relacionar o efeito anomérico com a energia se deve em parte às dificuldades

de se criar sistemas livres de interferência estérica, ambiental e outros¹¹. Além disso, quando solvatado explicitamente, a orientação do solvente é altamente dependente do dipolo do soluto quando este é um íon molecular pequeno⁹⁶ - é o caso dos ésteres desprotonados de cadeia carbônica curta como o MMP. A inclusão de efeitos de dispersão e solvatação na avaliação da reação enzimática é importante independentemente da metodologia utilizada²².

1.7. Utilização de orbitais d do fósforo na descrição molecular

Considerando as características do processo reacional associativo/concertado da hidrólise dos ésteres de fosfato, o processo inicia-se e finda-se com uma molécula tetracoordenada, mas há a formação de intermediários ou estados de transição pentacoordenados. Segundo Collin⁹⁷, Pauling foi provavelmente o primeiro a propor o envolvimento de orbitais d em tetraedros de íons do tipo MO_4^- , através das ligações π do átomo central.

De forma análoga, modelos com contribuição de orbitais d para espécies pentacoordenadas surgiram em substituição ao modelo de Lewis para átomos com valência superior a 4 no caso de Si, P, S e Cl, pela promoção de elétrons ao orbital d de maior energia baseados do modelo de Repulsão Eletrônica entre os Pares de Elétrons na Camada de Valência (RPECV)^{98,99}. A promoção a orbitais d é energeticamente desfavorável, uma vez que esses orbitais nos metais são altamente difusos e blindados pelos orbitais s e p⁹⁸. Em contrapartida, a predição para moléculas do tipo AB_5 via RPECV é a forma de bipirâmide trigonal (TBP)⁹⁸, ainda que ela não se refira ao modelo de hibridização^{98,99}. É reportado na literatura que em espécies de óxidos de fosfina pentacoordenados, muito similares a ésteres de fosfato, a preferência de configuração é a TBP com os grupos axiais seguindo a sequência $\text{OR(H)} > \text{Alquil} > \text{O}^-$ ¹⁰⁰. A utilização de orbitais d permite aumentar a densidade eletrônica nas regiões das ligações, o que muda significativamente a descrição molecular¹⁰¹.

Nos estudos iniciais sobre o tema, era dito que em fosfatos e polifosfatos as ligações π 2p-3d eram um fator crucial nas reações de hidrólise, catalisada ou não⁹⁷. Alguns estudos incluíam, explicitamente, dois orbitais d, uma vez que a omissão dos outros três orbitais levavam a resultados similares⁹⁷. O envolvimento dos orbitais $d_{x^2-y^2}$ e d_{z^2} nas ligações π foi proposto em 1961, baseado na superposição de funções de bases com expoentes estimados¹⁰². A superposição da população π da ligação P-O é maior na região equatorial, sendo as contribuições de orbitais d da ordem de 77-85% para ligações π , e para as ligações σ P-O de

24-31%¹⁰³. A superposição de população na ligação π O2p–P3d é maior (3x) que na ligação π O2p–P3p¹⁰¹.

Em relação aos elementos do segundo período, a população dos orbitais d é muito maior devido aos efeitos de penetração e do aumento de carga dos óxidos correspondentes¹⁰². Boyd e Hoffmann¹⁰⁴ também encontraram, em seu trabalho, diferenças em propriedades estruturais quando os orbitais d eram incluídos para descrever moléculas planas contendo fósforo. Formas não usuais de compostos trigonais planos de P, As e Sb, com estado monovalente, presumem necessariamente interações do tipo $d\pi-p\pi$ ¹⁰⁵. No TMP (trimetil fosfato), uma pequena quantidade de orbital d do fósforo parece estar envolvida na ligação P–O não ligante¹⁰⁶.

Nos últimos 30 anos, evidências contra os modelos de hibridização sp^3d e sp^3d^2 se tornaram substanciais⁹⁹, especialmente dadas as diferenças encontradas entre os tamanhos e propriedades das ligações axiais e equatoriais⁹⁸, contrariando o próprio modelo de hibridização. Dois outros modelos foram propostos em substituição à participação dos orbitais P-d: estruturas de ressonância (por deslocalização e questões iônicas) e ao esquema de ligação de três centros-quatro elétrons (3c-4e)^{98,99,107}. Esse último modelo é também chamado de “orbital-deficiente” pela ausência de orbitais d, admitindo que os quatro orbitais da segunda camada do fósforo são suficientes para a descrição do estado TBP pentacoordenado^{108,109}. Nesse esquema, o átomo central tem carga +1 e os ligantes -0,5^{99,107}, dessa forma, as diferenças de distância emergem de diferentes tipos de ligações envolvidos⁹⁸. Enquanto as ligações equatoriais são formadas por orbitais com hibridização sp^2 a região axial está envolvida efetivamente no esquema (3c-4e)^{98,108,109}, evitando-se a promoção eletrônica desfavorável dos elétrons ao orbital d⁹⁸.

Do esquema 3c-4e resultam 3 orbitais, um orbital ligante ocupado envolvendo os três centros, um orbital antiligante ocupado com volume, principalmente, sobre os extremos do eixo axial (ligantes) e um último orbital antiligante desocupado^{98,109}. As ligações equatoriais apresentam diferenças de eletronegatividade maiores em relação ao fósforo comparadas às ligações axiais no PH_5 ¹⁰⁹, por esse motivo, ligantes mais eletronegativos preferem posições axiais^{108,109} que possuem ligações mais longas, sugerindo que são mais lábeis¹⁰⁹, assim como no PCl_5 ⁹⁸. Para a molécula de PH_3F_2 , os átomos de flúor (mais eletronegativos) ocupam posições axiais, e têm população eletrônica compatível com o modelo 3c-4e¹⁰⁷. No caso do PF_5 , a carga no fósforo é especialmente alta, aproximadamente 1,5x a do PH_3F_2 , indiretamente estabilizado pelo aumento do caráter iônico da ligação no eixo axial¹⁰⁷. Essas ponderações se refletem, também, no caráter π das ligações. Os sítios axiais são ocupados por π -aceptores,

enquanto as posições equatoriais preferencialmente contém π -doadores¹¹⁰. A posição π -doadora equatorial é preferida devido a um efeito anomérico menos intenso¹⁰⁰. Para o PF_5 , ligantes na posição axial possuem ligações mais fracas, usualmente têm cargas mais negativas, com a participação não significativa de orbitais d nas ligações¹¹¹.

Transpondo essa questão envolvendo moléculas com fósforo como átomo central para o problema dos ésteres de fosfato, as energias dos termo d dos orbitais (em sp^3d e sp^3d^2) não são significativas e as combinações com os orbitais do O duvidosas¹⁰². Petrovic, Szeler e Kamerlin² indicam que o envolvimento ou não dos orbitais d na simulação das reações dos ésteres de fosfato é uma possível fonte de controvérsia. As contribuições d (quando presentes) encontradas no PCl_5 , são menores que a metade da contribuição necessária para a hibridização sp^3d ⁹⁸. A inclusão de orbitais d somente corrige alguns problemas do conjunto de funções de base e tem importância reduzida para o PH_5 ¹¹². Apesar de possuir papel minoritário, os orbitais d são essenciais à correta descrição energética e estrutural das ligações de moléculas do tipo AX_3Y e AX_4 , polarizando os orbitais de valência e aumentando a capacidade aceptora do átomo central⁹⁹. Se presentes, esses orbitais podem interagir com os orbitais $\text{O}_{\text{p}\pi}$ através de retro doação do tipo $\text{Pd}_{\pi} \Rightarrow \text{O}_{\text{p}\pi}$ ¹⁰⁰. Entretanto, as ordens de ligação maiores que 1 encontradas para P–O no MMP sugerem retro doação do $\text{O}2\text{p}_{\pi}$ para o σ^* , e não dos orbitais 3d do fósforo¹⁰⁶.

Rauk, Allen e Mislow¹¹² ponderam que a presença ou ausência de orbitais d não impacta a geometria dos HOMO. Contribuições de orbitais d para o PH_3F_2 não são negligenciáveis (assim como sua população), porém, a energia de estabilização gerada por sua presença não torna os orbitais d essenciais à descrição de uma espécie estável¹⁰⁷. Apenas uma pequena contribuição de orbitais d nos orbitais moleculares foi reportada para moléculas do tipo bipirâmide trigonal (TBP) para átomos do segundo período como centro molecular¹¹¹. De forma geral, a participação de orbitais d é normalmente superestimada¹⁰⁰ e tratada como explicação geral para o mecanismo ocorrendo no eixo axial. Na tradução livre das palavras de Hoffman, Howell e Muetterties¹¹⁰ “frequentemente os orbitais 3d são invocados como algum tipo de “*deus ex machina*” teórico ao qual são imputados fatos de outra maneira inexplicáveis”. Há ainda que se pontuar que muito da literatura encontrada possui mais de 30 anos, portanto uma leitura mais atual do tema, principalmente levando em consideração a evolução da área, se faz necessária.

Em resumo, a falta de funções de base de polarização do tipo d, leva aos erros na descrição dos comprimentos de ligação¹¹³, porém, ainda que componentes da ligação d- $\text{p}\pi$ estejam presentes nas espécies pentacoordenadas de fósforo, com efeitos nas ordens de

ligação, os orbitais 3d são dependentes dos substituintes e têm importância reduzida, frente a outras questões como a doação eletrônica, por exemplo¹¹⁰. Portanto, a participação dos orbitais d nas ligações não é obrigatória para a descrição das ligações dessas moléculas^{108,109}, mas pequenas contribuições de ligações π O2p–P3d, provavelmente, estão presentes em todas as ligações, assim como algum caráter de ligação π O2p–P3p¹⁰⁹.

Devido aos questionamentos que surgiram durante o processo de qualificação da tese, bem como de outros que apareceram no decorrer do processo de análise dos resultados, o objetivo geral foi levemente alterado em relação à obtenção do potencial catalisador e expandido no sentido da avaliação estrutural e eletrônica das espécies envolvidas na reação de hidrólise.

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

2. Objetivo Geral:

Utilizar métodos de química computacional para avaliar a estrutura e as propriedades eletrônicas dos ésteres de fosfato durante o processo reacional de hidrólise e avaliar, também, a estabilidade termodinâmica da complexação de polímeros com Lantanídeos - estrutura com potencial catalítico frente à reação de hidrólise de ésteres de fosfato.

2.1. Objetivos Específicos:

- i. Descrição estrutural e eletrônica dos ésteres de fosfato com diferentes quantidades (1-3) e tamanhos de grupos (1-3 carbonos de cadeia linear), considerando, ainda, as desprotonações ácidas possíveis em cada caso.
- ii. Modelagem molecular da reação de hidrólise do éster de fosfato mais simples, focando nas alterações estruturais e eletrônicas das espécies durante o processo reacional.
- iii. Definir uma metodologia suficientemente robusta e adequada para o tratamento computacional das espécies organolantanídicas formadas pela coordenação Ln-monômeros e Ln-oligômeros.

CAPÍTULO 3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS E METODOLOGIA DE EXECUÇÃO

Esse capítulo não pretende discutir exaustivamente a fundamentação teórica, principalmente no que diz respeito às formulações e deduções matemáticas, sendo apresentadas apenas as informações relevantes à discussão. Discussões mais aprofundadas podem ser encontradas nas referências.

3.1. Fundamentos teóricos

A química computacional investiga propriedades de interesse de uma determinada molécula ou conjunto delas utilizando modelagens matemáticas, normalmente implementadas em códigos computacionais^{114,115}. Esses *algoritmos* permitem, além da simulação do problema de interesse, a variação de parâmetros do sistema, como pressão e temperatura, obtendo-se comportamentos em diferentes condições, inclusive naquelas em que a aquisição de dados experimentais seria um empecilho ou, até mesmo, uma impossibilidade^{114,115} - a exemplos de sistemas em temperaturas ou pressões elevadíssimas.

Parte da química computacional tem como principal alicerce, mas não único, a química quântica e, portanto, fundamenta-se na resolução da equação de Schrödinger^{114,116}. A resolução desta equação é normalmente morosa, sendo sua complexidade dependente do número de elétrons e núcleos que compõem o sistema de interesse^{114,116}. Na maioria dos casos, não é possível a solução analítica da equação (restrita a sistemas hidrogenoides) e são aplicadas simplificações ou aproximações matemáticas descritos em métodos numéricos, de forma que o resultado obtido é uma aproximação do resultado real^{114,116}. O custo computacional do processo está associado à exatidão da técnica e ao tamanho do sistema molecular¹¹⁴. Deve-se, à vista disso, planejar as simulações de forma a fornecer resultados relevantes e confiáveis em tempo exequível¹¹⁴.

A energia é normalmente utilizada para a descrição do sistema, podendo ser obtida por meio de diversos métodos. Considerando os métodos baseados em mecânica quântica, temos os *ab initio* (do início em latim) que partem da resolução da equação de Schrödinger; os modelos semiempíricos, os quais têm parte de sua parametrização advinda de resultados experimentais e da teoria de funcional de densidade (DFT)¹¹⁷.

Em sistemas em que não há a transferência de elétrons entre duas espécies e/ou quebra e formação das ligações químicas, uma simplificação possível é a utilização de mecânica clássica na descrição do sistema ao invés da mecânica quântica. A parametrização prévia, embasada em resultados experimentais ou não de moléculas mais simples, é necessária a fim

de se descrever o comportamento atômico¹¹⁸. Ao conjunto desses parâmetros é dado o nome de campo de força (*Force Field* - *FF*).

3.2. Aproximação adiabática de Born-Oppenheimer

A equação de Schrödinger que representa as propriedades dos sistemas atômicos é apresentada na equação 2^{114,117}:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad 2$$

Em que: $\hat{H}$ é o operador hamiltoniano molecular da função de onda; E é a energia total correspondente do sistema; e Ψ é a função de onda^{114,117}. A função de onda é dependente das coordenadas espaciais do sistema que são divididas em: coordenadas eletrônicas ($\vec{r}$) e coordenadas nucleares ($\vec{R}$)^{114,117}. Dessa forma, a equação é reescrita como^{114,117}:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\Psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad 3$$

Sendo que o Hamiltoniano, $\hat{H}$, pode ser desmembrado conforme a equação 4:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad 4$$

Os termos $\hat{T}_n$ e $\hat{T}_e$ referem-se, respectivamente, à energia cinética dos núcleos e dos elétrons, enquanto os termos $\hat{V}_{ne}$, $\hat{V}_{ee}$ e $\hat{V}_{nn}$, referem-se, respectivamente, às energias potenciais entre elétrons e núcleos, elétrons e elétrons e núcleos e núcleos^{114,119,120}. A equação (negligenciando-se as correções relativísticas e interações spin-órbita) pode ser reescrita em função de N elétrons e M núcleos como em 5:

$$\hat{H} = -\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad 5$$

Em que: M , A e B têm relação com os núcleos do sistema, enquanto N , i e j correlacionam-se aos elétrons. Z é o número atômico de um núcleo em específico e r a distância entre duas partículas^{114,119,120}. Uma primeira tentativa de simplificação da equação que surge é a chamada aproximação de Born-Oppenheimer^{114,116}. Considerando-se que a massa do núcleo é muito maior que a do elétron - cerca de 1800 vezes- seus movimentos podem ser descritos como desacoplados, sendo o movimento eletrônico dependente do nuclear instantaneamente¹¹⁴. O Hamiltoniano fica definido como em 6:

$$\hat{H}\Psi_{Total}(\vec{r}, \vec{R}) = E\Psi_{Total}(\vec{r}, \vec{R}) \rightarrow \Psi_{Total} = \Psi_e(\vec{r}; \vec{R})\Psi_n(\vec{R}) \quad 6$$

Em que Ψ_e descreve o movimento eletrônico de forma explícita em relação às coordenadas eletrônicas ($\vec{r}$) e parametricamente em relação às coordenadas nucleares

(R)^{114,117}. A energia total do sistema é dependente das posições nucleares, porém essas não são termos da função de onda eletrônica. O hamiltoniano eletrônico é definido em 7^{114,116,117}:

$$\hat{H}_e \Psi_e(\vec{r}, \vec{R}) = E_e \Psi_e(\vec{r}, \vec{R}) \quad 7$$

Sendo

$$\hat{H}_e = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad 8$$

Assim, a energia total do sistema pode ser obtida através da equação 9^{114,117}:

$$E_{Total} = E_e + \hat{V}_{nn} \therefore E_e + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad 9$$

A energia total definida pela solução da parte eletrônica gera uma superfície de energia potencial (PES), na qual as coordenadas nucleares podem variar¹¹⁴. Como o movimento eletrônico é muito maior que o nuclear, a substituição das coordenadas por valores médios é possível. Isso gera, então, um Hamiltoniano nuclear que se movimenta sobre um campo de elétrons, vide equação 10^{114,117}:

$$\hat{H} = -\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_{Total}(R) \quad 10$$

3.3. Método Hartree-Fock

A metodologia de Hartree-Fock é a base dos métodos *ab initio*¹¹⁴ e descreve uma alternativa ao termo referente à repulsão intereletrônica^{114,117}, cuja presença torna impossível a separação de variáveis em sistemas não hidrogenóides¹¹⁴. Hartree contornou este problema desprezando a correlação eletrônica e propondo a obtenção da função de onda eletrônica, Ψ_e , como um produto antissimetrizado de funções de onda para cada elétron individualmente^{114,117}. Nessa metodologia, cada elétron i interage instantaneamente com um campo formado pelos outros (n-1) elétrons, e não mais com cada elétron individualmente^{114,117}.

A função de onda Ψ_e é, então, definida por um conjunto de funções de ondas Φ_i , enquanto os spins eletrônicos são representados pelos termos α (spins com momento angular (m_s) igual a +1/2) e β (spins com momento angular (m_s) igual a -1/2)^{114,116}. As funções spin-orbital obtidas serão descritas em função de $\Phi_i \alpha$ ou $\Phi_i \beta$. Esse tipo de deconvolução associada à representação matricial, denominada determinantes de Slater, obtém um único determinante, otimizado, sendo este o objeto de interesse da metodologia^{114,116}. O problema de se encontrar as coordenadas e as funções individuais dos N elétrons é substituído pela obtenção do determinante^{114,116}. Para muitos elétrons, a função de onda pode ser escrita como em 11^{114,116}:

$$\Psi_0 = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} X_1(x_1) & \cdots & X_N(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_1(x_N) & \cdots & X_N(x_N) \end{bmatrix} \quad 11$$

Essa estratégia permite a garantia de propriedades químicas como a antissimetria. A troca de duas coordenadas eletrônicas, corresponde à troca de duas linhas e resulta em uma mudança de sinal da função Ψ_0 ; há a garantia de cumprimento do Princípio de exclusão de Pauli^{114,116}, matricialmente, isto implica em duas colunas da matriz gerada com valores idênticos, o que resulta em um determinante nulo^{114,116}. Com a função de onda obtida pelo determinante de Slater, a energia eletrônica do estado fundamental é definida pela equação 12¹¹⁴.

$$E_0 = \int \Psi_0^* \hat{H}_e \Psi_0 d\tau \quad 12$$

Segundo o teorema variacional, o operador hamiltoniano ($\hat{H}_e$) e a função de onda minimizados (Ψ_0) obtidos pela metodologia do Hartree-Fock corresponderão sempre a uma energia maior ou igual àquela correspondente a energia exata do sistema (E_{Exata}), conforme a equação 13^{114,116}.

$$E_0 = \int \Psi_0^* \hat{H}_e \Psi_0 d\tau \geq E_{Exata} \quad 13$$

Para cada elétron, a minimização da energia gera uma função descrita pela equação canônica do Hartree-Fock, correlacionando a energia (ε_a) do spin-orbital (ϕ_a) com o operador de Fock ($f(1)$), para o elétron “1” (14)^{114,116,119}:

$$f(1)\phi_a(1) = \varepsilon_a\phi_a(1) \quad 14$$

Considerando-se que há a interação direta de dois elétrons em um mesmo orbital em um sistema multieletrônico de camada fechada, a energia do HF pode ser definida como na equação 15^{114,116}:

$$E_{HF} = 2 \sum_a^{N/2} \varepsilon_a - \sum_a^{N/2} \sum_b^{N/2} [2J_{ab} - K_{ab}] + V^{NN} \quad 15$$

O operador de Coulomb (J_b) é referente à interação do elétron com a densidade dos demais elétrons (n-1) e o operador de troca (K_b) surge devido à antissimetria da função de onda, respeitando o fato de dois elétrons ocuparem um orbital molecular^{114,116}. Os operadores de Coulomb (J_b) e de troca (K_b) são definidos para dois elétrons a e b como em 16 e 17, respectivamente^{114,116}:

$$J_b(1)\phi_a(1) = \left[\int_{\tau_2} \phi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_b(2) d\tau_2 \right] \phi_a(1) \quad 16$$

$$K_b(1)\phi_a(1) = \left[\int_{\tau_2} \phi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_a(2) d\tau_2 \right] \phi_b(1) \quad 17$$

Roothaan propõe a expansão dos orbitais como combinações lineares de orbitais atômicos centrados em cada átomo do sistema, tornando mais factível a implementação computacional^{114,116}. Para um orbital temos a equação 18^{114,116}:

$$\phi_a = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu a} \varphi_{\mu} \text{ com } a = 1, 2, \dots, k \quad 18$$

Quando k é muito grande, os erros são negligenciáveis se os orbitais atômicos φ_{μ} forem bem escolhidos^{114,116}. O coeficiente $c_{\mu a}$ é a contribuição do orbital μ para a formação do orbital a ^{114,116}. Quando tende a infinito, k chega ao limite do método, ou seja, a solução exata¹¹⁴. Logo, o método tem uma imprecisão associada, já que um conjunto real exigiria infinitas funções de base, o que não é factível¹¹⁶. O problema consiste na busca dos coeficientes lineares das funções que compõem a série que o descreve (equação 18)¹¹⁴. Um orbital do tipo *Slater* (STO – *Slater Type Orbital*) pode ser escrito como em 19^{114,117}:

$$\varphi_{\mu} = NY(\theta, \phi) r_a^l e^{-\epsilon r_a} \quad 19$$

Em que N é uma constante de normalização e Y uma função de harmônicos esféricos¹¹⁴.

As GTO (*Gaussian Type Orbitals*) são formadas por funções gaussianas^{114,116} e aquelas de aplicação mais comum¹¹⁴. Possuem um polinômio em coordenadas cartesianas seguidos por uma exponencial em r^2 descritas pela equação 20^{114,117}:

$$g_{ijk} = N x^i y^j z^k e^{-\zeta r_a^2} \quad 20$$

Na qual α é a extensão radial e os índices i j e k são inteiros positivos que determinam os orbitais, sendo $i+j+k=T$ para $T(0,1, 2,...)=(s,p,d,...)$ ^{114,116}. Essa função é definida sobre o átomo, o que prejudica a descrição das ligações¹¹⁴. A descrição dos orbitais pode ser melhoradas pelas combinações de GTO, gerando CGTO (*Contracted Gaussian-Type Orbitals*) que formam um conjunto completo de bases (equação 21)^{117,121}.

$$\chi_a = \sum_{\mu} d_{\mu r} g_r \quad 21$$

Nessa equação, $d_{\mu r}$ são os coeficientes de expansão e g_r as GTO primitivas^{114,117,121}. O nome dado para o conjunto de funções é dependente da quantidade de gaussianas¹¹⁴. A base

mínima é composta por uma única função CGTO, o que mantém a geometria pseudo-esférica, por exemplo, 5 funções (1s, 2s, 2px, 2py, 2pz) do lítio ao neônio¹¹⁴. Por conseguinte, átomos de configurações geometricamente esféricas (camada fechada) são melhores descritos. O conjunto de base é representado por n bases mínimas, se n=2 double-zeta, se n=3, triple-zeta. No entanto, o custo computacional desta operação aumenta com o aumento de n¹²². Na definição da nomenclatura, os orbitais de valência são separados dos demais¹²². Nesse procedimento um conjunto de funções é aplicado ao caroço (parte interna, também chamado de core), A, e um outro conjunto à camada de valência¹²². O conjunto aplicado à camada de valência ainda é dividido em dois tipos, um mais interno (B) e outro mais externo (C), conforme proposição de Pople¹²². Assim, a nomenclatura é dada por A-BCG, em que G significa o tipo de função gaussiana¹²².

Em alguns casos, funções polarizadas podem melhorar a descrição do sistema permitindo a descrição além das posições nucleares¹¹⁴. Elas são representadas pelas letras referentes aos orbitais (p, d, etc) entre parênteses ou, ainda, por um “*” depois da letra G na nomenclatura¹²².

As funções difusas, representadas por “+”, são usadas para ânions e espécies excitadas, sendo o expoente da GTO menor que aqueles dos termos internos^{115,122}. Young¹¹⁵ ainda pontua que interações a longa distância são melhoradas. A adição da notação “+” à nomenclatura implica na adição de uma função difusa para cada função já existente nos átomos pesados, enquanto a notação “++” implica na adição a todos os átomos incluindo o hidrogênio¹²². Ânions são uma classe de moléculas especialmente difíceis de descrever computacionalmente e os resultados com função difusa têm se mostrado melhores que a divisão de valência¹²³.

3.4. Métodos correlacionados

Uma limitação do Hartree-Fock é que ele não inclui a correlação eletrônica, apesar de considerar a repulsão média eletrônica, a interação elétron-elétron não é explícita¹¹⁵. No Hartree-Fock, a posição do elétron é função da distância nuclear, desconsiderando-se outros elétrons, porém, isso não é verdade em um sistema real¹¹⁵. A correlação melhora a descrição geométrica e energética do sistema¹¹⁵. No método HF, o movimento dos elétrons é momentaneamente independente, a energia de correlação eletrônica (interação eletrônica entre cada par de elétrons) é suprimida, porém pode ser obtida pela equação 22¹¹⁶:

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad 22$$

A correlação leva em consideração o acoplamento dos movimentos eletrônicos individuais, o que diminui a repulsão elétron-elétron e, por conseguinte, a energia total^{114,115}. Vários métodos de correlação se baseiam no Hartree-Fock¹¹⁴, em sua maioria, eles misturam funções de onda do estado fundamental com as do estado excitado¹¹⁴. Três deles se destacam: Teoria de perturbação de muitos corpos (MBPT – *Many Body Perturbation Theory*); Interação de configurações (CI – *Configuration Interaction*) e o “*Coupled Cluster*” (CC)¹¹⁴.

O método perturbativo, basicamente insere um termo que atua no potencial de interação intereletrônica¹¹⁴. Misturar funções de onda com determinante de Slater de elétrons excitados permite separá-los e, assim, determinar a correlação eletrônica¹¹⁷. No CI, a função de onda HF gera novos determinantes pela promoção de elétrons de orbitais ocupados para outros não ocupados e o custo computacional é elevado (N^8)¹¹⁵.

3.4.1. Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (MBPT)

A teoria de perturbação eletrônica não leva, necessariamente, à energias mais elevadas comparativamente às interações de configuração¹¹⁴. A formulação define um termo adimensional (λ) que reflete a perturbação no sistema na definição do hamiltoniano exato do sistema, conforme 23¹¹⁴:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{V} \quad 23$$

O termo λ varia de 0 a 1 e, matematicamente, é evidente que se $\lambda = 0$, $\hat{H} = \hat{H}_0$. A energia e a função de onda eletrônica perturbada dependem do termo λ e fica definida na equação geral de Schrödinger como em 24¹¹⁴:

$$\hat{H}\Psi_\lambda(R, r, \lambda) = E_\lambda \Psi_\lambda(R, r, \lambda) \quad 24$$

Expandindo-se os termos, temos séries de Taylor com potências em λ ¹¹⁴. Para $n=0$, temos a equação original. Igualando-se o coeficiente de potências de mesma ordem, pode-se encontrar as correções das respectivas ordens “ n ”¹¹⁴.

3.4.2. Modelos de Moller-Plesset

A teoria de perturbação de Moller-Plesset consiste na adição da correlação como perturbação à função de onda do Hartree-Fock¹¹⁵. No modelo perturbativo proposto por

Moller-Plesset (MP), define-se uma função de onda não perturbada como a função de onda eletrônica de Hartree-Fock, na qual^{114,116}:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V} \quad 25$$

$$\hat{H}_0 = \sum_i f(1) = \sum_i [h(i) + v^{HF}(i)] \quad 26$$

$$\hat{V} = \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i v^{HF}(i) \quad 27$$

A energia de ordem 0 definida pela equação de Schrödinger é dada pela equação 28¹¹⁴:

$$H_0|\Psi_0\rangle = E_0^0|\Psi_0\rangle \therefore E_0^0 = \sum_a \epsilon_a \quad 28$$

Consequentemente, a de ordem 1 é (29)^{114,116}:

$$E_0^1 = \langle \Psi_0^0 | V | \Psi_0^0 \rangle = \left\langle \Psi_0^0 \left| \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} \right| \Psi_0^0 \right\rangle - \left\langle \Psi_0^0 \left| \sum_i v^{HF}(i) \right| \Psi_0^0 \right\rangle \quad 29$$

A função de onda Ψ_0^0 é definida como a função de onda de HF e o segundo termo da igualdade contém os produtos assimetrizados das funções spin-orbital¹¹⁴. Usando-se os estados eletrônicos e o teorema variacional, a energia é definida¹¹⁴.

O somatório da energia de ordem zero e da energia de ordem 1 são equivalentes à energia definida pelo HF em 30^{114,117}:

$$E_0^0 + E_0^1 = E_{HF} \quad 30$$

A energia de HF é a perturbação de primeira ordem e as perturbações de ordens superiores são as energias de correlação, sendo a perturbação de segunda ordem a de menor índice¹¹⁵. Para a energia de segunda ordem, na forma de Brandow, temos a equação 31^{114,116}:

$$E_0^2 = \frac{1}{4} \sum_{a < b}^{oo} \sum_{r < s}^{vo} \frac{|\langle rs || ab \rangle|^2}{(\epsilon_a + \epsilon_b + \epsilon_r + \epsilon_s)} \quad 31$$

Em que r e s são orbitais virtuais, a e b orbitais ocupados e ϵ a energia do orbital de referência¹¹⁴. Dessa forma, são levadas em consideração as mudanças de interação intereletrônica gerada pela promoção do elétrons dos orbitais ocupados para os virtuais¹¹⁴. A metodologia MP é uma das mais utilizadas e existem correções de ordem superior como MP3 e MP4, sendo a MP2 a mais utilizada¹¹⁴. Quanto maior a ordem da perturbação a ser calculada, maior o custo computacional¹¹⁵.

Funções de base pequenas levam a valores pouco práticos¹¹⁷. O método MP convencional não é adequado às espécies de camada aberta, sendo necessário a utilização de metodologia específica¹¹⁷. Outra limitação é que o método só funciona bem próximo à geometria de equilíbrio¹¹⁷. Melhorias no resultado de energia são obtidas com o uso de uma constante empírica que age sobre a energia de correlação¹¹⁷. O MP2 pode ter problemas com o fenômeno de auto ionização em ânions, mas isso raramente ocorre e ele é utilizado sem maiores problemas⁴⁹.

3.5. A Teoria do Funcional de Densidade - DFT

A DFT (*Density Functional Theory*) surge como alternativa aos métodos perturbativos pós HF, incluindo implicitamente a correlação em funcionais, tendo usualmente um custo computacional menor do que os métodos MPn e CC¹¹⁴. A DFT é uma aproximação de uma teoria exata¹²¹ e possui uma relação custo computacional/acurácia interessante¹²⁴. O método DFT gera resultados quimicamente aceitáveis com um bom custo benefício computacional para sistemas de moderado a grande ($N > 19$)¹¹⁶. Ele parte da premissa de que a energia da molécula pode ser calculada pela densidade eletrônica ao invés da função de onda¹¹⁵. Foi proposta por Hohenberg e Kohn originalmente para definir a energia de base do sistema e, posteriormente, usada como teoria aplicada por Kohn e Sham¹¹⁵. A interpretação física e a energia da DFT ainda estão em debate¹¹⁵. A densidade é probabilidade de se encontrar um elétron N no volume descrito em x, y e z e pode ser experimentalmente medida por difração de Raios-X¹²⁰.

O primeiro teorema de Hohenberg-Kohn define que o potencial externo é um funcional único de $\rho(r)$, além de uma constante aditiva, isso é, a densidade eletrônica determina o potencial e o número de elétrons que determinam o hamiltoniano¹¹⁶. Como a energia da função da equação de Schrödinger, a energia é determinada pela densidade¹¹⁶. Na equação *v* explicita a dependência do potencial externo, conforme a equação 32^{114,116,117}.

$$E = E_v[\rho] \quad 32$$

No segundo teorema é estabelecido que: a energia total será sempre maior ou igual do que a energia exata do sistema ($E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0$), definindo-se, então, o funcional universal^{116,122}. Com $\tilde{\rho}(r)$ define um $\tilde{v}(r)$, então define, também, $\tilde{H}$ e $\tilde{\Psi}(r_1, r_2, \dots, r_N)$ ¹¹⁶. A função de onda pode, desse modo, ser usada como tentativa da resolução do potencial $v(r)$ ¹¹⁶. Por fim, temos a equação 33^{116,117}:

$$E = E_v[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] = F[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(r)v(r)dr \quad 33$$

Com os dois teoremas, o estado fundamental pode ser determinado com um potencial externo e a densidade eletrônica como variável básica ao invés da função de onda para n -elétrons¹¹⁶. Kohn e Sham definiram uma nova função $G[\rho]$ (34)^{116,122}:

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 + \int \rho(r)v(r)dr \quad 34$$

Na qual o termo $G[\rho]$ explicita a repulsão elétron-elétron de Coulomb e é definido como em 35^{116,122}:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad 35$$

Sendo $T_s[\rho]$ o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem¹¹⁶. O termo $E_{xc}[\rho]$ inclui as interações elétron-elétron não clássica (troca e correlação) e a parte residual da energia cinética¹¹⁶. Se $T[\rho]$ é a energia exata para o sistema de elétrons, então o resto de $T[\rho] - T_s[\rho]$ está contido em $E_{xc}[\rho]$ ¹¹⁶. O potencial efetivo é obtido com a minimização da energia de $E_v[\rho]$ para os n elétrons ortonormais, $\langle \psi_i^{KS} | \psi_i^{KS} \rangle = \delta_{ij}$ ¹¹⁶. Um processo auto consistente é, assim, estabelecido, o chamado KS-SCF (Kohn Sham – *Self Consistent Field*)¹¹⁶. O KS é exato se o termo de troca e correlação também for, o que não acontece na prática¹²⁰. A energia é expressa pela equação 36^{116,121}:

$$E[\rho] = T_J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} dr dr' + \int \rho(r)v(r)dr \quad 36$$

A DFT é útil para descrever conceitos como potencial químico, dureza e maciez, ácidos duros e macios de Pearson e eletronegatividade de Sanderson¹¹⁶. Resultados de DFT são similares em acurácia à aqueles gerados por MP2¹¹⁵, essa informação também é pontuada por Devlin, Finley e Stephens¹²⁴. A DFT reproduziu efeitos de cálculos *ab initio* de alto nível no que diz respeito ao efeito das rotações angulares na ligação P–O¹². A vantagem de usar a densidade eletrônica é que as integrais de Coulomb para repulsão eletrônica são realizadas de maneira tridimensional e pelo menos alguma correlação eletrônica pode ser incluída, isso diminui o custo em uma ordem (DFT= N^3 e HF= N^4)¹¹⁵.

O funcional de densidade exato é desconhecido, por tal motivo existe uma grande lista de opções, desde aqueles com fundamentos na mecânica quântica à aqueles parametrizados para reproduzir resultados experimentais¹¹⁵. Na DFT, o termo de troca não se cancela com o termo de Coulomb na equação de Schrödinger, por isso existe um problema de auto interação

do elétron¹¹⁶. Em consequência disso, o potencial de ionização tende a ser subestimado e erros de convergência aparecem em sistemas quase degenerados no nível de Fermi¹¹⁶.

Os críticos da DFT apontam que a implementação de melhorias matemáticas não é tão bem fundamentada como no HF¹¹⁶. As melhorias nos funcionais de troca e correlação da DFT baseiam-se em intuições, físicas ou matemáticas ou de forma empírica¹¹⁶. Alber, Folkers e Carloni¹² pondera que a DFT tem problemas na descrição das forças de dispersão. Segundo Loncke e Berti⁴⁹, a teoria pode falhar na descrição de deslocalização por troca-correlação, mas gera bons resultados para dissociação molecular e estrutura eletrônica de ânions. Existem 3 classes de DFT: Locais, com funcionais de troca e correlação calculados; Não locais, ou de gradiente, em que correções são adicionadas; e híbridos, baseados no método da conexão adiabática de Becke¹²⁵, nos quais os coeficientes são ajustados com parâmetros experimentais¹²⁴.

3.6. Métodos semiempíricos

Os métodos *ab initio* são puramente teóricos enquanto os semiempíricos são dependentes de parâmetros, ajustados para reproduzir resultados químicos experimentais¹²¹. O termo semiempírico refere-se à tentativa de combinar termodinâmica, cinética, mecânica quântica e teorias de ligação de elétrons de valência, mesclando teoria e resultados experimentais¹¹⁶. Esta abordagem tem um caráter específico que envolve risco maior se o modelo é extrapolado¹¹⁶. O método é usado na obtenção de propriedades importantes, como pKa, mecanismos de reações enzimáticas, propriedades espectroscópicas, localização de orbitais de fronteira, cálculo de estruturas e outros¹¹⁶.

A metodologia semiempírica foi criada para reduzir o tempo computacional de sistemas muito grandes, especialmente úteis em duas situações: um número muito grande de pequenas moléculas; e/ou para o cálculo de moléculas muito grandes¹¹⁶. São mais lentos que a Mecânica Molecular MM, mas mais rápidos que os *ab initio*¹¹⁶. Com um conjunto de bases mínimas e por combinação linear, os métodos tentam resolver as aproximações de HF Roothaan¹¹⁶.

Existem dois métodos semiempíricos principais: o método de Pople, no qual os parâmetros são ajustados para reproduzir os dados obtidos no método *ab initio* e o método de Dewar, no qual os valores experimentais são usados na parametrização¹²¹, porém essa metodologia tem aplicações limitadas¹²⁶. Para o método semiempírico existem três fontes de

erros: base de referência inadequada ou errada; aproximações incorretas; ou processo de otimização incompleto¹²⁶.

Neste tipo de método apenas os elétrons de valência são considerados, assim o hamiltoniano pode ser escrito como a equação 37^{117,121}:

$$\hat{H}^{val} = \sum_{i=1}^{n_{val}} \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - V_i \right) - \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad eq \ 1 \quad 37$$

Na qual V_i é o potencial de caroço e n_{val} o número de elétrons de valência¹²¹.

A aproximação ZDO (*Zero Differential Overlap*) é utilizada nos métodos semiempíricos e definida como (38)¹²¹:

$$\chi_{\mu}^*(1) \chi_{\nu}(1) = \delta_{\mu\nu} \quad 38$$

Em que χ_{μ}^* e χ_{ν} são funções atômicas e $\delta_{\mu\nu}$ é o delta de Kronecker (que assume valor 0 para $\mu \neq \nu$ e igual a 1 para $\mu = \nu$). A ZDO é a probabilidade de encontrar um elétron em um volume pertencente a χ_{μ}^* e χ_{ν} ¹²¹. Existem 3 aproximações para o método de Pople¹²¹. A CNDO (*Complete Neglect of Differenteial Overlap*) usa a ZDO em todos os orbitais atômicos centrados ou não sobre o mesmo átomo¹¹⁶; o método INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*), incluiu funções do tipo troca para orbitais no mesmo centro¹¹⁶; e o NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) em que a superposição é negligenciada somente entre os orbitais atômicos de diferentes átomos. O método MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), criado por Dewar, melhorou consideravelmente os resultados obtidos anteriormente com os métodos INDO.

O método AM1, (*Austin Model 1*) com funções gaussianas atrativas para a repulsão nuclear denominadas CRF (*Core Repulsion function*)¹²¹, centradas uma em cada átomo, para a correção de interações a longa distâncias^{121,127}. O AM1 representa uma evolução do MNDO, com a adição de gaussianas que descreve a interação núcleo-núcleo, descrevendo muito simplificadaamente as ligações de hidrogênio¹²⁶. A energia é dada pela equação 39^{121,127}:

$$V_n^{A,B}(AM1) = V_n^{A,B}(MNDO) + \left(\frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right) \left[\sum_k a_{kA} e^{[-b_{kA}(R_{AB} - c_{kA})^2]} + \sum_k a_{kB} e^{[-b_{kB}(R_{AB} - c_{kB})^2]} \right] \quad 39$$

Sendo os coeficientes a_{kA} , b_{kA} e c_{kA} referentes, respectivamente, à intensidade, à largura e à posição da função gaussiana; os termos ng referem-se ao número de gaussianas no átomo em questão. Os termos a, b e c são ajustáveis; k o número de gaussianas por átomo¹²¹. Esses parâmetros são ajustáveis com dados experimentais, chamados funções de referência, descritas pela equação 40¹²¹:

$$q_i = \omega_i \gamma_i \quad 40$$

O termo γ_i é a quantidade da propriedade i e ω_i o peso¹²¹. O ajuste é realizado pelo MMQ (Método dos mínimos quadrados) de acordo com a função erro S definido como 41¹²¹:

$$S = \sum_i (q_i^{calc} - q_i^{exp})^2 \quad 41$$

O método PM3 (*Parametric Method 3*) baseia o MNDO em formações de referência definidas pela equação 42¹²¹:

$$q_i^{calc} = q_i^{exp} + \sum_j a_{ij} \Delta P_j \quad 42$$

Na qual ΔP_j é a diferença entre o valor de partida de j e o valor atual, minimizando-se S .

O PM3 trouxe novas alterações e, ao mesmo tempo, aproximações como a adição dos orbitais d e parâmetros diatômicos que melhoraram o método¹²⁶. Vários outros parâmetros foram sugeridos na tentativa de reproduzir propriedades e comportamentos específicos¹²⁶. Para a obtenção de parâmetros teóricos são usado o HF e o B3LYP, com 6-31G(d) ou para elementos pesados, B88-PW91 com função de base DZVP¹²⁶.

No PM6, a energia de formação é parametrizada com base em resultados de energia obtidos por DFT e experimentalmente. A parametrização, acontece primeiramente para as moléculas contendo átomos de H, C, N, O, F, P, S, Cl, Br, e I e, posteriormente, de posse dos parâmetros, o ajuste é expandido aos demais elementos¹²⁶. O PM6 está parametrizado para os átomos de hidrogênio à bismuto, exceto cério e itérbio ($Z=58$ e $Z=70$, respectivamente)^{126,128}. O Sparkle/PM6 expande essa abrangência por todos os Lantanídeos^{128,129}. Os 30 metais de transição (até o sexto período) foram ajustados para o PM6 divididos em oito grupos, sendo cada um relacionado a um grupo da tabela periódica, exceto os grupos 8, 9 e 10 que foram agrupadas juntos em um grupo maior¹²⁶. Regras são desenvolvidas incluindo-se penalidades energéticas que desfavorecem a formação de arranjos não previstos, por exemplo, pela DFT (B3LYP)¹²⁶. Para o PM3 e o AM1, as duas gaussianas do potencial núcleo-núcleo leva a energias não realísticas durante a aproximação, como no PM6 há somente uma gaussiana, esse artifício é minimizado¹²⁶.

A parametrização, convergência dos valores teóricos com experimentais, parte do pressuposto da utilização de pesos nos parâmetros utilizados¹²⁶. Para a parametrização, os átomos são divididos em 4 conjuntos, elementos centrais (H, C, N e O); outros elementos relevante à química orgânica (F, Na, P, S, Cl, K, Br e I); o resto dos elementos representativos

e os elementos de transição, cada conjunto com um peso diferente para os parâmetros, otimizados nessa sequência e sempre usando o grupo anterior como referência já estabelecida (parâmetros fixados)¹²⁶. Da mesma forma, os parâmetros tem graus de prioridade de otimização e são definidos em 3 escalas de prioridade, de forma que a subsequente sempre mantém os valores anteriores enquanto otimiza os parâmetros próprios daquele estágio¹²⁶. Os erros para elementos em compostos nos quais predomina o caráter iônicos são considerados menos importantes do que em compostos covalentes na parametrização¹²⁶.

No PM6, a interação núcleo-núcleo é aproximada para a equação 43¹²⁶:

$$E_N^{MND0}(A, B) = Z_A Z_B < s_A s_A | s_B s_B > (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB}(R_{AB} + 0.0003 R_{AB}^6)}) \quad 43$$

Para os casos em que exista ligação de hidrogênio a equação é escrita como em 44¹²⁶:

$$E_N^{MND0}(A, B) = Z_A Z_B < s_A s_A | s_B s_B > (1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} R_{AB}^2}) \quad 44$$

Nas distâncias menores que 2Å, o termo exponencial diminui resultando em um aumento da energia de interação¹²⁶. Os resultados para o PM6 foram mais consistentes do que o B3LYP e o HF - considerando-se as geometrias de equilíbrio - no entanto, fora desse estado, por exemplo, estados de transição, ele tem desempenho bem inferior¹²⁶, o que é esperado, uma vez que a parametrização é realizada nas geometrias de equilíbrio.

O Sparkle¹²⁹ é um modelo proposto em 1994 para a representação de Lantanídeos, no qual eles são substituídos por uma carga Coulômbica +3e que mimetiza o efeito do tamanho do íon descrevendo-os de forma esférica¹²⁸. Como o PM6 não foi parametrizado para todos os Lantanídeos, o Sparkle foi concebido para determinar suas geometrias, especialmente o európio, com metodologia semiempírica¹²⁹. Ele parte do pressuposto de que a superposição dos orbitais 4f do Lantanídeo aos orbitais atômicos do ligante são mínimos e, portanto, o comportamento e a ligação são eletrostaticamente controlados¹²⁷. Por ser quase puramente iônica, a ligação entre lantanóides e ligantes volumosos é controlada eletrostaticamente¹²⁹. Devido aos fatores intrínsecos à descrição eletrostática, o Sparkle tende a prever geometrias D_{3h} ao invés de C_{3v}^{127,129}.

Quatro implementações melhoraram o Sparkle em relação a sua versão inicial em 1994¹²⁹: inclusão da massa atômica; parametrização do sistema; implementação na versão atualizada do software semiempírico MOPAC93r2 e a inclusão de duas gaussianas esféricas representando a energia de repulsão núcleo-núcleo¹²⁷. A inclusão da massa atômica do metal permite o cálculo do momento de inércia e das constantes de força, daí derivam todas propriedades termodinâmicas e espectroscópicas, como modos de vibração, intensidades e

frequências de absorção no infravermelho, energias rotacionais e vibracionais, entalpia, entropia, energia livre de Gibbs, *etc*; bem como a possibilidade de obtenção de IRC, estados de transição, energias de ativação e efeitos de temperatura¹²⁷.

Os orbitais relevantes à formação de ligações são os da PQN (*Principal Quantum Number*) e podem ser definidos como ns, np e nd para os metais representativos; (n-1)d, ns e np para os metais de transição e np e (n+1)s para os gases nobres¹²⁶. A adição de orbitais d para a descrição dos elementos representativos aumenta consideravelmente a acurácia do método¹²⁶. Os orbitais têm papéis diferenciados entre os elementos representativos e os metais de transição, enquanto nos elementos representativos os orbitais s e p têm papel preponderante, o d possui papel perturbativo; nos elementos de transição interna, o inverso é verdadeiro¹²⁶.

O Sparkle trata as entidades como cargas inteiras (referentes ao estado de oxidação do metal) em centros repulsivos de potencial esférico $\exp(-\alpha r)$ centrados no núcleo atômico^{127,129}. O termo α é uma sub-rotina do bloco f implementada no MOPAC (ALPAM1) que define a dureza da esfera, evitando o colapso pela aproximação das cargas, esse parâmetro é o mais significativo^{127,129}. O Sparkle tem também parâmetros de interação monopólo-monopólo, envolvendo a repulsão núcleo-núcleo (AMAM1)^{127,129}. O ajuste é realizado atribuindo-se um valor fixo de carga (+3) ao átomo do lantanoide e de energia de formação (somatório da energia de sublimação do metal mais as três primeiras energias de ionização), permitindo que ALPAM1 e AMAM1 variem até a obtenção do ajuste^{127,129}. O método não é muito apropriado para ligantes pequenos, em que os orbitais f possuem papel relevante na interação¹²⁹. No Sparkle, enquanto o metal recebe tratamento diferenciado, o ligante é tratado pela metodologia especificada, sendo, dessa maneira, suscetível às vantagens e desvantagens daquela metodologia¹²⁹. Complexos com muitos ligantes, como macrociclos, coordenados juntamente com moléculas de água, são adequadamente descritos pelo Sparkle, mas o mesmo não é verdade para ligantes como cloreto e isotiocianatos¹²⁷. A descrição de nitratos e moléculas sulfuradas não é adequada e a coordenação é normalmente predita como monodentada pelo Sparkle, enquanto experimentalmente ela é bidentada¹²⁷. O método possui resultados satisfatórios para ligantes que coordenam pelo átomo de oxigênio, parcialmente com carga¹²⁷.

O Sparkle foi primeiramente parametrizado com o AM1 e, posteriormente, com outros métodos, estando disponível também para RM1, PM3, PM6 e PM7. É desenvolvido para reproduzir especialmente a coordenação, uma vez que as distâncias entre os ligantes e o metal são determinantes em várias das propriedades de interesse¹²⁸. Das diversas estruturas

selecionadas do *Cambridge Structural Database* 2003 (CSD) para o európio durante o ajuste por Rocha e colaboradores¹²⁷, o número de coordenação máximo é 11 e o mínimo é 7. Como possui parâmetros para átomos de Lantânio e Lutécio, o PM6 puro pode ser utilizado no MOPAC, bastando não especificar a *keyword* do Sparkle, no entanto, os erros associados são consideravelmente maiores para esse protocolo¹²⁸.

3.7. Tipos de solvatação

A aplicação de métodos computacionais quânticos comumente se dá em moléculas em fase gás isolada, e não em solução, em que normalmente são encontradas^{115,117}. Na prática quase sempre a espécie em estudo interage com um solvente, daí a necessidade de considerar esta interação¹¹⁵. Se um soluto é colocado em um solvente, estabelece-se uma interação entre os dois, esta interação cria efeitos de indução e orientação, criando um campo elétrico no solvente¹¹⁷. Esse processo iterativo é chamado de campo de reação e altera a função de onda eletrônica do soluto, podendo alterar, por conseguinte, as suas propriedades em relação à fase gás¹¹⁷. Como há energia envolvida nas interações do soluto com o solvente, as propriedades do soluto serão função desta interação¹¹⁵. O modo mais correto, do ponto de vista conceitual de descrever a solvatação, é avaliar quantomecanicamente várias configurações ao longo do tempo para o sistema soluto-solvente, descrevendo cada uma das moléculas e usar a média das configurações obtidas com seu peso estatístico¹¹⁷.

Vários efeitos acontecem simultaneamente na solvatação, o primeiro, denominado cavitação, refere-se à energia necessária ao afastamento das moléculas do solvente, criando a cavidade na qual o soluto está inserido¹¹⁵. O segundo é a interação do soluto com o solvente, independente do tipo de interação¹¹⁵. E por último, o rearranjo da primeira camada de solvatação para maximizar as interações com o soluto¹¹⁵.

Existem três tipos básicos de solvatação, aqueles em que a molécula do solvente é explicitamente incluída no sistema, por isso chamados de explícitos; aqueles em que o solvente é representado por um contínuo dielétrico, denominados implícitos¹¹⁷; e aquelas através do Potencial Efetivo de Fragmento (EFP), nas quais apenas parte da interação soluto-solvente é tratada por meio da QM^{83,120}. A forma mais comum é incluir o efeito do solvente de forma aproximada, normalmente de forma implícita^{115,117}.

Uma metodologia semiempírica de solvatação contínua é o modelo SMX¹¹⁷. Nesse método, a parametrização é quantomecânica (DFT ou HF) e a energia de solvatação é definida como mostrado em 45¹¹⁷:

$$\Delta G_{solv}^0 = \Delta E_{EN} + G_P + \Delta G_{CDS}^0 \quad 45$$

Em que ΔE_{EN} é a variação energia eletrônica nuclear, G_P é a energia de polarização, incluindo a polarização do solvente, e ΔG_{CDS}^0 é energia relativa à cavitação-dispersão-solvente-disposição, contemplando a criação da cavidade ao redor da molécula, dispersão de interações soluto-solvente, e mudanças estruturais do solvente¹¹⁷. O SMD difere deste porque o termo D refere-se à densidade eletrônica, usada no lugar da carga parcial atômica¹¹⁷. Ele pode ser aplicado a qualquer metodologia que obtenha a densidade eletrônica e solutos, e solventes com constante dielétrica ou outras propriedades resultantes conhecidas¹¹⁷.

Do ponto de vista de aplicação aos ésteres de fosfato, Duarte *et al.*⁶ pontua que com 8 moléculas de água explícita e solvatação implícita (SMD) tem-se bons resultados sem a inviabilização computacional da simulação. O arranjo das moléculas de água ao redor do soluto deve ser observado, uma vez que se pode ficar preso em uma configuração metaestável⁶³. A otimização é dependente da quantidade e orientação dos solventes implicitamente descritos, o problema é agravado com o aumento de moléculas de água descritas desse modo⁶³.

Segundo Duarte *et al.*⁴⁵, a solvatação híbrida é um bom artifício em espécies muito carregadas ou que não são bem solvatadas pelo contínuo. Para a reação com éster de fosfato estudada por Duarte *et al.*⁴⁵, há diferenciação energética entre os mecanismos dissociativo (assistido por solvente), preferível sem solvente explícito, e associativo (assistido por substrato), sendo que com o aumento da solvatação implícita (7-8 moléculas de água) ambos caminhos de reação passam a ser possíveis, considerando-se o erro do método.

Apesar de a literatura reportar que a transferência de carga tem contribuição minoritária, interações eletrostática e de polarização dominam interações do tipo soluto-solvente para moléculas carregadas de pequeno tamanho¹³⁰. O oxigênio protonado tem solvatação inferior aos desprotonados e as contribuições CT são dependentes da distância e orientação de soluto e solvente nos fosfatos¹³⁰.

3.8. Cargas atômicas

A carga atômica, divisão da carga eletrônica da molécula para cada átomo, não é uma propriedade acessível diretamente pelo Hartree-Fock, sendo o método mais simples o de Mulliken¹²³. A densidade eletrônica, ao contrário da função de onda, possui um significado físico¹³¹. Esse conceito é especialmente útil para definir-se a carga atômica, parcial ou não¹³¹.

Essas cargas, no entanto, não podem ser calculadas pela função de onda e, invariavelmente, as metodologias que as obtêm utilizam métodos arbitrários na definição desses valores¹³¹. Essa arbitrariedade torna os valores absolutos altamente sensíveis às metodologias de cálculo¹³¹. Apesar da arbitrariedade, as cargas são úteis na racionalização de atividade química, correlação de estrutura atividade biológica (QSAR), estimativa de pKa, espectro no infravermelho, afinidade eletrônica e protônica, análise conformacional, efeito de substituinte, interações intermoleculares, entre outros¹³¹. Esses métodos devem satisfazer alguns critérios para que possam ser utilizados, como: o somatório das cargas individuais deve ser igual à carga da molécula; o custo computacional deve ser factível; independência relativa da função de base; reproduzir o momento dipolar e o potencial eletrostático; consistente com a intuição química relativamente à eletronegatividade e refletir a simetria molecular e ser invariável à geometria¹³¹.

As cargas Mulliken utilizam os orbitais moleculares Ψ_i , definidos pelo método Hartree-Fock pela combinação de K orbitais atômicos, através das funções de base χ_i e seus coeficientes C_{ji} ¹³¹. De posse da população atômica bruta, é possível determinar-se a carga líquida com o auxílio da carga no núcleo Z_A ¹³¹. Usar de variáveis do próprio processo Hartree-Fock, o que gera uma economia computacional, porém, a divisão homolítica é alvo de muita crítica e contraria o próprio senso químico, se levada em consideração situações em que haja a diferença de eletronegatividade entre átomos diferentes¹³¹. A consequência direta é a alta dependência das funções de base utilizadas e baixa reprodução do momento dipolar¹³¹. Ao utilizar-se funções difusas, o problema é agravado, pois a densidade eletrônica é projetada sobre outros átomos, ocasionando cargas artificiais menores que zero e maiores que 2, contrariando o princípio de exclusão de Pauli¹³¹. O NBO tenta contornar o problema melhorando a partição de densidade eletrônica¹³¹.

As cargas de Mulliken geralmente não reproduzem o momentos dipolo do HF, sendo uma evolução a utilização de outras metodologias que usam o potencial eletrostático, acessível pelo SCF, para determinação dessa propriedade¹²³. Além disso, o potencial eletrostático é dependente da geometria molecular, uma vez que a distribuição de cargas que gera o potencial, é função da posição atômica¹²³. O uso de funções de base maiores melhora os resultados, porém pode não ser factível devido à exigência computacional, isso inclui as funções difusas para ânions, que permite o espalhamento da densidade eletrônica para distâncias maiores em relação ao centro atômico, mas a utilização é controversa¹²³.

Enquanto átomos neutros e positivos têm gradiente de carga, sempre positivo, decrescente do centro nuclear em direção ao limite radial, átomos negativos têm gradientes

muito maiores, atingindo valores negativos nas bordas atômicas¹³². Para átomos com pares não ligantes ou ligações π , regiões negativas aparecem próximos aos limites externos¹³². As identificações de regiões de máximos e mínimos podem determinar regiões prováveis de interação¹³². Se um átomo ou molécula interage com outro, o potencial eletrostático de ambos é alterado, com interação e polarização mútua, um bom exemplo dessa situação é a ligação de hidrogênio¹³².

3.8.1. CHELP/CHELPG

Uma melhoria do processo é a utilização de um conjunto de cargas pontuais do potencial eletrostático ao redor da molécula gerando cargas derivadas do potencial¹³¹. O método CHELP (*Charges from Electrostatic Potential*) determina a carga atômica ajustando o potencial eletrostático através de uma esfera de 14 pontos simetricamente distribuídos (normalmente esférico) ao redor do núcleo do átomo a uma distância de 1 Å¹²³. Esse volume é expandido 3Å além da superfície de van der Waals, quando passa a conter tipicamente de 100-300 pontos¹²³. O potencial eletrostático não é bem definido dentro do raio de van der Waals, e essa porção é normalmente excluída dos ajustes¹³³, pois essa região é predominantemente positiva¹³¹. Essa expansão é suficiente para contemplar uma quantidade de pontos para qual grandes mudanças não ocorram, ou seja, o RMS (*Root Mean Square*) de ajuste da curva podem mudar, mas valores de carga não¹²³. Quanto maior for o impacto atômico da difusão, maiores serão os erros no RMS¹²³.

No entanto, um problema de dependência rotacional inerente à técnica foi encontrado, ele surge da região amostral de pontos, dependente das coordenadas moleculares e da amostragem esparsa, mas a dependência continua a ser maior em relação à qualidade dos pontos do que pela quantidade destes¹³³. A amostragem do método CHELP é independente da geometria¹³³ através de uma malha regular de pontos¹³¹. O CHELPG surge como uma melhoria do CHELP, a grande diferença se dá no algoritmo de seleção de pontos, de espaçamento no novo método¹³³. O novo método define um cubo de pontos ao redor da molécula, igualmente espaçados, no qual os pontos dentro do raio de van der Waals e além de 2,8Å são descartados e, além disso, aumenta a quantidade de pontos em cerca de 20 vezes, para 5000-6000 pontos¹³³, utilizando um algoritmo de seleção de pontos mais sofisticado¹³¹. O restante do processo é similar ao método CHELP, com o potencial eletrostático sendo calculado em função da geometria e função de onda, e mantendo-se a carga molecular fixa durante o ajuste¹³³. A utilização de 4 camadas a 1,4; 1,6; 1,8 e 2,0 vezes o raio de van der

Waals, com malha de 1 ponto por $\text{\AA}^2$, é normalmente suficiente. O CHELPG permite a obtenção satisfatória de momentos dipolo contrariamente ao método de Mulliken¹³¹.

Essa metodologia é especialmente útil na descrição de interações intermoleculares e estas substituem a análise de Mulliken, muito falha, na análise populacional¹³¹. Entretanto, a falta de sensibilidade à substituição de ligantes é apontada como deficiência do método¹³¹. Além disso, densidades muito polarizadas podem resultar em ajustes insatisfatórios que podem ser corrigidos com a adição de sítios de carga fora dos centros atômicos¹³¹.

3.9. Análise NBO

Reações químicas são orbital-dependentes, dessa maneira, uma descrição eletrônica adequada é essencial para entender a reatividade das espécies químicas¹³⁴. Qualquer conjunto de orbitais moleculares pode ser reescrito como combinação linear de orbitais atômicos (LCAO-MO) em função dos átomos da molécula¹³⁵. A análise de NBO resulta em um conjunto de orbitais ortogonais sobre átomos e ligações que se aproxima da descrição de Lewis, permitindo uma descrição intuitiva da molécula^{11,93}. Segundo Alber, Folkers e Carloni¹², usando-se orbitais moleculares pode-se descrever pares não ligantes e ligações covalentes. É possível realizar a avaliação das composições dos orbitais moleculares (OM) pelos (OA) dos ésteres via NBO^{11,93}.

A metodologia NBO¹³⁶⁻¹⁴⁰ será brevemente descrita, detalhes podem ser encontrados nas referências citadas. De maneira geral, os orbitais moleculares podem ser descritos por uma combinação linear, de orbitais atômicos, LCAO (*Linear combination of Atomic Orbitals*), ou de orbitais de ligação, LCBO¹³⁶ (*Linear Combination of Bond Orbitals*)¹³⁸.

O primeiro passo da metodologia é criar os NAO (*Natural Atomic Orbitals*)¹³⁸. Os NAO são um conjunto de orbitais ortonormais otimizados objetivando a formação de dois grupos, um chamado NMB (*Natural Minimal Basis*) no qual estão contidos os orbitais com alta ocupação próxima à dois¹³⁶, formado pelos orbitais de caroço e de valência, e os NRB (*Natural Rydberg Basis*), orbitais de ocupação baixa ou nula¹³⁸. Esse processo leva a uma estrutura com funções de onda baseadas em um centro (para pares não ligantes) e dois centros para ligações¹³⁹, próxima a estrutura de Lewis para a descrição das moléculas^{136,140}.

Os NAO são obtidos através de um processo de três etapas denominado WSW que é uma alteração do LSL (Löwdin-Schmidt-Löwdin) com a inclusão de pesos nas etapas de Löwdin¹³⁸. A primeira etapa é ortogonalização simétrica de Löwdin nos orbitais ocupados com a adição do termo de peso, pois tende a preservar melhor o formato dos orbitais

preenchidos, conseqüentemente, a transferência de carga aparente no WSW tende a ser minimizada em relação ao LSL¹³⁷.

A segunda etapa consiste na ortogonalização de Schmidt dos orbitais de um centro de Rydberg em relação aos orbitais ocupados¹³⁸. Esse processo previne a transferência de carga entre os orbitais ocupados e os orbitais antiligantes¹³⁸. Os orbitais pouco ocupados podem ser distorcidos para atingir-se a ortogonalidade, enquanto os orbitais ocupados, são preservados e convergem de forma suave pela utilização dos pesos¹⁴⁰. A soma do peso pode exceder o número de elétrons, levando a uma inconsistência, a ortogonalização de Schmidt tem por objetivo reduzir este problema¹³⁷.

A terceira e última etapa, consiste em aplicar a ortogonalização simétrica de Löwdin apenas nos orbitais não ocupados dos orbitais de Schmidt obtidos para os NRB. Os NAO mantêm a forma dos orbitais que os compõem, enquanto permitem estimar a dependência radial e angular dos elementos da matriz de Fock¹⁴⁰. É possível determinar-se a população dos orbitais ($q_i^{(A)}$) pela diagonal dos elementos da matriz de densidade dos NAO¹⁴⁰. Esse valor deve satisfazer o princípio da exclusão de Pauli e, assim, está contido entre $0 \leq q_i^{(A)} \leq 2^{140}$.

A próxima etapa do processo é a obtenção dos NHO (*Natural Hybrids Orbitals*)^{136,138-140}. Considerando-se a matriz de densidade P, essa pode ser dividida em sub-blocos, referentes aos orbitais de um centro, P_{AA} para o átomo A, e orbitais de dois centros (matriz 2x2), P_{AL} , para um orbital entre o átomo A e o átomo L¹³⁶. Com a diagonalização da matriz, é possível obter-se o autovalor (n) e o autovetor (h) em relação à matriz de superposição S^{136} . Uma vez que são não ortogonais, é necessária a ortogonalização de todos os orbitais conseguidos dessa maneira para cada centro $\{\bar{h}_n^{(A)}, \bar{h}_l^{(A)}, \bar{h}_m^{(A)}, \dots\}$ obtendo-se os NHO de cada centro¹³⁶. De posse dos orbitais híbridos, o NBO (*Natural Bond Orbital*) pode ser obtido^{139,140}.

Os coeficientes de hibridização, ajustados numericamente, resultam em híbridos otimizados de ocupação máxima dentro de uma tolerância programável¹³⁶. Dois problemas inerentes ao ajuste podem ocorrer: (i) se a função de ajuste que descreve os coeficientes for uma função muito plana, pode haver uma convergência incompleta, e (ii) há sempre a possibilidade de otimização para um mínimo local ao invés do mínimo global¹³⁶.

Como são função da geometria e ambiente, os NHO são normalmente intransferíveis entre moléculas de diferentes sistemas¹³⁶. Uma consequência direta do processo de individualização das contribuições é que a energia de cada um deles pode ser estimada¹³⁸. Para tal, a linha e a coluna referente à contribuição de um determinado orbital é deletada da matriz SCF e a energia total é recalculada¹³⁸ ou pode utilizar-se a teoria da segunda ordem de

perturbação¹³⁹. A diferença energética entre as duas matrizes corresponde à energia do orbital em questão, sendo ele populado ou de Rydberg¹³⁸. Os orbitais contêm quase a totalidade da densidade eletrônica (99,9%), assim, a estrutura de Lewis obtida dessa forma, possui a energia advinda da energia covalente, das energias não covalentes, dos efeitos de troca, multipolo eletrostático e polarização¹⁴⁰. O NBO é capaz de refletir as diferenças de eletronegatividades interatômica e incorporar alterações de hibridização e polarização¹⁴⁰.

Pequenas transferências de carga podem corresponder a grandes variações energéticas¹⁴⁰. Reed e Weinhold¹³⁸, estudando dímeros de água, pontuam que mesmo com transferências de carga da ordem de 0,01 elétrons aos orbitais antiligantes, há uma estabilização do complexo com ligação de hidrogênio. A polarização da ligação H–O aumenta a população eletrônica no O, resultando em um aumento de caráter s dessa ligação e tornando o H um melhor aceptor de elétrons, ocasionando uma sinergia para o reforço da ligação de hidrogênio, por outro lado, o caráter p dos elétrons não ligantes do oxigênio é aumentado, aumentando a difusão e a superposição aos orbitais antiligantes¹⁴⁰. O aumento do momento dipolo leva a interações melhores diminuindo as distâncias entre as moléculas de água¹⁴⁰. Segundo Ruben *et al.*¹¹, o MP2 pode ser associado ao NBO para descrição de interações por deslocalização eletrônica.

Yang e colaboradores¹³⁰ analisaram a solvatação do MMP⁻¹ e concluíram que a interação com o solvente é essencial na descrição do sistema através de análise NBO usando HF/6-31+G**. Há a transferência de carga dos orbitais que contém os pares de elétrons do oxigênio para o orbital não ligante da ligação H–O da água, sendo a distância e a orientação importantes nesse processo¹³⁰.

3.10. Átomos em moléculas

A importância da densidade eletrônica já foi enfatizada por vários autores, especialmente aqueles que utilizam as ideias propostas por Politzer e Murray¹⁴¹. A análise via AIM (*Atoms In Molecules*) ou QTAIM (*Quantum Theory of Atom In Molecules*), inicialmente proposta por esses autores, parte da definição de pontos críticos (CPs) na topologia através da análise topológica^{120,142–145}. A topografia molecular é localmente dependente das contribuições atômicas e os potenciais superficiais regem as interações atômicas¹⁴¹. Um ponto crítico é definido como uma bifurcação na topologia¹⁴⁶. Essa definição é realizada em função de gradientes, funções escalares na forma de vetor tangentes à curva de densidade eletrônica¹²⁰. Os pontos críticos são identificados por uma função que define locais em que a

distribuição de carga eletrônica é nula ($\nabla\rho=0$)^{120,142–145}. A densidade eletrônica e o seu gradiente são definidos nas funções 46 e 47 abaixo, respectivamente¹⁴³:

$$\rho(r) = \sum_i \eta_i |\varphi_i(r)|^2 = \sum_i \eta_i \left| \sum_j C_{j,i} X_j(r) \right|^2 \quad 46$$

Em que η_i está relacionado à ocupação do orbital i ; φ_i é a sua função de onda; e X_j a função de base deste. C é o coeficiente da matriz do elemento da i -ésima linha e j -ésima coluna, com o coeficiente de expansão j do orbital de função de base i . O valor de $\nabla\rho(r)$ é dado em unidades atômicas de densidade (Bohr⁻³).

$$|\nabla\rho(r)| = \sqrt{\left(\frac{\partial\rho(r)}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial\rho(r)}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial\rho(r)}{\partial z}\right)^2} \quad 47$$

Por meio da definição da quantidade de valores zero e negativos na matriz hessiana do ponto crítico ele recebe uma classificação^{144,145}, normalmente denotada como $(\underline{r}, \underline{s})$ em que $\underline{r}$ refere-se à quantidade de valores diferentes de zero e $\underline{s}$ ao somatório dos sinais dos autovalor^{144,145,147}. Para um ponto crítico de equilíbrio de um sistema molécula estável, $\underline{r}$ é igual a 3 (formado por λ_1, λ_2 e $\lambda_3 \neq 0$)¹⁴⁵. Portanto, o ponto crítico pode assumir os seguintes valores e características^{143–145,147,148}:

(3,-3) ou (NCP): máximos locais, referente às posições atômicas ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$). No caso da utilização de outras funções, pode também estar relacionada aos pares não ligantes;

(3,-1) ou (BCP): geralmente aparece entre pares atômicos ($\lambda_1, \lambda_2 < 0, \lambda_3 > 0$). Suas características são normalmente usadas na classificação das ligações;

(3, +1) ou (RCP): normalmente relacionado às posições dentro de anéis ($\lambda_1 < 0, \lambda_2, \lambda_3 > 0$);

E, (3, +3) ou (CCP): relacionado à formação de gaiolas no Sistema ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 > 0$).

No software MultiWFN¹⁴⁸, a busca por CPs é determinada pelo método iterativo. Uma forma de verificar se o sistema possui todos os pontos críticos que o descrevem é a utilização da relação de Poincaré-Hopf^{143–145,147}. De acordo com ela, a soma da quantidade de cada tipo de ponto (n) deve satisfazer a relação mostrada na equação 48^{143,145}:

$$n(3,-3) - n(3,-1) + n(3,+1) - n(3,+3) = 1 \quad 48$$

Um valor diferente do esperado implica na ausência de identificação de algum CP¹⁴³. Vale salientar que o fato da relação retornar o valor esperado (1), não implica, necessariamente, que todos os pontos tenham sido encontrados, especialmente se funções mais complexas para o gradiente forem usados, como a Função de Localização Eletrônica (ELF)¹⁴³. Por esse motivo, uma análise dos CPs também deve ser realizada.

A linha (reta ou curva) que conecta um BCP a dois NCPs é chamada de caminho de ligação¹⁴³. O conjunto de caminhos de ligação que definem a estrutura molecular é chamado de gráfico molecular¹⁴³. A superfície entre as bacias (“*Interbasin surface*”; IBS) é formada por várias linhas derivadas de um BCP, gerando uma região que contém um NCP¹⁴³. As bacias são separadas por IBS. Do ponto de vista da análise AIM, o BCP é o ponto mais significativo¹⁴³. Como o BCP está na origem da superfície interatômica no caminho da ligação, suas propriedades estão relacionadas à natureza da interação e de forma independente da ordem de ligação¹⁴². A análise topológica é aplicável, inclusive, em estados de transição¹⁴². Na aplicação da metodologia AIM, as ordens de ligação são subestimadas e reduzidas, sendo a valência comparável àquela da análise de Mulliken-Mayer¹⁴⁹.

3.11. Característica dos BCPs

Depois de definidos os BCPs, eles podem ter as suas características analisadas por uma gama de indicadores, alguns dos quais utilizados nessa tese para caracterização das ligações atômicas nos ésteres de fosfato.

3.11.1. Elipticidade

Da análise da matriz hessiana emerge o primeiro parâmetro de análise (ε), elipticidade^{142,143}. Ele é definido pela equação 49^{142,143,150}:

$$\varepsilon(r) = \left[\frac{\lambda_1(r)}{\lambda_2(r)} \right] - 1 \quad 49$$

Sendo λ_1 é o menor e λ_2 o segundo menor valor da matriz Hessiana de ρ , sempre negativos^{142,143}. Este parâmetro faz uma análise perpendicular ao eixo ligação, mostrando a curvatura da densidade eletrônica. Ligações com caráter π têm distribuição cilíndrica ao redor do BCP¹⁴⁵. Esse índice é, portanto, tido como indicativo do caráter π ^{142,144,145} podendo ser utilizado, também, na classificação de ligações múltiplas¹⁴⁵. Nessas ligações, o laplaciano da densidade eletrônica é dominado por λ_1 e λ_2 ¹⁴². Enquanto ligações σ têm valores próximos para λ_1 e λ_2 (portanto $\varepsilon \sim 0$), e com $\lambda_1 < \lambda_2$ atrelados a ligações π ¹⁴². A

elipticidade varia de 0 a infinito¹⁴⁴ e, no caso de uma ligação com um caráter π , ela tender a sempre maior do que 0.

3.11.2. Laplaciano de densidade eletrônica

A análise de algumas características da densidade eletrônica no BCP permite caracterizar o tipo de ligação envolvida. Para isso, algumas funções são utilizadas. A primeira delas é o Laplaciano de densidade eletrônica $\nabla^2\rho(r)$, definido na equação 50¹⁴³:

$$\nabla^2\rho(r) = \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(r)}{\partial z^2} \quad 50$$

O Laplaciano também se conecta com as energias cinética ($G(r)$) e potencial ($V(r)$) da densidade eletrônica da interação atômica pela da equação 51^{120,150}:

$$\nabla^2\rho(r) = [V(r) + 2G(r)] \cdot \left(\frac{4m}{h^2}\right) \quad 51$$

Ligações covalentes apresentam valores altos de densidade eletrônica (concentrada na região intermolecular) e Laplaciano negativo, a energia da densidade eletrônica total é dominada por valores maiores de energia potencial, enquanto para ligações iônicas as concentrações são pequenas e com valores positivos de Laplaciano¹⁵¹. Para interações de camada fechada, a energia potencial e cinética são próximas, com a primeira ligeiramente maior em módulo, assim, a energia total é positiva, mas tende a zero¹⁵¹.

3.11.3. Lagrangiano da energia cinética

O Lagrangiano da energia cinética da densidade $G(r)$ é definido pela equação 52¹⁴³:

$$\begin{aligned} G(r) &= -\frac{1}{2} \sum_i \eta_i |\nabla \varphi_i(r)|^2 \\ &= -\frac{1}{2} \sum_i \eta_i \left\{ \left(\frac{\varphi_i(r)}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\varphi_i(r)}{\partial y} \right)^2 + \left(\frac{\varphi_i(r)}{\partial z} \right)^2 \right\} \end{aligned} \quad 52$$

Através da equação 53, o $G(r)$ pode ser rescrita como 54:

$$\nabla \rho_i = \nabla(\eta_i \varphi_i^2) = 2\eta_i \varphi_i \nabla \varphi_i \quad 53$$

$$G(r) = -\frac{1}{8} \sum_i \frac{\nabla \rho_i \cdot \nabla \rho_i}{\nabla \rho_i} \quad 54$$

O Lagrangiano da energia cinética se conecta ao Laplaciano e ao hamiltoniano da energia cinética através da equação 55:

$$\frac{1}{4} \nabla^2 \rho(r) = G(r) - K(r) \quad 55$$

3.11.4. Operador da energia cinética da densidade

O Operador da energia cinética da densidade $K(r)$ é definido pela equação 56¹⁴³:

$$K(r) = -\frac{1}{2} \sum_i \eta_i \varphi_i^*(r) \nabla^2 \varphi_i(r) \text{ operando de } \langle \varphi | (-1/2) \nabla^2 | \varphi \rangle \quad 56$$

3.11.5. Energia potencial da densidade

E a energia potencial da densidade $V(r)$ definida via teorema do virial através da equação 57^{143,150}:

$$V(r) = -K(r) - G(r) = \frac{1}{4} \nabla^2 \rho(r) - 2 G(r) \quad 57$$

Como $G(r)$ é sempre positivo, pois é resultado de um termo quadrático, o Laplaciano somente será menor que zero se o termo potencial for suficientemente negativo, o que ocorre no caso das ligações covalentes¹²⁰. O valor positivo do Laplaciano, por outro lado, indica cargas mais próximas aos núcleos e, portanto, uma ligação de caráter mais iônico, com ausência de densidade no BCP¹²⁰. Como as análises são baseadas nas densidades eletrônicas, existe, assim, uma dependência intrínseca das funções de base utilizadas¹²⁰.

3.11.6. Energia eletrônica da densidade

Uma outra forma de se avaliar as características no BCP é a utilização de $H(r)$ (Energia eletrônica da densidade)¹⁴³, mais apropriada para interação mais fracas¹²⁰. O termo $H(r)$ é definido pela equação 58^{143,145,150}:

$$H(r) = V(r) + G(r) = -K(r) \quad 58$$

A classificação é dada de acordo com a Tabela 1 abaixo, ($V(r)$ sempre é negativo e $G(r)$ sempre é positivo)^{145,150}:

Tabela 1 – Classificação dos BCPs de acordo com suas características.

$\nabla^2 \rho(r)$	$ v(r) $	$h_e(r)$	Tipo ^a
<0	>g(r)	<0	Ligações covalentes, não ou fracamente polares
>0	>g(r)	<0	Interações intermediárias
>0	< g(r)	>0	Interações de camada fechada

^a Adaptação das referências^{145,150}.

Macchi, em mais de um trabalho^{152,153}, propõe uma classificação similar, mas com outros parâmetros envolvidos. Macchi, Proserpio e Sironi¹⁵² pontuam que para interações intermediárias muito polarizadas (ex:CO), o valor do laplaciano é arbitrário, não colaborando com a definição do tipo de ligação.

3.12. Função de Localização Eletrônica

Alternativamente à densidade eletrônica, a Função de localização eletrônica (*Electron Localization Function*) ELF pode ser utilizada na definição dos pontos críticos. Na análise via ELF, o número de elétrons de uma bacia (“*basin*”) é a integral de densidade de carga, $q(A)$, sobre o volume definido por esta região de acordo com o princípio de exclusão de Pauli¹⁴⁶. Se a bacia contém menos de dois elétrons, ela é classificada como insaturada¹⁴⁶. Se um domínio possui mais de um atrator ela é dita redutível, por outro lado, se contém apenas um atrator ela é irredutível¹⁴⁶. Usando uma função de deslocalização eletrônica $n(r)=f$ (isosuperfície), os atratores podem ser isolados até bifurcações na superfície¹⁴⁶. Os atratores são classificados, assim como na RPECV como de cerne, ligantes (compartilhados) ou não ligantes^{146,154}. Em uma ligação, ao menos um atrator ligante está presente, (exceto para o hidrogênio)¹⁴⁶. A bacia é, por conseguinte, um espaço (subespaço do todo), no qual os elétrons de um atrator específico estão contidos^{143,146}. Considerando o ajuste das curvas gaussianas, o ELF tem um ajuste melhor devido à probabilidade assimétrica de distribuição nas moléculas polares¹⁵⁵.

Como está relacionado a energia cinética, a fórmula é extensível a análises do tipo DFT^{146,148,154}. Considerando-se o espaço tridimensional do orbital ϕ_i , Hartree Fock ou Kohn Sham, o ELF é definido pela equação 59¹⁴³:

$$ELF = \frac{1}{1 + \left(\frac{D}{D_h}\right)^2} \quad 59$$

Na qual $D(r)$ e $D_h(r)$ são definidos, respetivamente, como em **60** e **61**¹⁴³:

$$D(r) = -\frac{1}{2} \sum_i \eta_i |\nabla \varphi_i(r)|^2 - \frac{1}{8} \left[\frac{|\nabla \rho_\alpha(r)|^2}{\rho_\alpha(r)} + \frac{|\nabla \rho_\beta(r)|^2}{\rho_\beta(r)} \right] \quad 60$$

$$D_h = \frac{3}{10} (6\pi^2)^{2/3} \cdot [\rho_\alpha(r)^{5/3} + \rho_\beta(r)^{5/3}] \quad 61$$

Em sistemas de camada fechada, $\rho_\alpha = \rho_\beta = (1/2)\rho$, portanto os termos são simplificados a **62** e **63**, para a densidade definida em **64**^{143,146,156}:

$$D(r) = -\frac{1}{2} \sum_i \eta_i |\nabla \varphi_i(r)|^2 - \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(r)|^2}{\rho(r)} \quad 62$$

$$D_h = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \cdot \rho(r)^{5/3} \quad 63$$

$$\rho = \sum_i^N |\varphi_i|^2 \quad 64$$

O ELF varia de 0-1, sendo valores maiores relativos à concentração de elétrons no espaço^{146,148,154}, por exemplo, elétrons internos, ligação covalente ou para não ligantes^{148,157}, enquanto valores de 0,5 estão associados às probabilidades de pares do tipo gasoso¹⁵⁴.

Segundo Chamorro, Fuentealba e Savin¹⁵⁵, é possível separar as contribuições atômicas para cada região de probabilidade de se conter elétrons. Dessa forma, regiões podem ser definidas e nomeadas em função da sua característica, como $C(X)$, para os elétrons de core do átomo, analogamente à $V(X)$, elétrons de valência para o mesmo átomo¹⁵⁵. Quando os elétrons estão envolvidos em região de ligação, a bacia leva o nome dos dois átomos envolvidos, ex. $V(X,Y)$ para a ligação entre os átomos X e Y ^{155,158}.

O uso da ELF, juntamente com a metodologia AIM, permite verificar a contribuição atômica em número de elétrons para construção da bacia ELF e, logo, verificar a polaridade da ligação¹⁴³.

3.13. Análises com o MultiWFN¹⁴⁸

Aqui são descritas brevemente as análises eletrônicas realizadas via MultiWFN¹⁴⁸. Esse software não gera os arquivos com resultados para as funções de onda, mas importa os resultados de outros softwares. Nesse trabalho, os resultados do Software Gaussian09 em formatos com informação das funções de onda (.wfx) e pontos de verificação (.fchk) serviram de input para o MultiWFN. As análises foram executadas exatamente como descrito no manual do software. Foram utilizadas as análises de: ordem de ligação de Mayer (MBO); ordem de ligação “Fuzzy” (*Fuzzy Bond Order Index* ou FBO); contribuição atômica para a bacia ELF; índice de energia (EI) e índice de polarização da ligação (BPI). No Anexo 1.2, descreve-se esse conjunto de métodos de maneira um pouco mais detalhada.

3.14. Metodologia de execução

Dos diversos protocolos de otimização testados por Florián e Warshel⁸, o MP2/6-31+G(d,p) para refinamento estrutural e o HF/6-31G(d) para buscas preliminares se mostraram suficientemente adequados, a dependência da geometria foi mínima em relação aos protocolos, mesmo sendo testadas funções de base mais completas como triple- ζ e metodologias MP4, sendo que essa última metodologia desestabiliza os produtos de reação. Duarte *et al.*⁴⁵ sugere que é necessário usar funções de base mais completas, polarização e dispersão para resultados mais acurados. Utilizar análise com mais de um funcional é importante segundo Barrozo⁶³.

Em um primeiro momento, todos os ésteres de fosfato foram otimizados no *software* Gaussian09 para mínimos energéticos, confirmados pela análise vibracional em metodologia M06-2X^{159–162}, B3LYP^{124,125,163,164} e MP2¹⁶⁵, e conjunto de funções de base 6-31+G(d,p)^{166–168}. Posteriormente, de posse dessa configuração, procederam-se os cálculos computacionais para a obtenção dos orbitais moleculares NBO^{136–138,140}, cargas Mulliken¹³¹ e cargas atômicas ChelpG^{123,169}, no mesmo software.

Obteve-se um intermediário da reação do MMP neutro e OH⁻ como nucleófilo (segunda etapa da reação MMP⁻+H₂O), bem como dos estados de transição do ataque nucleofílico e da saída do grupo abandonador com metodologia M06-2X e função de base 6-31+G(d,p). Foram realizadas, também, duas varreduras estruturais: uma do fosforano (MMP+OH⁻) com carga -1, a fim de obter-se informações sobre as alterações energéticas com as rotações dos hidrogênios ácidos, e outra varredura da interação de uma molécula de água com um dos oxigênios não protonado do fosforano (MMP⁻+OH⁻), ambas com metodologia M06-2X e função de base 6-31+G(d,p). As

estruturas identificadas como sendo de maior interesse para a superfície gerada na primeira varredura, bem como os reagentes, produtos e estados de transição, foram reotimizadas com metodologia MP2/6-31+G(d,p), com o intuito de melhorar a descrição dessas espécies. Posteriormente, essas estruturas foram analisadas com os programas MultiWFN (análise topológica, ordem de ligação e polaridade) e Gaussin09 (cargas ChelpG, NBO e propriedades estruturais). Para contribuição de orbitais d nos OM, o mínimo de contribuição foi definido em 1%, enquanto no NBO esse valor não foi alterado do padrão do programa. Os resultados NBO para pares não ligantes nos oxigênios equatoriais foram tabulados levando-se em consideração a similaridade de forma LP1 (Lóbulos laterais perpendiculares à ligação O–H) e LP2 (lóbulos no eixo da ligação O–H), assim como os orbitais ligantes P–O do oxigênio não ligado (O_3), diferenciados em sigma e pi. A diferenciação dos oxigênios axiais, equatoriais e não ligados pode ser vista na Figura 12.

As cadeias poliméricas de ácido metacrílico (PMA) foram simuladas com metodologia B3LYP e 6-31G(d,p), com e sem desprotonações dos monômeros, em fase gás e solvatação implícita SMD. Cadeias curtas de PMA também foram simuladas nos softwares Gaussian09 e MOPAC com metodologia semiempírica PM6. Posteriormente, utilizando o MOPAC com metodologia PM6 e o pacote Sparkle, específico para Lantanídeos, foram simuladas as interações dos monômeros de metacrilato e de uma espécie saturada desses monômeros protonados e desprotonados interagindo com os metais Lantanídeos.

Por fim, simulou-se a desprotonação em solução aquosa do monômero saturado, utilizando a metodologia B3LYP, função de base 6-31G(d,p) e SMD como solvente implícito.

CAPÍTULO 4. SIMULAÇÕES DE ÉSTERES DE FOSFATO

Nesse capítulo serão apresentados e discutidos os resultados referentes às implicações estruturais e eletrônicas para os diferentes ésteres de fosfato. A primeira etapa, na tentativa de entender melhor o processo de hidrólise, foi estudar a natureza dos próprios ésteres. Foram também avaliados em suas formas desprotonadas, uma vez que em água, um equilíbrio ácido-base é estabelecido. O tamanho da cadeia foi variado de 1 a 3 átomos de carbono.

Para a definição das propriedades estruturais, alguns parâmetros de distância e ângulos foram selecionados de acordo com a estrutura básica dos ésteres de fosfato, como representado na Figura 13.

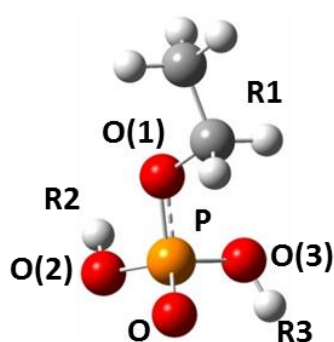


Figura 13 - Representação da estrutura dos ésteres de fosfato apresentados no trabalho

Na Figura 13, os átomos de oxigênio ligados por meio de ligações simples ao fósforo foram identificados de 1 a 3. Essa representação é mantida para as espécies desprotonadas. Os parâmetros analisados foram os comprimentos das ligações P–O e os ângulos de ligação $\angle \text{O}=\text{P}-\text{O}(\text{N})$ e $\angle \text{O}(\text{N})-\text{P}-\text{O}(\text{N}')$.

4.1. Monoésteres de fosfato

Nos monoésteres de fosfato, um dos átomos de oxigênios realiza dupla ligação com o átomo central, outros dois se ligam a um hidrogênio ácido e o quarto átomo de oxigênio está ligado a um grupo alquil descrevendo a função éster. A Tabela 2 apresenta os dados referentes às alterações estruturais do Monometil Fosfato (MMP), Monoetil Fosfato (MEP), e Monopropil Fosfato (MPP), respectivamente, com relação às suas estruturas desprotonadas, utilizando a função de base 6-31+G(d,p) e diferentes níveis de teoria de cálculo, além de alguns dados de literatura disponíveis sobre as mesmas moléculas.

Tabela 2 – Seleção de dados estruturais para o MMP, MEP e o MPP, em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p), comprimentos de ligação em Angstroms e ângulos em graus.

Cálculo	Comprimento de Ligação				$\angle$ X–P=O			$\angle$ X–P–OR1		$\angle$ X–P–OR2
	P=O	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(3)
MMP*¹⁷⁰	1,46	1,58	1,59	1,60	117,4	115,7	115,4	101,6	101,9	102,7
MMP^{-1*}170	1,49	1,68	1,65	1,48	107,9	107,8	123,6	96,3	108,5	109,2
M06-2X MMP	1,47	1,59	1,59	1,61	118,8	114,4	113,6	100,9	101,2	106,2
M06-2X MMP⁻¹	1,50	1,67	1,65	1,49	107,9	107,6	123,4	97,0	108,2	109,6
M06-2X MMP⁻²	1,54	1,76	1,53	1,54	102,5	116,4	114,4	101,4	102,5	116,4
B3LYP MMP	1,48	1,61	1,61	1,63	119,2	113,8	113,9	100,7	101,3	106,1
B3LYP MMP⁻¹	1,51	1,69	1,67	1,50	108,4	107,5	123,4	96,6	108,4	109,3
B3LYP MMP⁻²	1,55	1,79	1,54	1,55	102,8	116,3	114,5	100,7	102,8	116,3
MP2 MMP	1,48	1,61	1,61	1,63	119,5	114,0	113,9	100,6	100,7	106,3
MP2 MMP⁻¹	1,52	1,69	1,67	1,51	108,6	107,4	123,5	96,6	108,0	109,4
MP2 MMP⁻²	1,56	1,79	1,54	1,56	102,6	116,5	114,3	100,9	102,6	116,5
MEP*¹⁷⁰	1,47	1,58	1,60	1,60	117,5	115,5	115,4	101,7	101,9	102,6
MEP^{-1*}170	1,52	1,69	1,63	1,51	108,0	113,4	118,3	93,3	109,7	111,1
MEP^{-2*}+171	1,54	1,69	1,54	1,54	103,5	112,9	114,6	105,4	104,0	114,9
M06-2X MEP	1,47	1,59	1,59	1,61	118,8	114,2	113,6	101,1	101,3	106,0
M06-2X MEP⁻¹	1,50	1,67	1,65	1,49	108,2	107,4	123,4	97,0	107,9	109,7
M06-2X MEP⁻²	1,53	1,77	1,54	1,54	101,3	116,7	116,5	102,7	102,2	114,1
B3LYP MEP	1,48	1,60	1,61	1,63	119,4	113,6	113,8	100,9	101,4	106,0
B3LYP MEP⁻¹	1,51	1,69	1,67	1,50	108,3	107,5	123,5	96,6	108,3	109,2
B3LYP MEP⁻²	1,54	1,80	1,55	1,55	100,7	116,6	116,4	102,6	102,7	114,4
MP2 MEP	1,48	1,61	1,61	1,63	119,6	113,8	113,9	100,6	100,8	106,2
MP2 MEP⁻¹	1,52	1,69	1,67	1,51	108,6	107,4	123,6	96,6	107,9	109,5
MP2 MEP⁻²	1,54	1,79	1,55	1,56	100,9	116,7	116,6	102,8	102,2	114,1
MPP*¹⁷⁰	1,46	1,59	1,59	1,61	119,3	113,9	113,6	100,7	101,3	106,1
MPP^{-1*}170	1,48	1,68	1,65	1,49	108,3	109,3	123,8	96,2	107,8	107,9
M06-2X MPP	1,47	1,59	1,59	1,61	118,9	114,2	113,5	101,1	101,4	106,0
M06-2X MPP⁻¹	1,50	1,67	1,65	1,49	108,0	107,5	123,5	97,0	108,0	109,6
M06-2X MPP⁻²	1,54	1,77	1,53	1,54	102,3	116,5	114,5	101,1	102,1	116,6
B3LYP MPP	1,48	1,60	1,61	1,63	119,4	113,6	113,8	100,9	101,5	106,0
B3LYP MPP⁻¹	1,51	1,69	1,67	1,50	108,4	107,4	123,6	96,6	108,2	109,3
B3LYP MPP⁻²	1,55	1,80	1,54	1,55	102,5	116,5	114,7	100,6	102,5	116,5
MP2 MPP	1,48	1,61	1,61	1,63	119,6	113,8	113,9	100,6	100,8	106,2
MP2 MPP⁻¹	1,52	1,69	1,67	1,51	108,5	107,4	123,6	96,5	107,8	109,5
MP2 MPP⁻²	1,54	1,79	1,55	1,55	100,8	116,6	116,7	102,3	102,3	114,5

*Resultados teóricos de literatura; +Solvatado.

É possível notar que, independentemente da metodologia, os resultados estruturais foram semelhantes. Logo, qualquer um dos métodos é adequado às otimizações estruturais desse tipo de molécula. Além disso, segundo Ruben *et al.*¹¹, o B3LYP gera resultados suficientemente adequados em relação ao MP2 nestes sistemas para descrever o efeito anomérico, ponto reforçado por Summerton, Evanseck e Chapman⁹⁴.

De maneira geral, as desprotonações geram variações estruturais similares entre os monoésteres, compatíveis com o aumento de simetria da molécula. A medida que perdem os

hidrogênios ácidos, os átomos de oxigênio que continham esses hidrogênios tornam-se equivalentes, aproximando-se do átomo de P - essa aproximação é atribuída em outras situações ao caráter de dupla ligação gerado ao estabelecimento de algum grau de ressonância⁴⁷. O caráter de dupla ligação implica em aumento de contribuição de orbitais p⁴⁷ e a desprotonação aumenta o caráter de dupla ligação pela posição APP⁴⁷.

O oxigênio da função éster (O1) e o oxigênio não ligado (O), por outro lado, se afastam do fosforo dado o maior comprometimento desses átomos em outras ligações. Para as primeiras desprotonações, os ângulos de ligações formados pelos oxigênios desprotonados aumentam devido à repulsão entre eles, diminuindo o ângulo destes com o oxigênio da função éster. O ângulo entre os oxigênios com radicais também diminui como consequência dessa repulsão. Na segunda desprotonação, a situação dos oxigênios sem radical em uma posição quase planar pode ser interpretada como uma aproximação da estrutura similar àquela do metafosfato. Essas variações ocorreram independentemente da metodologia de cálculo empregada.

As distâncias (P–O1) experimentais em sólidos de monofosfatos diânions é da ordem de 1,60Å¹⁷². Brandão¹⁷³ apresenta em seu trabalho uma compilação de distâncias em alquil monofosfato diânions sólidos 1,60Å e ~1,58-1,64Å para monoânions diversos. Em meio aquoso, para as demais ligações P–O, a distância é da ordem de 1,51Å, considerando-se o valor de 1,62Å para a ligação P–O1¹⁷⁴. Os valores aqui encontrados são superiores aos da literatura, provavelmente devido à simulação ter sido realizada em fase gasosa, em que não há interações intermoleculares com o solvente ou moléculas similares, caso dos líquidos e sólidos, respectivamente. Esse efeito pode ser observado verificando-se as distâncias P–O(1) da literatura para MEP⁻², na qual a distância em MEP⁻² (solvatado) é menor do que das simulações.

As alterações das cargas atômicas do MMP, MEP e MPP, com relação à suas estruturas desprotonadas, são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Carga CHELPG atômicas (a.u.) calculadas para as estruturas MMP, MEP e o MPP, em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).

Cálculo	P	P=O	P-O(1)	P-O(2)	P-O(3)	R(1)	R(2)	R(3)
M06-2X MMP	1,302	-0,663	-0,454	-0,650	-0,668	0,063	0,443	0,431
M06-2X MMP⁻¹	1,419	-0,875	-0,545	-0,750	-0,816	0,208	0,396	-
M06-2X MMP⁻²	1,681	-1,040	-0,651	-1,052	-1,040	0,421	-	-
B3LYP MMP	1,289	-0,652	-0,453	-0,644	-0,656	0,106	0,433	0,418
B3LYP MMP⁻¹	1,443	-0,878	-0,558	-0,753	-0,819	0,282	0,385	-
B3LYP MMP⁻²	1,705	-1,044	-0,679	-1,055	-1,044	0,564	-	-
MP2 MMP	1,477	-0,739	-0,513	-0,700	-0,715	0,115	0,455	0,443
MP2 MMP⁻¹	1,590	-0,940	-0,592	-0,794	-0,884	0,240	0,412	
MP2 MMP⁻²	1,814	-1,085	-0,683	-1,097	-1,085	0,395		
M06-2X MEP	1,280	-0,662	-0,517	-0,639	-0,670	0,392	0,445	0,429
M06-2X MEP⁻¹	1,396	-0,874	-0,597	-0,736	-0,819	0,490	0,397	
M06-2X MEP⁻²	1,697	-1,037	-0,739	-1,050	-1,047	0,736		
B3LYP MEP	1,273	-0,653	-0,517	-0,634	-0,659	0,400	0,434	0,417
B3LYP MEP⁻¹	1,406	-0,872	-0,606	-0,736	-0,815	0,531	0,386	
B3LYP MEP⁻²	1,712	-1,040	-0,751	-1,048	-1,048	0,797		
MP2 MEP	1,455	-0,739	-0,575	-0,688	-0,718	0,434	0,455	0,444
MP2 MEP⁻¹	1,558	-0,935	-0,645	-0,776	-0,886	0,518	0,412	
MP2 MEP⁻²	1,837	-1,085	-0,777	-1,097	-1,093	0,725		
M06-2X MPP	1,328	-0,669	-0,552	-0,653	-0,670	0,272	0,451	0,423
M06-2X MPP⁻¹	1,418	-0,879	-0,615	-0,737	-0,820	0,344	0,399	
M06-2X MPP⁻²	1,674	-1,041	-0,702	-1,028	-1,043	0,455		
B3LYP MPP	1,313	-0,660	-0,542	-0,646	-0,660	0,278	0,438	0,413
B3LYP MPP⁻¹	1,429	-0,875	-0,619	-0,736	-0,820	0,388	0,385	
B3LYP MPP⁻²	1,706	-1,046	-0,704	-1,038	-1,046	0,485		
MP2 MPP	1,504	-0,746	-0,610	-0,704	-0,721	0,307	0,462	0,439
MP2 MPP⁻¹	1,588	-0,937	-0,671	-0,776	-0,893	0,382	0,410	
MP2 MPP⁻²	1,825	-1,079	-0,747	-1,091	-1,094	0,464		

A análise da Tabela 3 pode ser feita, de forma geral, acompanhando a diminuição da carga total das espécies. A medida em que ocorre a desprotonação, a carga atômica do fosforo aumenta, enquanto a carga dos oxigênios diminui. Além disso, com a saída do hidrogênio ácido, os oxigênios desprotonados passam a apresentar cargas similares, independentemente da metodologia de cálculo. Para os hidrogênios ligados ao oxigênio, as cargas no composto neutro são similares, mesmo variando o tamanho da cadeia carbônica, sendo as cargas dos hidrogênios ácidos maiores se comparados ao carbono do éster (H:0,42-0,46 e C:0,06-0,40), independentemente da metodologia utilizada. Com a primeira desprotonação, a carga do segundo hidrogênio ácido diminui, enquanto a carga do carbono do éster aumenta. No caso do MEP, após a primeira desprotonação, a carga do primeiro carbono do grupo alquil fica superior ao hidrogênio ácido e, após a segunda desprotonação, a carga desse carbono fica consideravelmente superior aos hidrogênios ácidos da espécie neutra, o aumento da carga supera em até cerca de 50% o valor inicial da carga do hidrogênio ácido na molécula neutra.

Esse efeito pode ser de especial interesse na catálise da reação e é similar àquele já descrito pelas teorias de Gutmann sobre catálises com base de Lewis¹⁷⁵. Nessa perspectiva, o grupo O^{-2} ligado ao fosforo, compromete muito mais a carga do átomo central do que o grupo ao OH^{-} . Apesar da diminuição da carga da molécula, a carga do fósforo aumenta, tornando-o mais suscetível a um possível ataque nucleofílico. No entanto, há de se levar em consideração que a mesma repulsão que gera o afastamento dos oxigênios impede uma aproximação do nucleófilo, corroborando com a diminuição da velocidade de hidrólise pontuada na literatura^{52,62,176,177}.

Esse fato pode também estar relacionado ao afastamento dos oxigênios com cargas negativas que após a segunda desprotonação descrevem ângulos em relação ao oxigênio éster de 100° , expondo a parte oposta a ele do fósforo ao ataque nucleofílico. Para o MMP e o MPP, a carga do primeiro carbono do grupo alquil somente se torna comparável a dos hidrogênios ácidos da espécie neutra após a segunda desprotonação. Do ponto de vista eletrônico, é interessante verificar os orbitais moleculares de fronteira avaliando suas energias por meio de diferentes métodos teóricos, assim como as regiões descritas por esses orbitais. A Tabela 4 apresenta os resultados para as espécies MEP, MMP e MPP e suas desprotonações, comparativos de energias de orbitais moleculares MP2 e orbitais de Kohn-Sham, utilizando a função de base 6-31+G(d,p) em diferentes níveis de teoria.

Tabela 4 – Diferenças energética em kcal/mol dos orbitais de fronteira em relação ao orbital HOMO para as estruturas MMP, MEP e MPP e suas desprotonações, utilizando diferentes metodologias e 6-31+G(d,p).

Espécie	Metodologia	Δ Energia		
		HOMO -1	LUMO	LUMO +1
MMP	B3LYP	-4,94	177,69	196,74
	M06-2X	-5,57	233,62	249,31
	MP2	-5,13	329,79	340,83
MMP⁻¹	B3LYP	-10,79	127,11	135,84
	M06-2X	-11,49	176,39	184,05
	MP2	-11,13	265,46	275,64
MMP⁻²	B3LYP	-16,42	60,22	91,50
	M06-2X	-17,19	108,40	135,00
	MP2	-16,77	193,57	222,84
MEP	B3LYP	-5,08	177,38	197,64
	M06-2X	-5,99	232,77	248,69
	MP2	-5,52	328,80	341,63
MEP⁻¹	B3LYP	-10,67	120,49	135,27
	M06-2X	-11,19	170,87	183,13
	MP2	-11,06	259,93	274,23
MEP⁻²	B3LYP	-15,19	56,26	70,83
	M06-2X	-15,34	105,25	117,57
	MP2	-15,07	189,60	203,35
MPP	B3LYP	-5,10	177,39	193,96
	M06-2X	-6,00	232,72	247,67
	MP2	-5,65	328,56	340,38
MPP⁻¹	B3LYP	-10,57	111,25	128,31
	M06-2X	-11,33	161,65	176,06
	MP2	-11,03	251,39	266,47
MPP⁻²	B3LYP	-16,92	28,70	50,36
	M06-2X	-17,62	75,87	95,04
	MP2	-16,70	162,46	183,15

Analisando a Tabela 4, podemos observar que a diferença energética HOMO/LUMO diminui. Os resultados de orbitais calculados com MP2 são mais consistentes do que aqueles com DFT, M06-2X e B3LYP, pois inconsistências como orbitais desocupados com energias negativas, para as espécies neutras e, orbitais populados com energias positivas, para as espécies duplamente desprotonadas, não aparecem. As diferenças energéticas absolutas entre HOMO e os orbitais não populados analisados são maiores para a metodologia MP2, comparativamente aos resultados com DFT. Loncke e Berti⁴⁹ pontuam que, segundo a literatura, apesar de a DFT ser confiável para descrição eletrônica de ânions, falha na descrição de deslocalização por troca-correlação, o que pode explicar parte da diferença. As diferenças energéticas entre HOMO-1 e HOMO são de no mínimo 5kcal/mol, indicando que há certa diferenciação energética suficiente para a participação do orbital ocupado de fronteira nos possíveis mecanismos. A Figura 14 apresenta as regiões de densidade eletrônica dos orbitais HOMO e LUMO no nível MP2.

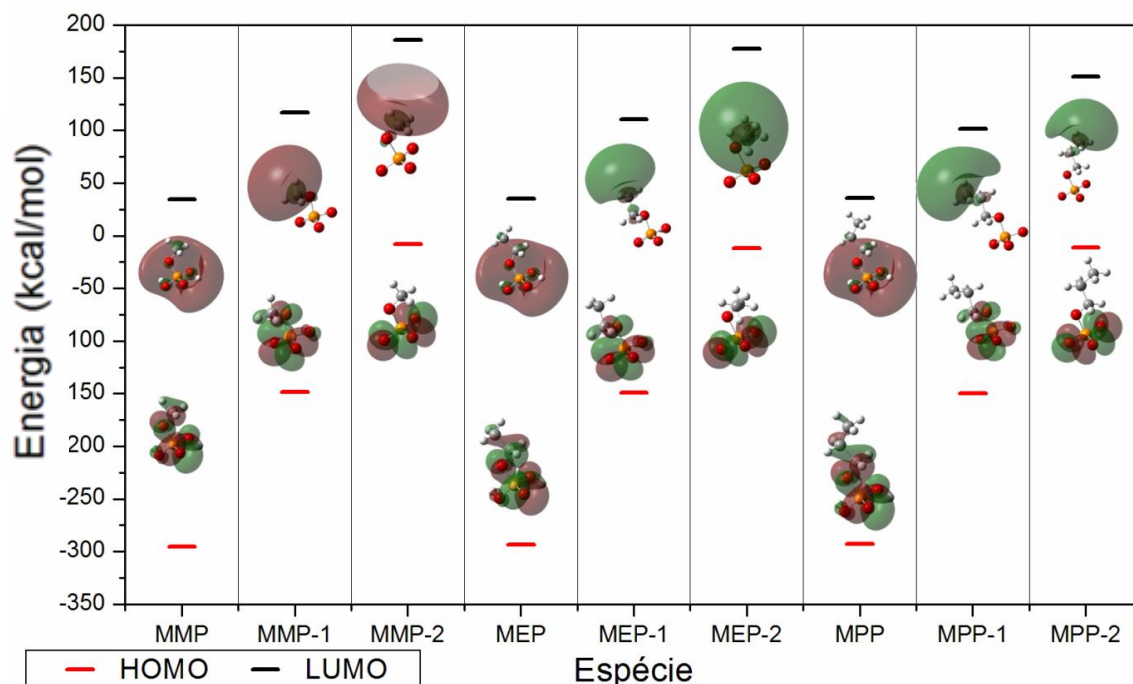


Figura 14 - Representação dos orbitais moleculares de fronteira do MMP, MEP e MPP e suas desprotonações obtidos em MP2 e 6-31+G(d,p).

À medida que ocorrem as desprotonações, as energias dos orbitais de fronteira aumentam. Enquanto os HOMOs apresentam visualmente simetria e contribuição de orbitais p dos oxigênios e estão concentrados no grupo fosfato - situação prevista na literatura⁴⁷ - os LUMOs, principalmente nas espécies desprotonadas, migram para as cadeias carbônicas, mais especificamente para o fim das cadeias. O fato dos orbitais LUMO, após as desprotonações, não corresponderem àquele próximo ao fósforo na molécula neutra, indica que os orbitais correspondentes das espécies protonadas tiveram sua energia aumentada com a desprotonação. Levando em consideração que o ataque nucleofílico tem dependência dos orbitais envolvidos na reação e que o fósforo é o átomo que recebe o ataque, a migração das regiões de densidade eletrônica para regiões mais distantes diminui, portanto, a probabilidade do ataque nucleofílico. Esse resultado vai de acordo com a literatura no sentido da diminuição da taxa de reação com o aumento do pH e das espécies desprotonadas^{52,62,176,177}. À medida que as desprotonações ocorrem, a energia absoluta dos orbitais também aumenta, mas a diferença HOMO-LUMO diminui. As energias e formas dos orbitais HOMO das diferentes espécies são similares, independentemente do tamanho da cadeia carbônica.

4.2. Diésteres de fosfato

A Figura 15 mostra o dimetil fosfato (DMP) como exemplo de um diéster de fosfato.

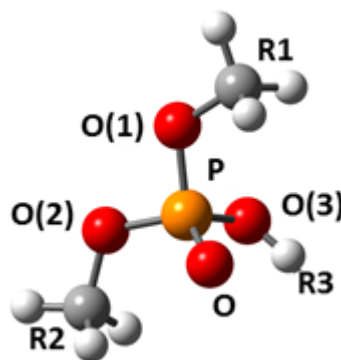


Figura 15 - Representação estrutural do dimetil fosfato (DMP)

Nos diésteres de fosfato, o átomo central de fósforo realiza dupla ligação com um oxigênio (O), enquanto dois oxigênios ligam-se, também, à cadeias carbônicas, O(1) e O(2), gerando as funções ésteres, além da ligação P–O(3). Devido ao caráter ácido do H do grupo OH, é passível uma desprotonação e geração de carga na molécula.

A Tabela 5 apresenta os dados referentes às alterações estruturais do di-metilfosfato (DMP), di-etilfosfato (DEP) e di-propilfosfato (DPP) com relação às suas estruturas desprotonadas, utilizando a função de base 6-31+G(d,p) e diferentes níveis de teoria de cálculo.

Tabela 5 - Seleção de dados estruturais para o DMP, DEP e o DPP, em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e com a função de base 6-31+G(d,p). Comprimentos de ligação em Angstroms e ângulos em graus.

Cálculo	Comprimento de Ligação				∠ X–P=O			∠ X–P–O–R1		∠ X–P–O–R2
	P=O	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(3)
DMP* ¹⁷⁰	1,46	1,60	1,58	1,60	115,0	113,7	117,9	106,3	100,7	101,5
DMP⁻¹* ¹⁷⁰	1,48	1,67	1,67	1,48	109,0	105,4	125,8	99,2	105,4	109,0
M06-2X DMP	1,48	1,59	1,59	1,62	117,9	117,9	111,4	98,4	104,7	104,7
M06-2X DMP⁻¹	1,50	1,66	1,66	1,50	108,1	110,5	121,7	94,4	110,5	108,1
B3LYP DMP	1,49	1,60	1,60	1,63	117,8	117,8	111,4	98,5	104,8	104,8
B3LYP DMP⁻¹	1,51	1,68	1,68	1,51	109,4	107,9	123,5	96,0	107,0	109,5
MP2 DMP	1,49	1,60	1,60	1,63	114,5	118,5	113,5	101,0	106,3	101,3
MP2 DMP⁻¹	1,52	1,67	1,67	1,52	110,5	108,1	121,8	94,3	108,1	110,5
DEP⁻¹* ¹⁷¹	1,51	1,63	1,65	1,52	110,9	105,6	118,9	98,8	110,4	110,3
M06-2X DEP	1,47	1,61	1,59	1,60	114,5	118,5	113,5	101,0	106,3	101,3
M06-2X DEP⁻¹	1,50	1,66	1,66	1,50	110,5	108,1	121,8	94,3	108,1	110,5
B3LYP DEP	1,48	1,62	1,61	1,61	118,3	118,1	111,6	97,5	104,6	104,8
B3LYP DEP⁻¹	1,51	1,68	1,68	1,51	108,2	110,2	122,1	94,3	110,2	108,2
MP2 DEP	1,48	1,62	1,61	1,62	118,2	118,1	111,4	97,7	104,8	104,8
MP2 DEP⁻¹	1,52	1,68	1,68	1,52	109,4	107,3	123,4	96,1	107,5	109,8
M06-2X DPP	1,48	1,59	1,59	1,62	117,8	117,8	111,4	98,5	104,8	104,8
M06-2X DPP⁻¹	1,49	1,67	1,65	1,50	109,4	107,9	123,5	96,0	107,0	109,5
B3LYP DPP	1,49	1,60	1,60	1,63	114,5	118,5	113,5	101,0	106,3	101,3
B3LYP DPP⁻¹	1,50	1,69	1,66	1,51	110,5	108,1	121,8	94,3	108,1	110,5
MP2 DPP	1,49	1,60	1,60	1,63	118,3	118,1	111,6	97,5	104,6	104,8
MP2 DPP⁻¹	1,51	1,69	1,67	1,52	108,2	110,2	122,1	94,3	110,2	108,2

*Resultados teóricos de literatura; [†]Solvatado.

Os dados estruturais apresentados na Tabela 7 diferem da literatura^{170,171} no máximo em 1%. Essa pequena diferença nos valores absolutos pode ser atribuída às diferentes estruturas de mínimo possíveis aos diésteres¹⁷⁸, devido à disposição espacial da cadeia carbônica. Brandão¹⁷³, em sua compilação de distâncias P-O1 em diésteres sólidos, observou valores de ~1,54-1,58Å, ligeiramente inferiores aos aqui reportados, o que pode ser atribuído ao efeito de interação intermolecular. Após a desprotonação, os oxigênios podem ser divididos em dois grupos, os que são atribuídos à função éster e os que estão ligados ao fósforo.

Com a desprotonação, o comprimento das ligações P-O aumentam, exceto para o oxigênio que foi desprotonado, essas variações são compatíveis com as variações de comprometimento eletrônico dos elétrons do oxigênio com o fósforo⁴⁷ que diminuem no primeiro caso e aumentam no segundo, respectivamente. Além disso, efeitos de carga que serão discutidos posteriormente fazem com que o ângulo $\angle O(3)-P=O$ aumente, com consequente diminuição do ângulo $\angle O(2)-P-O(1)$, oxigênio que realiza a função éster. A Tabela 6 apresenta os dados referentes às cargas atômicas do DEP, DMP e DPP com reação às suas estruturas desprotonadas, utilizando a função de base 6-31+G(d,p) e diferentes níveis de teoria de cálculo.

Tabela 6 - Carga CHELPG atômicas (a.u.) calculadas para as estruturas DMP, DEP e o DPP em suas formas neutras e desprotonadas, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).

Cálculo	P	P=O	P-O(1)	P-O(2)	P-O(3)	R(1)	R(2)	R(3)
M06-2X DEP	1,304	-0,655	-0,557	-0,561	-0,646	0,370	0,424	0,440
M06-2X DEP⁻¹	1,330	-0,832	-0,580	-0,580	-0,832	0,508	0,508	
B3LYP DEP	1,315	-0,652	-0,561	-0,573	-0,646	0,401	0,440	0,430
B3LYP DEP⁻¹	1,393	-0,842	-0,597	-0,597	-0,842	0,511	0,511	
MP2 DEP	1,475	-0,737	-0,618	-0,621	-0,692	0,441	0,471	0,449
MP2 DEP⁻¹	1,533	-0,910	-0,635	-0,635	-0,910	0,515	0,515	
M06-2X DMP	1,257	-0,691	-0,436	-0,436	-0,606	0,090	0,090	0,400
M06-2X DMP-1	1,416	-0,841	-0,558	-0,556	-0,841	0,257	0,249	
B3LYP DMP	1,257	-0,685	-0,447	-0,446	-0,601	0,153	0,147	0,389
B3LYP DMP-1	1,452	-0,846	-0,573	-0,572	-0,847	0,306	0,305	
MP2 DMP	1,446	-0,768	-0,503	-0,501	-0,658	0,144	0,137	0,414
MP2 DMP-1	1,605	-0,913	-0,605	-0,606	-0,913	0,249	0,257	
M06-2X DPP	1,302	-0,711	-0,514	-0,514	-0,599	0,272	0,272	0,384
M06-2X DPP-1	1,380	-0,818	-0,588	-0,597	-0,844	0,311	0,348	
B3LYP DPP	1,312	-0,705	-0,520	-0,520	-0,598	0,283	0,284	0,373
B3LYP DPP-1	1,358	-0,813	-0,574	-0,605	-0,828	0,311	0,398	
MP2 DPP	1,487	-0,787	-0,578	-0,578	-0,652	0,300	0,300	0,398
MP2 DPP-1	1,555	-0,889	-0,647	-0,652	-0,913	0,356	0,379	

A comparação de cargas das estruturas neutras e desprotonadas demonstra que a concentração de carga positiva se dá no fosforo e no primeiro carbono da cadeia carbônica,

enquanto os oxigênios têm sua carga diminuída, independentemente do nível de cálculo. Com a perda do hidrogênio ácido, há uma redistribuição eletrônica que aumenta a carga dos carbonos diretamente ligados aos oxigênios. Esse efeito é mais pronunciado no dimetiléster, mas o maior valor absoluto é encontrado para o dietilfosfato. Novamente, as teorias de Gutmann sobre catálises com base de Lewis¹⁷⁵ trazem uma luz sobre esse efeito. Sendo o O^{-2} uma base mais dura que o OH^{-} , a tendência é que a densidade eletrônica da ligação fique mais restrita a ele, aumentando a carga atômica do fósforo. Pode-se assumir que o grupo $-O^{-}$ é mais duro que o $-OH$ devido à força intrínseca¹⁷⁹, uma vez que a carga é um fator eletrostático importante na determinação dessa propriedade. Portanto, a desprotonação não faz com que a carga do fósforo diminua, e sim o contrário.

Os valores energéticos obtidos para os orbitais ocupados próximo aos orbitais de fronteira possuem certa consistência. Apesar de numericamente diferentes, o que pode ser atribuído às diferentes metodologias, as diferenças energéticas entre os orbitais HOMO-1 e HOMO em uma mesma metodologia se mantêm praticamente constantes, próximo à ~10 kcal/mol para as moléculas desprotonadas e ~1 kcal/mol para as espécies neutras. Para os orbitais não populados, a análise das diferenças é mais complicada devido às diferenças metodológicas inerentes aos métodos. A Tabela 7 apresenta os resultados energéticos dos orbitais de fronteira dessas espécies para diferentes metodologias.

Tabela 7 – Diferenças energética em kcal/mol dos orbitais de fronteira em relação ao orbital HOMO para as estruturas DMP, DEP e DPP e suas desprotonações, utilizando diferentes metodologias e 6-31+G(d,p).

Espécie	Metodologia	Δ Energia		
		HOMO -1	LUMO	LUMO +1
DMP	B3LYP	-0,72	180,69	195,58
	M062X	-0,83	235,99	245,85
	MP2	-0,70	331,21	334,90
DMP-1	B3LYP	-9,97	125,80	126,02
	M062X	-10,58	173,12	174,55
	MP2	-10,09	261,21	263,39
DEP	B3LYP	-4,43	177,92	191,53
	M062X	-4,02	231,89	244,55
	MP2	-3,99	326,70	336,54
DEP-1	B3LYP	-10,05	119,72	120,30
	M062X	-10,69	168,73	169,48
	MP2	-10,13	257,24	258,40
DPP	B3LYP	-0,80	180,20	190,93
	M062X	-1,19	234,50	243,87
	MP2	-1,15	329,36	335,32
DPP-1	B3LYP	-10,69	110,83	111,40
	M062X	-10,98	161,65	162,67
	MP2	-10,16	250,28	251,33

É possível notar que há uma diferença energética maior entre HOMO e os orbitais desocupados analisados para a metodologia MP2, comparativamente às metodologias DFT. As ponderações de Loncke e Berti⁴⁹ sobre a imprecisão da DFT para descrição eletrônica de ânions é uma possível justificativa. Efeitos de correlação eletrônica têm impacto na população de orbitais antiligantes e de Rydberg¹⁴⁰ que, por sua vez, impactam na energia. Se a combinação construtiva de orbitais atômicos para a formação de orbitais moleculares gera orbitais mais estáveis, a combinação destrutiva desses mesmos orbitais gerará orbitais mais instáveis. Por esse motivo, os valores para a metodologia MP2 são numericamente maiores. A inclusão da correlação eletrônica corrige a interação dos elétrons, permitindo um abaixamento da energia das combinações construtivas e o consequente aumento daquelas destrutivas.

Para o M06-2X, em sua parametrização, são utilizados “casos difíceis”¹⁶⁰ envolvendo, por exemplo, compostos sem hidrogênio e com átomos hipervalentes, caso do fósforo. Nos exemplos citados, aparecem as moléculas P₄, SF₆ e PF₅, mas a ideia pode ser extrapolada para casos nos quais o fósforo se liga diretamente ao oxigênio. Na análise dos autores, essa metodologia foi a segunda melhor para este tipo de situação. No caso do B3LYP, a afinidade eletrônica é omitida, pois há uma falha na descrição da aproximação da localização de densidade de spin bem conhecida¹²⁵.

A análise das energias dos orbitais calculados mostra que para os níveis do tipo DFT (M06-2X e B3LYP), os orbitais virtuais desocupados têm, em média, energias menores que aquele do tipo *ab initio* (MP2). Para os orbitais ocupados, o inverso é verdadeiro, ou seja, para os níveis de cálculo do tipo DFT, os orbitais ocupados têm, em média, energias maiores que aqueles do tipo MP2. Para a espécie neutra, os orbitais do tipo LUMO apresentam, no caso do B3LYP, energia menor que zero. Isso sugere que este tipo de nível de cálculo não é adequado para a descrição do sistema, uma vez que este fato contraria a própria definição de ocupação eletrônica dos orbitais moleculares. A espécie desprotonada apresenta energias calculadas maiores que a espécie protonada para todos os orbitais simulados de maneira geral. Para os orbitais LUMO e LUMO+1 das espécies desprotonadas, os valores obtidos são próximos, independentemente do nível de cálculo utilizado.

A Figura 16 apresenta as regiões de densidade eletrônica dos orbitais de fronteira para o dimetil fosfato (DMP), Dietil fosfato (DEP) e o dipropil fosfato (DPP), obtidas na metodologia MP2, e suas formas protonadas e desprotonadas.

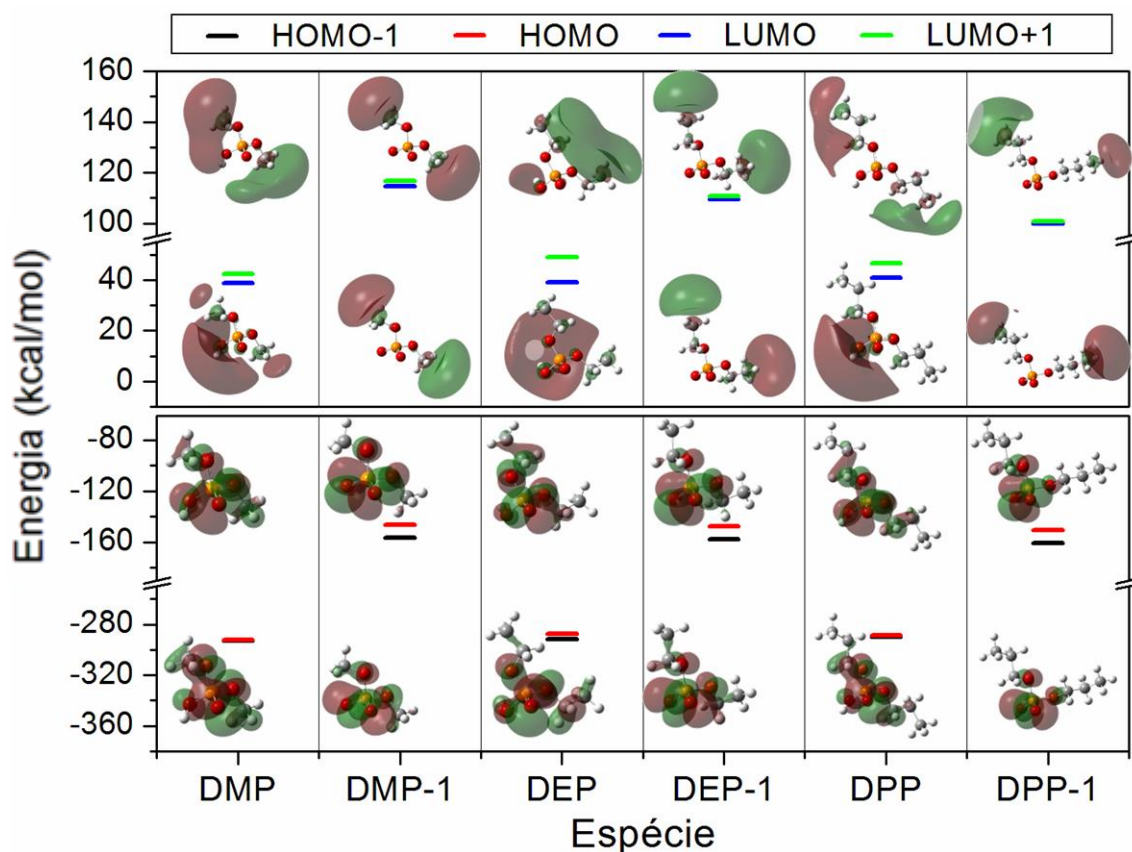


Figura 16 - Representação dos orbitais moleculares de fronteira do DEP obtidos em MP2 e 6-31+G(d,p).

Com a desprotonação é possível notar que o volume ocupado pelo orbital, no caso do LUMO, migra para regiões mais afastadas do fosforo. É possível, ainda, uma comparação do aumento da cadeia carbônica e o impacto nos orbitais de fronteira. À medida que a cadeia cresce, para as espécies neutras, a região de densidade do orbital LUMO vai se tornando cada vez menor nas proximidades do final das cadeias carbônicas. Enquanto no LUMO+1, a densidade eletrônica vai se afastando do hidrogênio ácido e se distribuindo ao longo da cadeia carbônica.

A distribuição volumétrica dos orbitais obtidos com metodologia DFT apresenta-se mais dispersa sobre as ligações. Para os ésteres neutros há pouca diferença nos orbitais populados, ainda concentrados sobre os oxigênios. Para o LUMO, o orbital está situado próximo ao fosforo, independentemente do tamanho cadeia carbônica. Com a desprotonação, essa região migra para o final da cadeia carbônica. Para o LUMO+1, o orbital que se concentrava disperso sobre a cadeia carbônica, também migra para regiões próximas ao extremo da cadeia. É possível notar também que enquanto nas espécies neutras há certa degenerescência nos orbitais populados (HOMO-1 e HOMO), após a desprotonação, essa degenerescência desaparece e os orbitais LUMO e LUMO+1, antes mais distantes energeticamente, se aproximam. Esse é um provável reflexo da simetria gerada pela perda do

próton. Para todos os diésteres desprotonados, chama a atenção o fato de que os orbitais LUMO e LUMO+1 concentram-se em regiões próximas às extremidades dos radicais ligados ao oxigênio. Para os diésteres protonados, o mesmo acontece, porém o orbital LUMO parece se concentrar próximo ao hidrogênio ácido, e não à cadeia carbônica.

4.3. Triésteres de fosfato (TXP)

A Figura 17 mostra o trimetil fosfato (TMP) como exemplo de um triéster de fosfato.

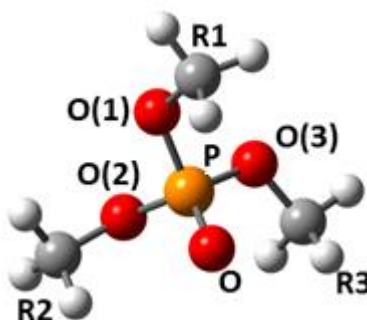


Figura 17 - Representação estrutural do trimetil fosfato (TMP)

Nos triésteres de fosfato, um átomo central de fósforo realiza dupla ligação com um oxigênio, enquanto os outros três oxigênios, além de estarem ligados ao fósforo, estão ligados a radicais, sendo classificados como éster. Triésteres não são passíveis de desprotonação como mono e diésteres. A Tabela 8 apresenta os dados estruturais dos triésteres calculados utilizando a função de base 6-31+G(d,p) em diferentes níveis de teoria de cálculo.

Tabela 8 - Apresentação de alguns dados estruturais para o TMP, TPP e o TEP, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).

Cálculo	Comprimento de Ligação (Å)				∠ X–P=O (°)			∠ X–P–OR1 (°)		∠ X–P–OR2 (°)
	P=O	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(2)	P–O(3)	P–O(3)
TMP* ¹⁸⁰	1,48	1,61	1,61	1,61	116,36	116,33	116,32	101,81	101,82	101,81
TEP* ¹⁸¹	1,48	1,61	1,61	1,61	116,30	116,29	116,29	101,86	101,88	101,88
M06-2X TMP	1,48	1,59	1,59	1,59	115,7	115,7	115,7	102,6	102,6	102,7
M06-2X TEP	1,48	1,59	1,59	1,59	115,7	115,7	115,7	102,6	102,7	102,6
M06-2X TPP	1,48	1,59	1,59	1,59	115,7	115,7	115,7	102,7	102,6	102,5
B3LYP TMP	1,49	1,61	1,61	1,61	116,0	116,1	116,0	102,2	102,2	102,2
B3LYP TEP	1,49	1,61	1,61	1,61	116,0	116,0	115,9	102,3	102,3	102,3
B3LYP TPP	1,49	1,61	1,61	1,61	115,9	116,0	116,0	102,3	102,3	102,2
MP2 TMP	1,49	1,61	1,61	1,61	116,1	116,1	116,1	102,1	102,1	102,1
MP2 TEP	1,49	1,61	1,61	1,61	116,1	116,1	116,1	102,1	102,1	102,1
MP2 TPP	1,49	1,61	1,61	1,61	116,1	116,1	116,1	102,1	102,1	102,1

*Resultados teóricos de literatura; [†]Solvatado.

Os resultados estruturais obtidos são muito similares àqueles da literatura. Os dados estruturais, para os três triésteres, independentemente da metodologia, são bem similares. Brandão¹⁷³, em sua compilação de distâncias P–O1 em triésteres sólidos, pontou o valor de 1,57Å para dados de Raio-X. O nível de cálculo MP2 apresenta resultados de ângulo entre o oxigênio não ligado à cadeia carbônica em relação àqueles ligados, ligeiramente maiores que os outros níveis, denotando uma repulsão maior entre estes. As semelhanças observadas na Tabela 8 são devido ao foco da análise, ligações e ângulos ao redor do átomo central. A Tabela 9 apresenta os dados relativos às cargas nos átomos dos triésteres, calculados utilizando a função de base 6-31+G(d,p) em diferentes níveis de teoria de cálculo.

Tabela 9 - Carga CHELPG atômicas (a.u.) calculadas para as estruturas do TMP, TPP e o TEP, calculadas em diferentes níveis de cálculo e função de base 6-31+G(d,p).

Cálculo	P	P=O	P–O(1)	P–O(2)	P–O(3)	CR(1)	CR(2)	CR(3)
M06-2X TMP	1,236	-0,658	-0,444	-0,448	-0,445	0,084	0,109	0,098
M06-2X TEP	1,077	-0,650	-0,465	-0,465	-0,463	0,384	0,388	0,371
M06-2X TPP	1,279	-0,686	-0,513	-0,515	-0,517	0,234	0,240	0,236
B3LYP TMP	1,291	-0,667	-0,466	-0,463	-0,468	0,147	0,128	0,150
B3LYP TEP	1,125	-0,652	-0,483	-0,479	-0,483	0,399	0,386	0,410
B3LYP TPP	1,301	-0,684	-0,522	-0,521	-0,525	0,243	0,249	0,257
MP2 TMP	1,448	-0,745	-0,513	-0,516	-0,514	0,131	0,136	0,128
MP2 TEP	1,261	-0,732	-0,527	-0,527	-0,531	0,419	0,423	0,434
MP2 TPP	1,438	-0,762	-0,575	-0,574	-0,58	0,277	0,267	0,283

Para os etilésteres, há uma diminuição da carga do fosforo em relação ao metil éster, enquanto os propilésteres apresentam cargas similares ao metil éster. A carga do oxigênio não ligado ao carbono pouco se altera nas diferentes simulações. Por outro lado, os oxigênios que estão ligados ao carbono têm suas cargas diminuídas com o aumento da cadeia carbônica, provavelmente por conta do efeito indutivo da cadeia que aumentada¹⁸², além disso, os valores de carga entre os oxigênios ligados em uma mesma simulação é muito próximo, devido à equivalência entre eles. Por consequência do efeito indutivo, os carbonos ligados aos oxigênios têm cargas maiores nos grupos etil ésteres em comparação aos grupos metil-ésteres e propilésteres, em todos os níveis analisados.

Na Figura 18, são apresentadas as regiões de densidade eletrônica que representam os orbitais moleculares TMP, TPP e TEP.

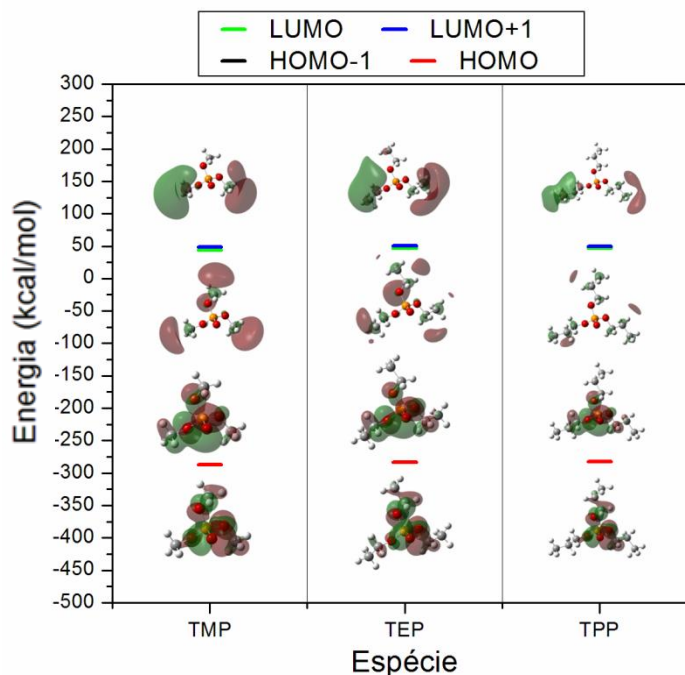


Figura 18 - Representação dos orbitais moleculares de fronteira do TMP obtidos em MP2 e 6-31+G(d,p).

Devido a sua simetria, os triésteres de fosfato apresentam os orbitais HOMO-1 e HOMO degenerados, enquanto o LUMO e seu orbital posterior têm energias próximas, mas não estritamente iguais. A simetria da molécula é refletida na energia dos orbitais de fronteira. É possível notar que os orbitais HOMO e HOMO-1 são praticamente degenerados nas metodologias DFT e degenerados em metodologias MP2. As comparações já citadas entre os orbitais ocupados e os desocupados para os ésteres mono e di também são aplicáveis aos triésteres.

A Tabela 10 apresenta os resultados de energias dos orbitais de fronteira dessas espécies TMP, TPP e TEP obtidas com diferentes metodologias.

Tabela 10 – Diferenças energéticas em kcal/mol dos orbitais de fronteira em relação ao orbital HOMO para as estruturas TMP, TEP e TPP, utilizando diferentes metodologias e 6-31+G(d,p).

Espécie	Metodologia	Δ energia		
		HOMO -1	LUMO	LUMO +1
TMP	B3LYP	-0,26	186,35	194,04
	M062X	-0,18	239,85	246,34
	MP2	-0,01	331,39	335,90
TEP	B3LYP	-0,06	184,56	190,09
	M062X	-0,10	238,20	242,61
	MP2	0,00	330,22	333,59
TPP	B3LYP	-0,28	184,52	186,88
	M062X	-0,10	237,74	240,92
	MP2	0,00	329,02	331,95

Energeticamente, pode-se notar a degenerescência entre os orbitais HOMO-1 e HOMO para todas as espécies e metodologias. No caso do MP2, as energias são estritamente iguais para o TEP e o TPP. Esse resultado reflete a simetria molecular e provavelmente indica a possibilidade de os orbitais quase degenerados participarem do mecanismo da reação. Para o LUMO e LUMO+1, apesar de próximas, as energias têm uma pequena diferença. Os resultados de diferença energética entre orbitais é muito próximo, independentemente do tamanho da cadeia carbônica do éster. Novamente, as maiores diferenças energéticas entre orbitais HOMO/LUMO foram obtidas em metodologia MP2. Para a metodologia B3LYP, os valores para o orbital LUMO não chega a ser negativo, mas estão muito próximos de zero.

4.4. Reação de hidrólise

As reações de hidrólise são reportadas na literatura ocorrendo desde fase gasosa até a solvatação explícita, calculada por IRC ou por meio da descrição de pontos estacionários (reagentes, estados de transição, intermediários e produtos)³. Para este trabalho, considerou-se na reação simulada com o MMP⁻ a água como nucleófilo, com a formação de um intermediário pentacoordenado, conforme defendida na literatura^{8,22,45,63}, com geometria aproximadamente bipirâmide trigonal⁴⁷. De fato, a espécie monoânion hidroxifosforano é esperada em reações no pH fisiológico em certa quantidade, assim como a espécie neutra³. Considerando-se o ataque nucleofílico do OH⁻ ao MMP, as duas reações são equivalentes, mesmo que uma etapa anterior de transferência de próton seja exigida na primeira delas. Florián e Warshel⁸ pontuam que elas são muito similares do ponto de vista cinético. A representação da reação estudada neste trabalho é mostrada na Figura 19.

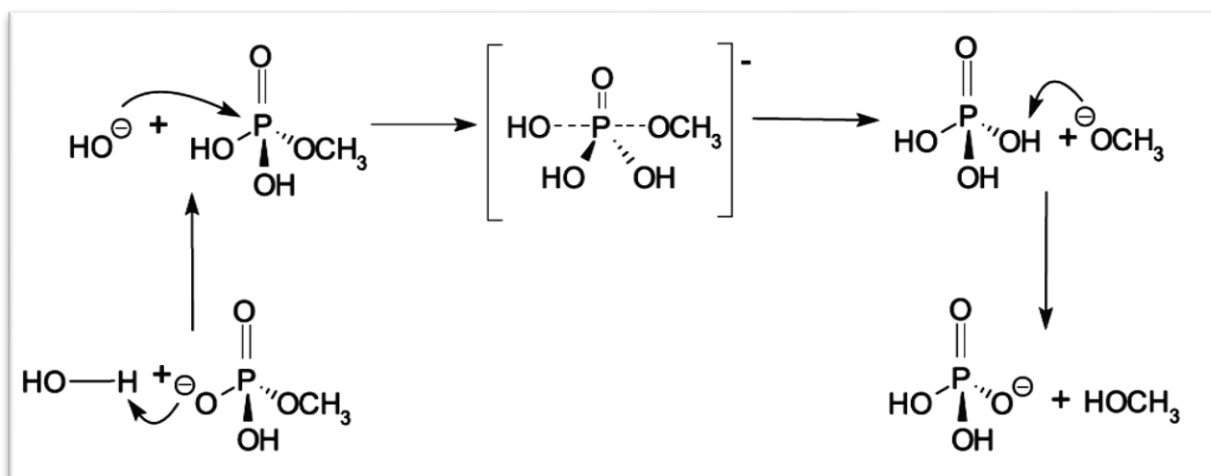


Figura 19 - Representação da reação de hidrólise do MMP⁻ por uma molécula de água.

O intermediário possui uma configuração bipirâmide trigonal, tal que, aparentemente, os hidrogênios ligados ao oxigênio estabilizam outro oxigênio próximo, conforme defendido na literatura^{8,22}. A primeira tentativa foi de procurar um intermediário estável da reação citada, que foi obtido com nível de teoria M06-2X e função de base 6-31+G(d,p). A Figura 20 apresenta o intermediário da reação obtido.

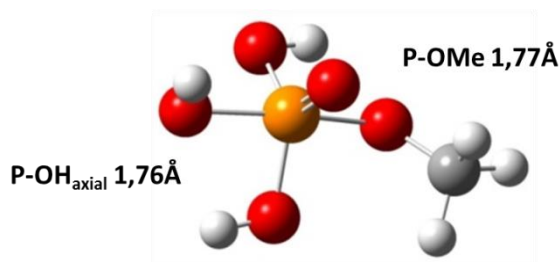


Figura 20 – Intermediário formado pelo MMP e o nucleófilo OH, obtidos com metodologia M06-2X e função de base 6-31+G(d,p).

A presença de hidrogênios com rotação livre nas espécies com menor carga permite a existência de mais de uma configuração do intermediário⁸. A configuração alcançada para o fosforano obtido como intermediário apresenta um hidrogênio ácido equatorial voltado para cada um dos grupos axiais. Essa configuração é extremamente relevante dada o envolvimento desses átomos na reação de hidrólise. Essa importância está atrelada ao ataque nucleofílico e a saída do grupo abandonador⁶⁰. Como a basicidade do hidróxido e do metóxido são maiores do que a do monoânion de fosfato, água e metanol são produtos e reagentes esperados, respectivamente, envolvendo etapas de transferência de próton que precedem a obtenção de alguns estados de transição encontrados⁸. Alguns autores^{108,109} reportam, ainda, que as distâncias de ligação P–O axiais do estado de transição são maiores do que as ligações P–O equatoriais como efeito da interação eletrônica, o que foi observado nessa estrutura, além da configuração TBP^{3,22,47,48} típica dos fosforanos. Florián e Warshel⁸ dizem em seu trabalho que isomerias geradas pela rotação dos hidrogênios ácidos equatoriais têm contribuição negligenciável e, por tal motivo, apenas a conformação de menor energia é considerada. Da mesma forma, momentaneamente foi dada atenção a essa configuração específica em detrimento de outras.

Depois de obtido o intermediário, foram realizados cálculos para a obtenção dos estados de transição: um relativo ao ataque do nucleófilo e outro relativo à saída do grupo metóxido. A Figura 21 representa os estados de transição obtidos, respectivamente, ao nucleófilo e ao grupo alcóxido.

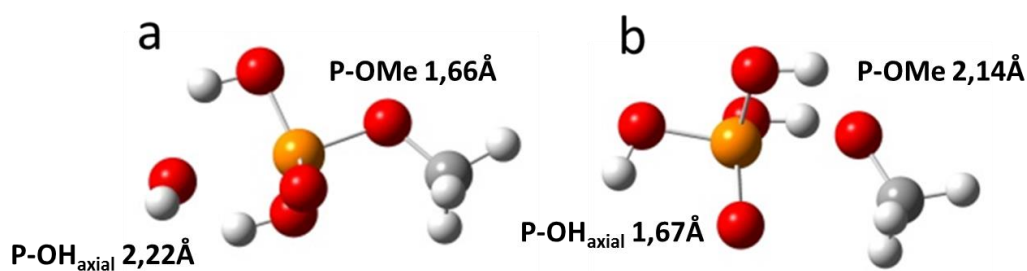


Figura 21 – a) Estado de transição da aproximação do OH⁻; frequência em 247,53i cm⁻¹; e b) estado de transição da saída do CH₃O⁻; frequência em 138,48i cm⁻¹; encontrados com metodologia M06-2X/6-31+G(d,p)

No entanto, é possível notar que a posição dos hidrogênios ácidos equatoriais diverge entre as estruturas. Enquanto no estado pentacoordenado a posição de cada um dos hidrogênios parece “interagir” cada um com um oxigênio, no caso dos estados de transição, os hidrogênios são alinhados de forma que a interação se dá com apenas um grupo, o nucleófilo no caso do estado relativo ao ataque nucleofílico e com o grupo abandonador no caso do estado relativo à saída desse. Como mostrado na literatura^{181,183,184}, a presença desses hidrogênios implica em uma superfície de energia potencial em que a rotação destes impacta na reação de hidrólise. Vários autores destacam, ainda, o impacto da rotação O–P–O–X no caráter da ligação¹¹, Gorenstein^{47,86–89}, principalmente. A reação de monoésteres tem como forma mais usual aquela envolvendo a forma monoânion que age como um diéster, porém com a mobilidade do próton³.

A confirmação se um estado de transição conecta produtos e reagentes de uma reação vem com o procedimento de cálculo da coordenada de reação (IRC). Uma vez que os IRCs não convergiam, partiu-se para cálculos de varredura com relaxação permitindo a otimização de geometria ponto a ponto. Não foram realizadas análises vibracionais dos pontos selecionados, além disso, em nenhum dos testes realizados foi considerado a presença de solvatação. A Figura 22 apresenta a variação de energia avaliada por meio do afastamento do grupo metóxido (CH₃O⁻) da estrutura pentacoordenada com 200 passos de intervalo de 0,04Å, tomando como referência o fosforo e o oxigênio do grupo metóxido.

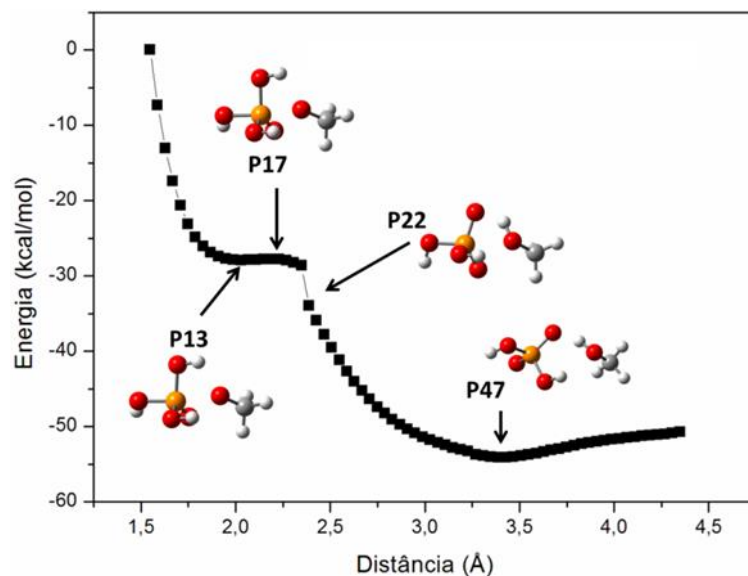


Figura 22 – Correlação de energia e distância do oxigênio do grupo abandonador metóxido em relação ao fósforo para um cálculo do tipo varredura com relaxação permitida com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p). Pontos de máximo e mínimo energéticos selecionados.

A simulação foi iniciada da menor distância interatômica P–O(CH₃) de 1,5 a 4,5Å descrevendo 71 pontos. Apesar de a simulação ter terminado antes da obtenção de todas as 200 estruturas, pode-se admitir que as estruturas relevantes foram obtidas, uma vez que a simulação engloba desde as estruturas de menor distância até várias outras de maior distância, além do mínimo global. É possível notar que existe um mínimo e máximo local próximo ao passo 15. O mínimo energético local dessa região, P13, corresponde à distância de 1,99 Å, próxima à distância de equilíbrio no intermediário (1,77Å). O máximo dessa região, P17, tem distância de 2,15Å próximo da distância obtida para o estado de transição (2,14Å). A inspeção ponto a ponto das estruturas mostra que o ponto P22 é o primeiro em que o grupo de saída está protonado, representando uma diminuição significativa na energia de 5,30 kcal/mol em relação à estrutura anterior. Conforme pontuado por Duarte *et al.*⁴⁵, na hidrólise do MMP é gerado o álcool correspondente. Logo, é de se supor que esta seja a espécie mais estável. A estrutura P47 é o mínimo energético no qual, aparentemente, são estabelecidas ligações de hidrogênio entre as espécies, o que contribui para a diminuição da energia do sistema. A Figura 23 apresenta os resultados para o afastamento do nucleófilo (OH⁻) da estrutura pentacoordenada com 100 passos de intervalo de 0,04Å (de 1,7 a 5,7Å), tomando como referência o fósforo e o oxigênio do grupo hidróxido.

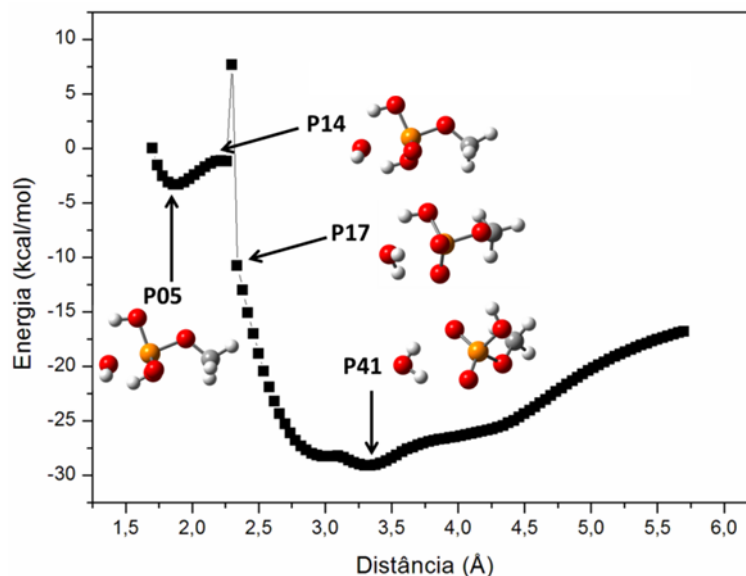


Figura 23 - Correlação de energia e distância do oxigênio do nucleófilo OH⁻, em relação ao fósforo para um cálculo do tipo varredura com relaxação permitida com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p). Pontos de máximo e mínimo energéticos selecionados.

Exclui-se dessa análise o ponto de maior energia do gráfico que representa uma ruptura quimicamente sem sentido entre os resultados. Há um mínimo local no P05 na distância de 1,86Å, próximo à distância de equilíbrio para o intermediário (1,76Å). A estrutura P14 é o máximo com distância de 2,22Å entre P–O(H) do nucleófilo, idêntica a encontrada no estado de transição. A estrutura P17 é a primeira em que o grupo de saída está protonado e é relevante pelo mesmo motivo citado para o P22 da varredura anterior (Figura 22). A partir de certas distâncias, quando a forma pentacoordenada se torna instável (P17 - 2,34Å), há a formação de mais de uma molécula. A estrutura P41 é o mínimo energético, em que aparentemente são estabelecidas interações entre os hidrogênios e oxigênios das espécies. Em ambas as varreduras, as estruturas de partida não são estritamente iguais ao intermediário, diferenciando-se através do posicionamento dos hidrogênios equatoriais, voltados para diferentes grupos. Tanto nas varreduras quanto nos TS obtidos é possível notar consistências com as proposições de APP de Gorenstein^{8,97–100}.

4.5. Varredura sistemática de geometria

Como a rotação do grupo P–OH tem reversibilidade microscópica⁴⁵, a posição do próton é essencial ao entendimento da reação, uma vez que os monoésteres são polipróticos. Além disso, o mecanismo associativo ou dissociativo é descrito por uma relação de energia livre linear (LFER) complexa com vários estados de transição e posições próticas⁸. A rotação livre do próton permite a existência de vários isômeros para a espécie neutra. Considerando-se

as ponderações da literatura^{181,183,184}, partiu-se, então, do intermediário obtido e apresentado na Figura 20 e rotacionou-se os hidrogênios ácidos dessa espécie para a obtenção de uma superfície de energia potencial. Essa variação tem impacto ainda no caráter da ligação P–O segundo Gorenstein^{47,86–89} e outros. O perfil energético resultante de rotação interna de átomos é dado em função das ligações químicas, do efeito de solvatação e interações intra e intermoleculares segundo Florián, Štrajbl e Warshel⁹⁶. No presente estudo, por se tratar de simulação em fase gás, admite-se que apenas as ligações e interações intramoleculares têm efeito na energia. Na tentativa de obtenção de informações sobre configurações de menor energia, utilizou-se a metodologia de varredura sistemática para o intermediário encontrado da reação (Figura 20). Para montar a PES no trabalho realizado por Duarte *et al.*⁴⁵, os autores utilizaram a metodologia para restringir alguns parâmetros (distâncias P–O do nucleófilo e do grupo abandonador) e liberar outros átomos para relaxarem, essa metodologia provavelmente melhora os resultados apresentáveis no diagrama de More O’Ferrall Jencks. As varreduras desse trabalho seguiram uma metodologia similar, mantendo os átomos fixos à exceção daqueles envolvidos na varredura e a relaxação atômica ocorrendo a *posteriori*. A primeira varredura realizada envolveu a rotação dos diedros formados pelo oxigênio não ligante (O); o fósforo (P); o oxigênio ligado ao hidrogênio ácido em questão (O) e o hidrogênio ácido (H). Os diedros são definidos pelos átomos, em função do número, 1-2-3-4 (θ ; - - -) e 1-2-5-6 (ϕ ; ...), como apresentados na Figura 24.

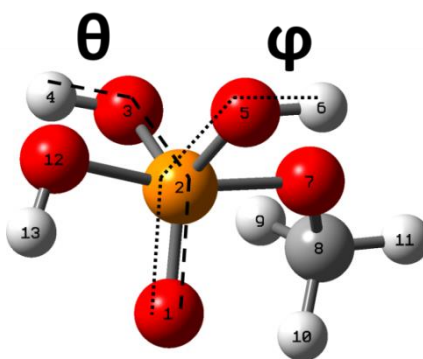


Figura 24 - Varredura de geometria para 2 diedros com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).

Como a energia é uma variável do sistema, as representações da Figura 25 são superfícies de energia potencial, sendo a energia normalizada com a estrutura de máxima energia como 0 kcal/mol. Esse tipo de gráfico pode ser uma alternativa aos gráficos de More O’Ferrall–Jencks, na análise de variação de distância das ligações P–O. Alguns pontos da PES foram destacados na Figura 25, na qual são mostrados, respectivamente, os pontos de

máximo e mínimo e pontos de sela. Optou-se pela utilização de metodologia M06-2X inicialmente dada a quantidade de estruturas da PES e considerando-se que essa metodologia tem resultados melhores que o B3LYP, por exemplo, na descrição dos ânions.

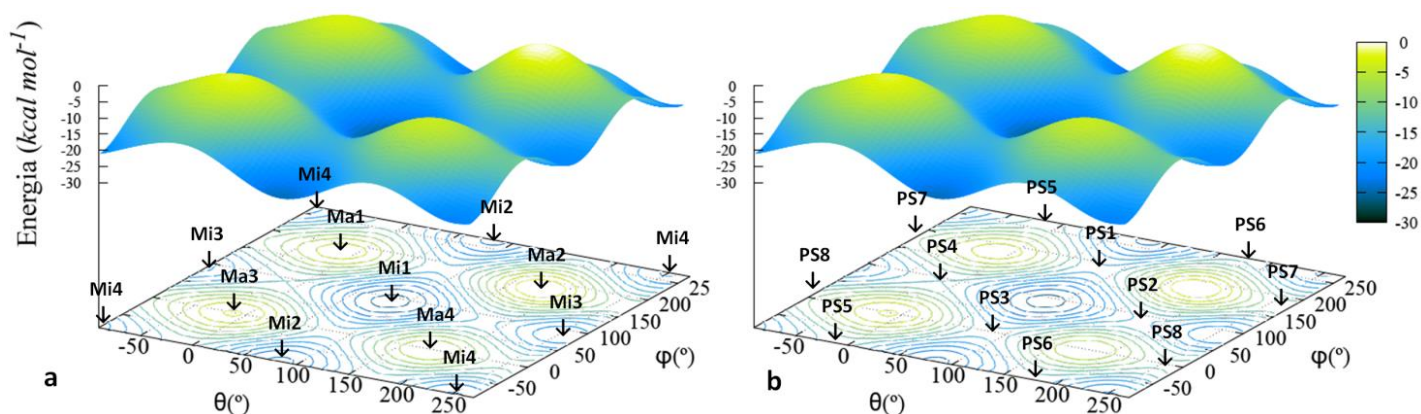


Figura 25 - Representação da superfície de energia potencial obtida pela varredura angular dos hidrogênios ácidos. A) Pontos de máximos e mínimos; e b) pontos de sela (metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p)).

Nota-se que na Figura 21 a Superfície de Energia Potencial, PES, conta com mais de 5.000 pontos de energia que representam configurações estruturais diferentes relacionadas às rotações dos referidos ângulos. Essas geometrias, no entanto, apresentam várias semelhanças e, por esses motivos, apenas alguns pontos foram selecionados. Esses 16 pontos foram reotimizados com restrições apenas para as ligações O–R dos grupos axiais. Em todos os casos, a análise das frequências obtidas garante a característica do ponto estacionário em questão.

É interessante notar que o perfil energético obtido é compatível com as proposições de Gorenstein^{8,11,47,86,87,91,94,185} para a posição antiperiplanar dos hidrogênios rotacionados. A Tabela 11 apresenta uma descrição detalhada desses pontos, tendo o máximo global como valor de referência para identificação dos mínimos locais e globais, além das indicações dos valores de ângulos diedros para cada um desses pontos selecionados na PES.

Tabela 11 – Atributos dos Pontos da PES obtida com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).

Ponto	Tipo	Partida		Final		Frequência		Energia (kcal/mol)
		θ	φ	θ	φ	Primeira	Segunda	
Mi1	Mi	86,29	90,52	86,29	90,52	93,04	-	-26,56
Mi2	Mi	86,29	-89,48	80,02	-85,39	52,37	-	-21,98
Mi3	Mi	251,29	90,52	263,10	80,66	47,24	-	-19,97
Mi4	Mi	251,29	-89,48	254,86	264,60	54,08	-	-18,48
Ma1	Ma ²	-13,71	180,52	-10,56	180,48	570,81i	485,90i	-2,17
Ma2	Ma ²	176,29	180,52	178,59	180,92	675,89i	545,69i	0,00
Ma3	Ma ²	-13,71	0,52	-11,63	-1,10	574,61i	449,45i	-1,38
Ma4	Ma ²	176,29	0,52	178,45	0,27	553,50i	475,61i	-3,58
PS1	PS ¹	81,29	180,52	80,15	184,07	448,62i	-	-13,61
PS2	PS ¹	176,29	85,52	182,48	84,67	407,62i	-	-14,17
PS3	PS ¹	81,29	-4,48	83,71	1,95	452,97i	-	-13,45
PS4	PS ¹	-13,71	85,52	-11,55	87,73	388,22i	-	-13,10
PS5	PS ¹	-13,71	265,52	-20,42	-88,13	411,20i	-	-12,08
PS6	PS ¹	166,29	-84,48	174,64	-82,56	353,00i	-	-13,51
PS7	PS ¹	256,29	175,52	268,15	172,82	433,66i	-	-11,19
PS8	PS ¹	251,29	0,52	260,97	-11,25	428,67i	-	-10,82

Legenda: Mi – Pontos de Mínimo; Ma – Pontos de Máximo e PS – Ponto de Sela. ¹Otimizações para TS; ²Otimizações para Pontos de Sela de segunda ordem.

Na Tabela 17, são apresentados os valores relativos de energia, e não os dados termodinâmicos absolutos das estruturas. Esses valores relativos são baseados na diferença de energia Eletrônica-Nuclear tomando como referência o ponto de máximo **Ma2** (como essa é a estrutura de maior energia, todas as outras apresentam energias negativas). As características desse e dos outros três pontos de máximo: **Ma1**, **Ma3** e **Ma4** atestam duas frequências imaginárias.

Um ponto de sela é um ponto onde o gradiente da energia é zero¹⁸⁶. Se o ponto de sela possui apenas um autovalor negativo na Hessiana, esse é um estado de transição, se por outro lado houverem dois autovalores negativos, trata-se de um ponto de sela de segunda ordem, que pode ser o topo de um máximo bidimensional¹⁸⁷. Esse tipo de ponto pode surgir devido às translações e rotações internas e, nesse caso, é chamado de “*monkey saddles*” do inglês ou sela de macaco¹⁸⁸. O contorno da energia potencial muda com a transformação das coordenadas internas, se há alteração de duas coordenadas e um cruzamento, a alteração

energética pode ocorrer em mais de um eixo¹⁸⁸. Um ponto de sela desse tipo pode conectar dois estados de transição diferentes que afetam átomos ou grupos distintos da molécula¹⁸⁶. Stanton e McIver Jr¹⁸⁸ apresenta vários desses pontos para diversos sistema, mas, em seu caso, o perfil energético não é quadrático, mas triangular, ele também pontua que ainda que as rotações internas, para a reação $H+H_2$, gerem esse tipo de perfil energético, isso não implica que os máximos devam ser considerados como estados de transição factíveis. Em nenhuma das referências sobre reações de hidrólise de ésteres consultadas e citadas nessa tese há menção explícita aos pontos de sela de segunda ordem, mesmo para aquelas em que existe mais de hidrogênio ácido equatorial. Dessa forma, esse resultado caracteriza estruturas inéditas na superfície A Figura 26 apresenta a varredura dos diedros θ e ϕ individualmente.

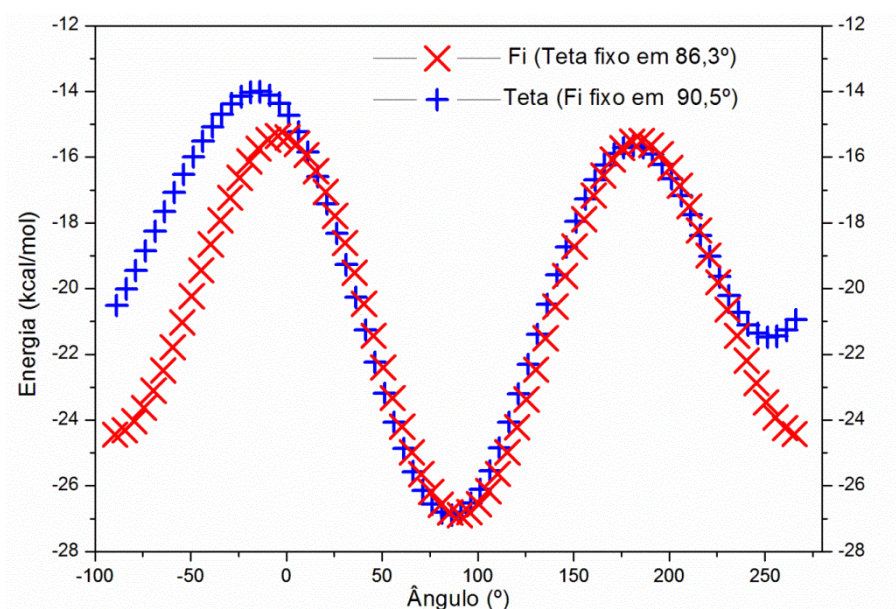


Figura 26 - Varredura linear de θ e ϕ do intermediário apresentado na Figura 24, metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).

Na Figura 26, foi considerada a estrutura **Mi1** como de menor energia, utilizou-se esta como referência de menor interferência energética possível de um diedro no outro. Assim, fixando-se o valor de θ (idem ao valor de **Mi1** para esse parâmetro) variou-se ϕ e, posteriormente, o inverso. É possível notar que os máximos energéticos são similares aos dois diedros, com o diedro θ , com um máximo ligeiramente maior em $-13,7^\circ$. Ambos aparentam características cíclicas, assim como outros gráficos de rotação em sistemas similares da literatura^{90,97,178,189}. A Figura 27 mostra as estruturas de mínimo de cada vale da PES otimizadas.

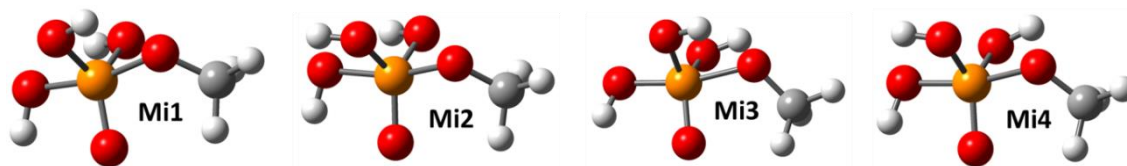


Figura 27 - Estruturas de mínimo otimizadas da PES com metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).

A estrutura de menor energia foi a estrutura de partida **Mi1**, no entanto, outras estruturas com energias similares foram encontradas nos vales da superfície de energia potencial. Em todos os casos das estruturas de mínimo, os hidrogênios ácidos equatoriais estão voltados para os grupos axiais. Os oxigênios podem estar alinhados alternadamente (**Mi1** e **Mi4**) ou em direção ao mesmo grupo axial (**Mi3** e **Mi2**). A Figura 28 mostra as mesmas estruturas de máximo encontradas na PES (Ma) otimizadas ao ponto de sela de segunda ordem.

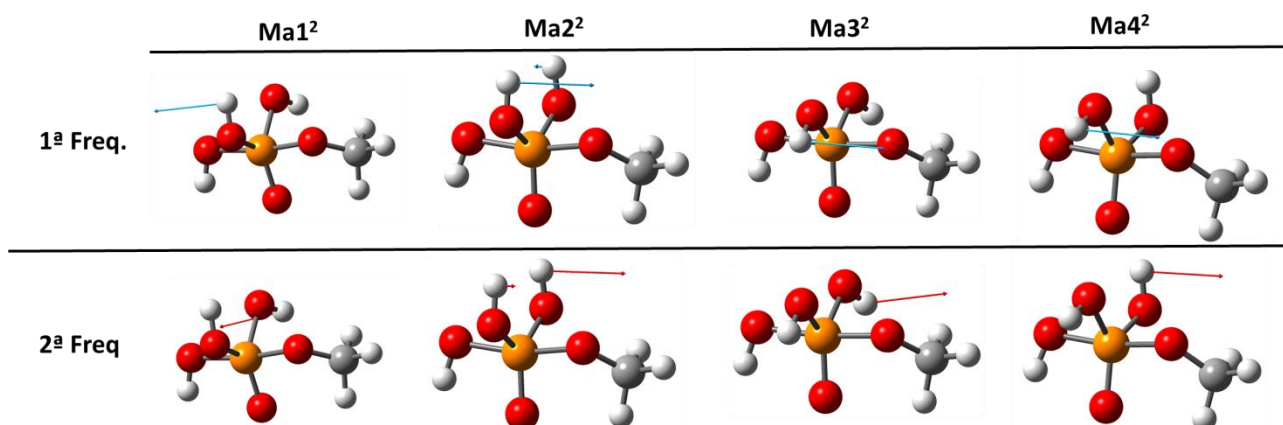


Figura 28 - Estruturas de máximo otimizadas aos pontos de sela de segunda ordem com vetores de vibração utilizando metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).

Os pontos de sela de segunda ordem podem ser entendidos como a superposição das curvas mostradas na Figura 26, nos quais os máximos absolutos representam na superfície estruturas em que ambos os diedros têm liberdade conformacional de rotação, simultaneamente. Deve-se salientar que a despeito da somatória algébrica, o máximo absoluto da superfície é dado em aproximadamente 180° para ambos os diedros. Nessa configuração (**Ma2**), há uma repulsão entre os hidrogênios ácidos que por conta da conformação são aproximados.

Essa repulsão não é captada pelo gráfico da rotação, mas aparece na construção da superfície. As estruturas definidas como máximos (Ma) conectam diretamente às estruturas de mínimo, constituindo, assim, um caminho reacional. As estruturas de máximo otimizadas ao ponto de sela de segunda ordem mantêm as configurações atômicas similares às estruturas de

partida obtidas na PES, isso reforça o entendimento que a superfície obtida de fato apresenta para o sistema possibilidades além da rotação individualizada dos hidrogênios equatoriais. Uma vez que as simulações sejam ajustadas para a busca de uma frequência negativa, as frequências obtidas referem-se às vibrações nos hidrogênios ácidos da parte equatorial da molécula, tanto no caso das estruturas de máximo quanto nas estruturas do tipo PS. Isso pode ser considerado um indício do envolvimento desses átomos numa transferência de próton em sistemas solvatados explicitamente, a exemplo do trabalho de Duarte *et al.*⁶.

A Figura 29 apresenta as estruturas Ponto de Sela (PS) da PES otimizadas.

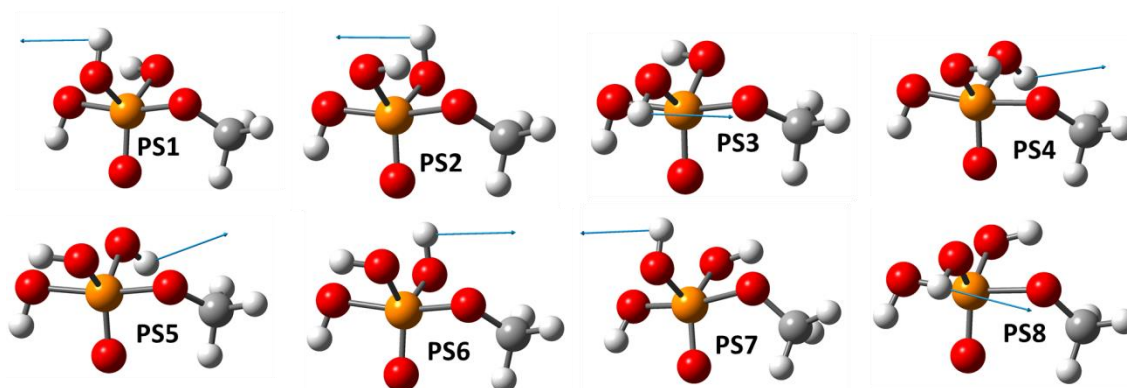


Figura 29 - Estruturas dos pontos de Sela otimizadas à estados de transição com vetores de vibração, utilizando metodologia M06-2X e 6-31+G(d,p).

Nas estruturas do tipo PS obtidas, sempre há a presença de uma frequência imaginária relacionada à rotação de um hidrogênio ácido equatorial. Essa rotação pode ocorrer de dois modos, sendo eles por “cima” ou por “baixo”, exemplificado, respectivamente, com **PS6** e **PS5**. Ademais, o fato dessas estruturas envolverem rotações individuais implica, por exemplo, que para a obtenção da estrutura **Mi3** a partir de **Mi2**, são necessários dois passos através das estruturas de PS. De fato, isso é verdade quaisquer que sejam os pares de mínimos. É de se supor, logo, que as inversões de configuração necessárias ao processo reacional ocorram via os TS da superfície mostrados na Figura 29 e não transpondo os máximos de segunda ordem (Ma), que possuem energias significativamente maiores que os TS, reduzindo a probabilidade termodinâmica da reação via máximos.

Optou-se, dessa maneira, em construir um caminho reacional baseado nas estruturas da PES, reagentes e produtos e nos TS, todos reotimizados com metodologia MP2/6-31+G(d,p), a partir das estruturas já citadas no item 4.5. Além disso, dois estados de transição foram obtidos para a hidrólise relativos à aproximação do nucleófilo e a partida do grupo abandonador, representadas na Figura 30 abaixo.

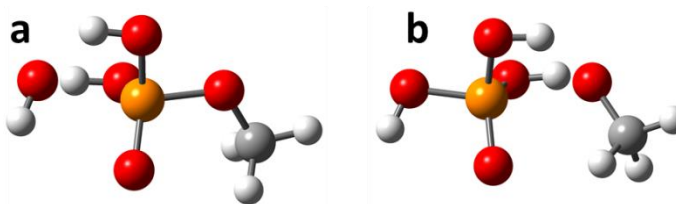


Figura 30 - a) Estado de transição relativo à aproximação do íon OH^- ; e b) Estado de transição relativo à saída do grupo CH_3O^- ; obtidos em MP2/6-31+G(d,p).

Os estados de transição apresentam frequências $215,12\text{cm}^{-1}$ e $201,54\text{cm}^{-1}$ para o ataque nucleofílico e saída do grupo abandonador respectivamente. Em ambos os casos os hidrogênios ácidos equatoriais estão apontados para o grupo axial mais distante, sendo obrigatório, portanto, a rotação dos mesmos. Essa rotação dos hidrogênios já foi reportada na literatura^{45,184}. Outros autores também pontuam a importância da rotação livre desses átomos nos ésteres de fosfato, especialmente o diedro O-P-O-X^{11} , e os efeitos da maximização do efeito antiperiplanar dos pares não ligantes dos oxigênios equatoriais nos grupos axiais^{47,86-89}.

Os 16 pontos selecionados na PES foram reotimizados com metodologia MP2 e os resultados serviram de base para as análises posteriores. As estruturas de mínimos obtidas depois da reotimização são mostradas na Figura 31, elas são muito similares às aquelas obtidas com a metodologia M06-2X.

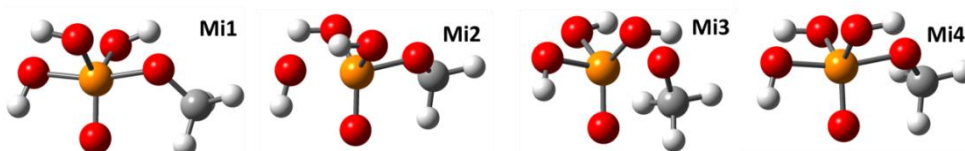


Figura 31 – Pontos de mínimo da PES reotimizados com MP2/ 6-31+G(d,p).

Pode ser observado que nas espécies **Mi1** e **Mi4**, os dois hidrogênios ácidos equatoriais estão voltados para um mesmo grupo, mas diferem entre as duas espécies. Enquanto nos pontos **Mi2** e **Mi3** cada hidrogênio está alinhado com um grupo axial diferente. Todavia, as diferenças energéticas entre eles são próximas, indicando que pode haver interconversão por variação de temperatura, por exemplo, onde cada mínimo é rodeado por 4 pontos de sela (PS). Os pontos PS são descritos na Figura 32 e apresentam apenas um valor negativo na matriz hessiana relacionada à rotação de um hidrogênio ácido equatorial específico.

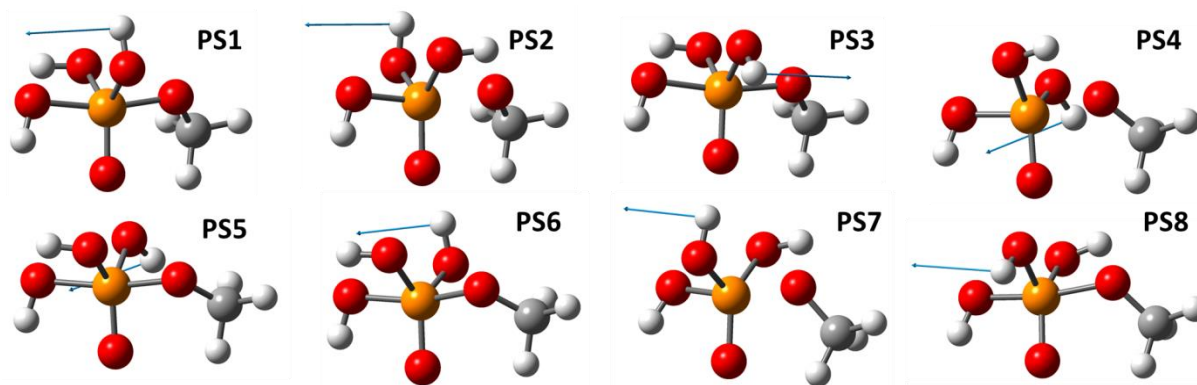


Figura 32 – Pontos de sela e suas representações vibracionais após otimização com MP2/6-31+G(d,p).

Estruturas de máximo de energia (Ma) que conectam os PS definidos na PES possuem dois valores negativos na matriz hessiana, sendo caracterizados como pontos de sela de segunda ordem ou pontos bidimensionais¹⁸⁷. A Figura 33 mostra as estruturas dos pontos MA.

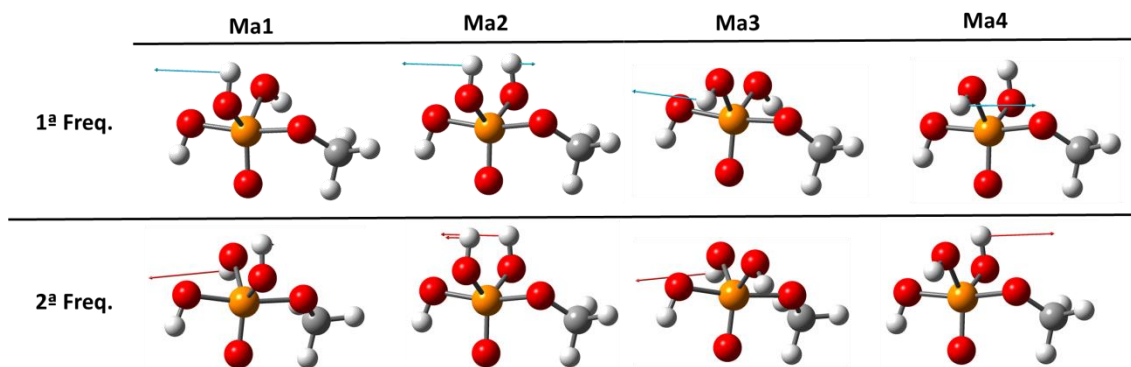


Figura 33 – Pontos de Máximo e seus vetores calculados com nível de teoria MP2/6-31+G(d,p).

Como pode ser visto na Figura 33, cada frequência imaginária das estruturas Ma está relacionada à rotação de um dos hidrogênios no plano equatorial, analogamente aos resultados com metodologia M06-2X.

Um perfil de energia livre para a reação foi construído baseado nas estruturas reotimizadas da PES, considerando os estados de transição, reagentes e produtos. Existem vários caminhos possíveis, mas foram definidos dois grupos baseados nas estruturas da PES, sendo estrutura de mínimo (Mi) um intermediário. Primeiramente, um conjunto de 4 caminhos nos quais a rotação dos hidrogênios equatoriais se dá em duas etapas (Mi-PS-Mi-PS-Mi), vide Figura 34 e um segundo conjunto no qual as rotações se dão de forma simultânea (Mi-Ma-Mi), Figura 35. É importante salientar que existem outras possibilidades como, por exemplo, um processo de três etapas (Mi-PS-Mi-Ma-Mi-PS-Mi), porém dadas as penalidades de energia e etapas, essas rotas são improváveis. Ademais, em um sistema solvatado, os caminhos reacionais seriam mais planos⁸.

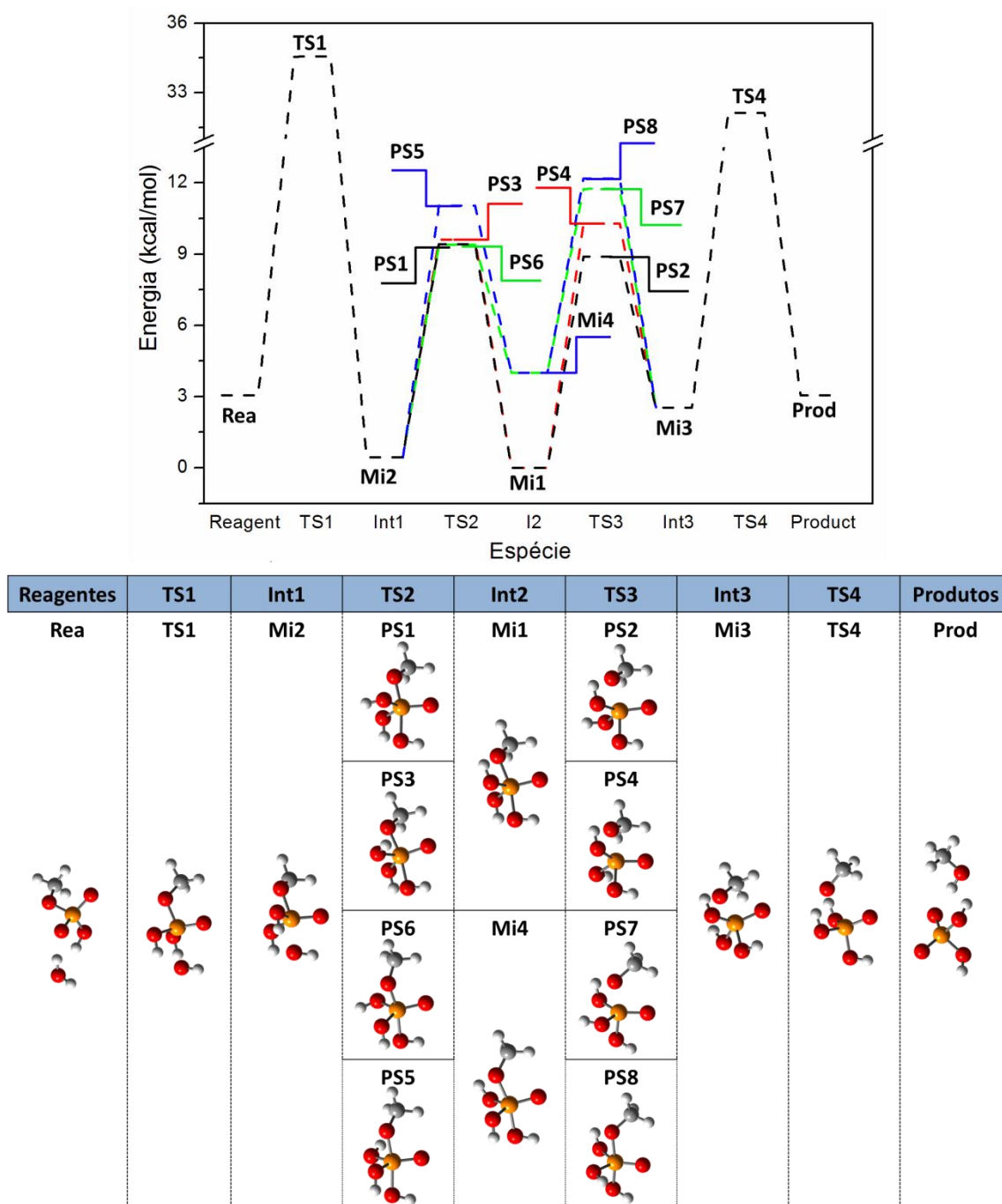


Figura 34 – Gráfico de energia livre dos caminhos reacionais em duas etapas calculados com metodologia MP2/6-31+G(d,p) e respectivas estruturas.

O caminho 1, representado em preto, é definido pela sequência de estruturas Rea-TS1-Mi2-Mi1-PS2-Mi3-TS4-Prod. Para o caminho 2 (vermelho), a diferença são as estruturas de rotação em um dos hidrogênios ácido em TS2 e TS3 que são representadas, respectivamente, por PS3 e PS4. Os caminhos 3 e 4, representados nas cores verde e azul, têm como intermediário Int2 à estrutura Mi4. Enquanto as rotações no caminho 3 se dão através das estruturas PS6 e PS7, no caminho 4 ocorre via PS5 e PS8. O caminho 1 é a rota de menor

energia que passa pela formação de Mi1, assim como a rota 3 é a menos energética quando Mi4 é obtido.

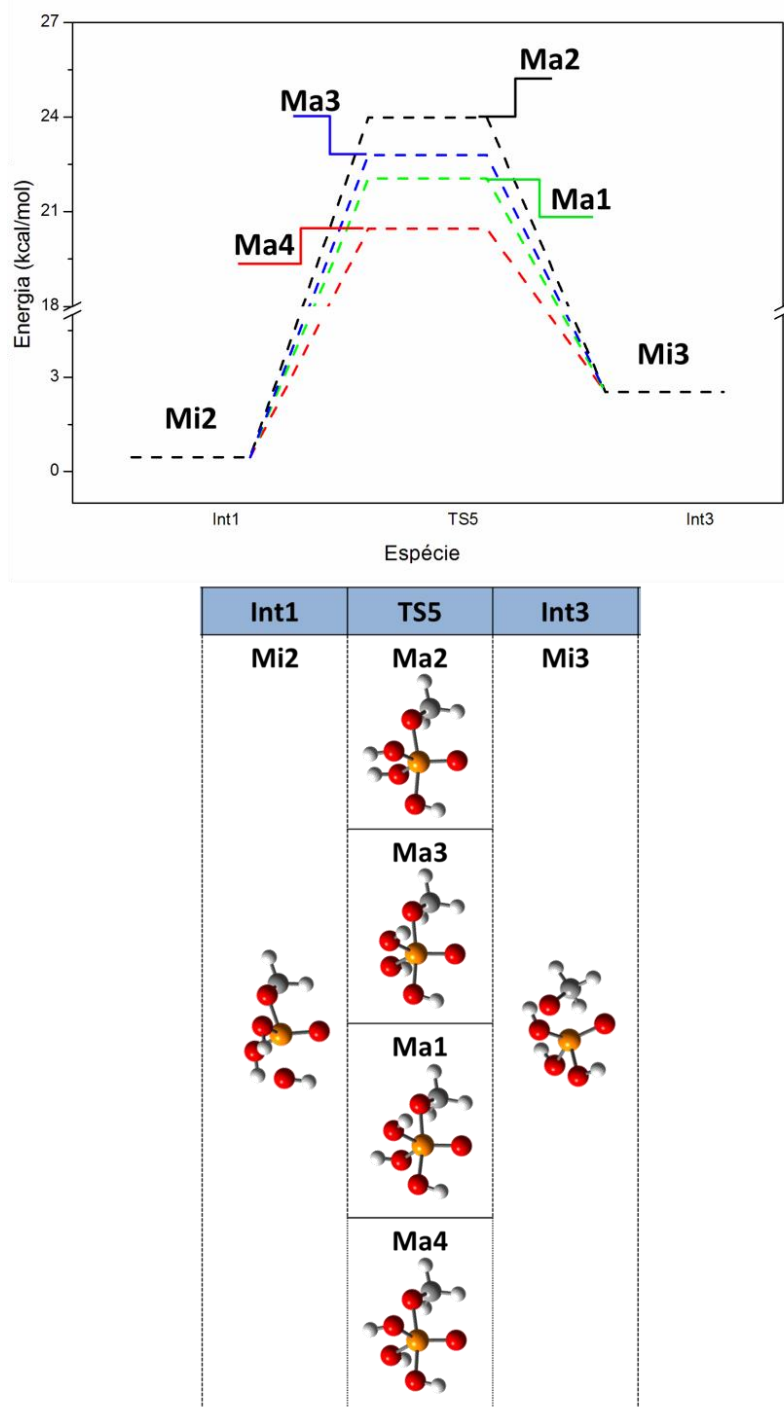


Figura 35 - Gráfico de energia livre dos caminhos reacionais em uma etapa via Ma (sela de macaco) calculados com metodologia MP2/6-31+G(d,p) e respectivas estruturas.

De forma análoga, 4 caminhos possíveis são definidos através dos máximos **Ma**, caminhos nomeados em ordem crescente de 5 a 8, através das estruturas **Ma2**, **Ma3**, **Ma1** e **Ma4**, respectivamente. Enquanto nas duas primeiras estruturas (**Ma2** e **Ma3**) a rotação se dá em sentidos diferentes entre os dois hidrogênios ácidos equatoriais (ϕ/θ , respectivamente

horário/anti-horário e anti-horário/ horário), em **Ma1** as duas rotações ocorrem em sentido horário e, em **Ma4**, em sentido anti-horário. É possível notar que as rotações em um mesmo sentido têm energia menores do que aquelas que ocorrem de dois modos diferente. Esse efeito advém, provavelmente, de algum efeito estérico entre os hidrogênios ácidos ou entre a densidade eletrônica dos pares não ligantes dos oxigênios equatoriais ligados.

A obtenção de estruturas relacionadas aos estados de transição rotacionais é um resultado similar ao obtido por Duarte *et al.*⁴⁵, em que foi encontrado um estado de transição desse tipo para a hidrólise do MEP⁻¹. Todavia, aqui o MMP neutro foi simulado, havendo a presença de duas barreiras rotacionais referentes a cada um dos hidrogênios ácidos. A energia das estruturas do tipo PS varia de 8,9-12,2 kcal/mol, portanto, sugere-se que a reação via estes intermediários seja energeticamente mais favorável em relação às reações via estruturas de máximo (20,5-24 kcal/mol). A diferença entre os caminhos (em uma ou duas etapas) é definida pela forma como ocorre (rotação horária ou anti-horária) e em qual dos hidrogênios ácidos equatoriais irá ocorrer a rotação. A presença dessas inúmeras possibilidades de caminhos reforça a complexidade da reação e a dificuldade de seu entendimento, por vezes não consensual.

Há de se considerar que a interação de uma molécula de água com o éster de fosfato pode ter efeito similar ao da rotação do hidrogênio ácido equatorial. Para a interação de uma molécula de água e o H₂PO₄⁻, a estrutura de menor energia é aquela na qual a água se liga de forma “bifurcada” ao fosfato, de maneira que ela provê os prótons que se ligam aos oxigênios desprotonados do fosfato, realizando as ligações de hidrogênio⁹³. Esse estado de mínimo energético é obtido mesmo que se parta de orientações diferentes, a conformação com a água como receptor de prótons tem energia superior em 30 kcal/mol, por isso pode ser desprezada⁹³. Esse modelo de interação da água com o H₂PO₄⁻ pode ser definida como duas interações - uma primária e uma secundária⁹³. Na primária, a ligação O-H da água está diretamente apontada para o par não ligante do oxigênio do fosfato, o que propicia uma boa superposição dos orbitais ($n(O) \rightarrow \sigma^*(O-P)$) e uma consequente transferência de carga associada⁹³. A interação secundária, também $n(O) \rightarrow \sigma^*(O-H)$, é menos efetiva que a primeira, devido à simetria dos orbitais, sendo que a medida em que se tornam mais perpendiculares entre si, menor a interação, até atingir-se a interação nula, no caso do metafosfato (PO₃)⁹³.

Dessa forma, e considerando-se um sistema composto por um intermediário fosforano [(HO)₂P(O)₂OCH₃]²⁻, no qual o oxigênio equatorial desprotonado interage com uma molécula de água, a variação de energia em relação à rotação da molécula de água em torno do eixo de interação foi simulada. Os parâmetros variados na simulação são mostrados na Figura 36.

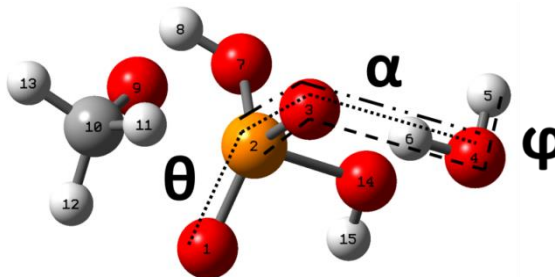


Figura 36 – Representação da varredura para 2 diedros e um ângulo de ligação

Os três parâmetros variados foram: os dois diedros que foram definidos pelos átomos de acordo com a numeração: 1-2-3-4 (θ ; - - -) e 2-3-4-5 (ϕ ; $\cdots$); e o ângulo formado pelos átomos 2-3-4 (α ; - $\cdot$ $\cdot$ $\cdot$ - $\cdot$ $\cdot$ $\cdot$ -). A energia já é uma variável do sistema, desta maneira, se obtêm um conjunto de quatro variáveis. Não sendo possível a representação apenas com os eixos cartesianos, portanto, adotou-se a coloração dos pontos como uma variável, construindo um gráfico 4D para o sistema.

Esse tipo de proposição de avaliação das estruturas de ésteres de fosfato não é inédito, porém a forma como foi apresentado neste trabalho tem seu ineditismo. Prasad, Plotnikov e Warshel¹⁹⁰ já propuseram anteriormente uma avaliação com 4 variáveis, sendo a variável energia implícita, em que a energia foi descrita nas linhas de contorno do gráfico, mas para a transferência do próton sendo uma variável e as distâncias P–O axiais como as outras duas. No entanto, a apresentação anterior é mais uma superposição de gráficos 3D com energia implicitamente descrita do que gráficos 4D. Essa é uma limitação⁴⁵ já prevista dos gráficos de More O'Farrell-Jencks, pois são bidimensionais e a reação é multidimensional. Nos gráficos apresentados na Figura 37, as construções ocorreram de forma simultânea, e não superposta. Além disso, foram variadas a energia máxima de análise, permitindo identificar as regiões de mínimos globais de energia. Assim, essa metodologia pode se tornar interessante para a descrição das reações de hidrólise dos ésteres de fosfato, adicionando-se uma variável à descrição do sistema.

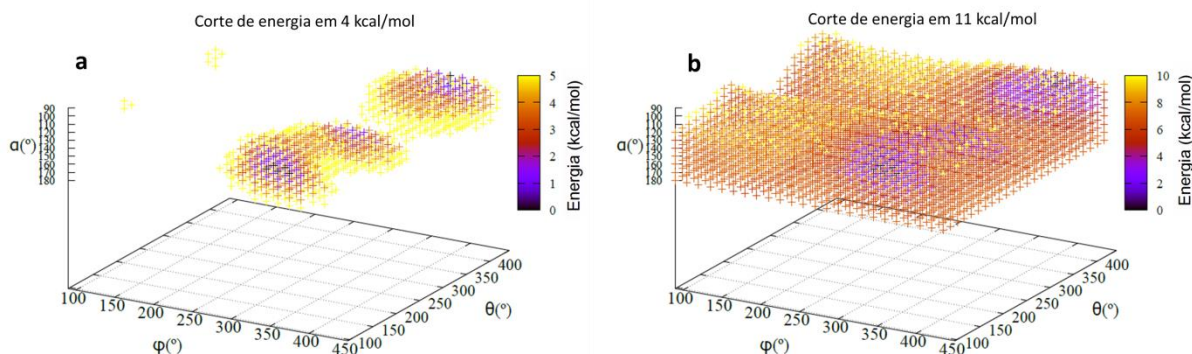


Figura 37 – Gráficos para avaliação de energia das estrutura obtidas por varredura com M06-2X /6-31+G(d,p).a) limite de energia em 4 kcal/mol e b) 11 kcal/mol.

A utilização de metodologia DFT se dá devido à extensa quantidade de estruturas geradas, o que diminui o custo computacional em relação à metodologia MP2. É possível notar que regiões com até 5 kcal/mol são bem estabelecidas (Figura 37a), mas quando a variação de energia das estruturas a serem mostradas no gráfico é aumentada para 10 kcal/mol, a diferenciação já não é tão simples, pois a região se torna muito mais ampla (Figura 37b). O mínimo energético é obtido na estrutura em que os parâmetros são: $\alpha = 120^\circ$; $\theta = 96,321^\circ$ e $\phi = 360^\circ$, mostrada na Figura 38.

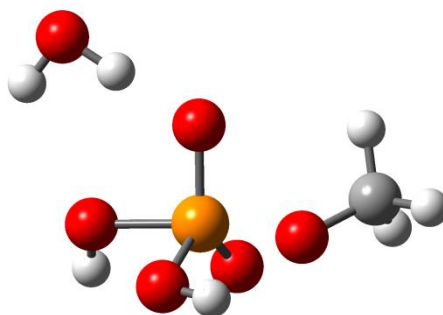


Figura 38 – Mínimo energético das estrutura obtidas por varredura com M06-2X /6-31+G(d,p).

Uma possível explicação para a estrutura de menor energia é devido às ligações de hidrogênio que podem ser estabelecidas entre a molécula de água e o oxigênio desprotonado, o que causa uma estabilização na estrutura, assim como a água e a hidroxila axial. As estruturas com parâmetros próximos a esta foram, também, aquelas de menor energia.

4.6. Análise eletrônica do processo reacional e a distância

A descrição eletrônica das espécies foi feita com base na teoria de Bader “*Atoms In Molecules*” (AIM)^{143,148} e ELF¹⁴⁶, assim como as teorias de NBO^{136–140} e outras previamente discutidas. A fim de facilitar a discussão, dada a quantidade massiva de dados, as pequenas

variações entre os possíveis diferentes caminhos em duas etapas e a penalidade termodinâmica dos caminhos em uma etapa, os dados apresentados referem-se apenas ao caminho 1 (de menor energia), definido na Figura 34, que trata da reação em duas etapas de rotação de hidrogênios ácidos equatoriais. Quando esse não for o caso, o(s) caminho(s) em questão(ões) será(ão) explicitado(s). Na maioria dos casos, as ligações P–O são as mais impactadas, especialmente aquelas axiais P–OR1 (quebrada durante o processo de hidrólise) e P–OR3 (gerada durante o processo) que serão foco das discussões. A única alteração no protocolo padrão de análise do software (MultiWFN) ocorreu no arquivo editável de análises (“*settings.ini*”), sendo definido o termo “*userfunc*” com o valor 30 (uma possibilidade dentre várias pré-definidas), que habilita a utilização da elipticidade de densidade eletrônica como opção de função real aplicável.

4.6.1. Índice de polaridade da ligação

Inicialmente, foi avaliada a polaridade das ligações por meio do índice BPI. Uma vez que a análise é relativa, dependente de uma referência de ligação homonuclear do átomo que está sendo analisado, algumas moléculas foram escolhidas para obtenção desses valores padrão. São elas: $[\text{CH}_6\text{O}_4\text{P}-\text{PO}_4\text{CH}_6]^{2-}$ para o fósforo; O_2 para o oxigênio não ligante; H_2O_2 para oxigênios ligados a hidrogênios; e $\text{CH}_3\text{O}-\text{OCH}_3$ para o oxigênio ligado ao grupo metil.

A Figura 39 apresenta os resultados de BPI para os caminhos de menor energia.

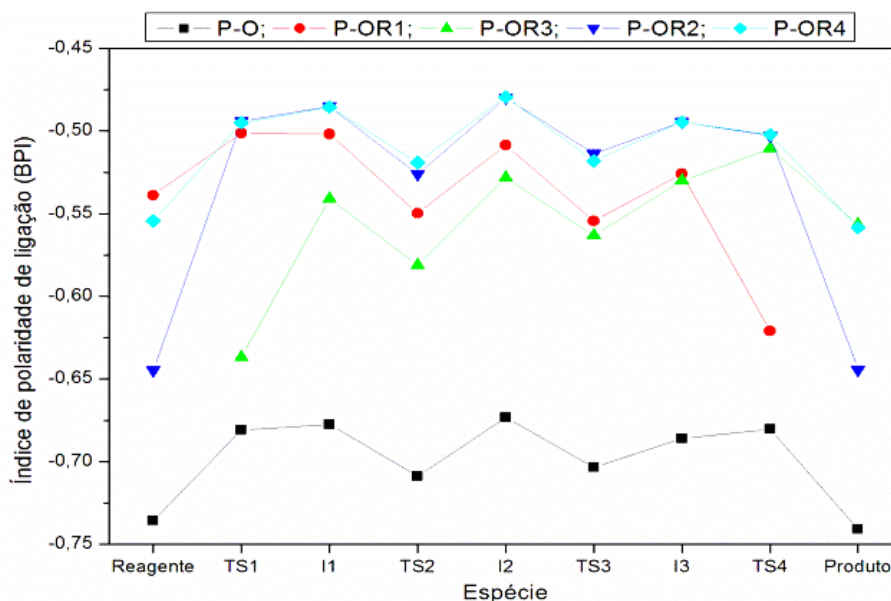


Figura 39 - Resultados de BPI para as ligações P–O das estruturas que compõem os caminhos definidos nos gráficos de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

As maiores alterações aparecem em três pontos específicos do gráfico. Primeiramente, nas transições Reagentes-TS1 e TS4-Produtos que envolvem formação e quebra de ligações. Além disso, as maiores alterações se dão exatamente em P-OR2 e estão ligadas à transferência de próton, etapa atrelada ao ataque nucleofílico e à saída do grupo abandonador⁶⁰. Isso fica visível quando são comparados os valores semelhantes de BPI para P-OR2 para as estruturas entre TS1 e TS4. As exceções ocorrem para as ligações P-OR3 e P-OR1. Essas variações estão atreladas ao início do estabelecimento da quinta ligação com o fósforo.

Dessa forma, a comparação com o gráfico de distância (Figura 40, que será mostrado adiante) pode ser útil. É possível notar que nessas estruturas, as distâncias P-O em relação a esses grupos é bem mais próxima do que àquelas em que não há qualquer interação. No caso de P-OR3, por exemplo, enquanto nos reagentes não existe valor para o parâmetro, dada da distância (maior que 3Å), em TS1 nota-se uma interação, resultando em uma alta polarização em relação ao oxigênio e, por fim, em I1, atinge-se um valor aproximadamente constantes ao longo do processo reacional. Essa distância de 3Å é pontuada por Florián e Warshel⁸ como a distância limite de interação entre o éster de fosfato e o nucleófilo, ou seja, além dela é difícil verificar uma interação. Dadas as diferenças de eletronegatividade, é esperado que os elétrons partam do fosforo em direção aos oxigênios, gerando diferenças de regiões de cargas moleculares significativas⁹⁷. A mesma análise pode ser feita para P-OR1, mas em ordem contrária, visto que esta é a ligação rompida na hidrólise.

Por último, as espécies TS2 e TS3, nas quais há a rotação de uma ligação O-H equatorial, apresentam uma ligeira diminuição sistêmica do BPI de todas as ligações P-O. Esse comportamento está provavelmente atrelado a alguma interação entre orbitais. De acordo com a análise NBO, nessas espécies (em que há a rotação da ligação O-H equatorial) um par não ligante dos oxigênios OR2/OR4 se alinha ao plano equatorial, enquanto o outro se projeta sobre os eixos axiais. Um ligeiro aumento do comprimento das ligações acompanha essa modificação orbitalar, à exceção da ligação P=O que diminui um pouco.

É possível notar que existe muita similaridade entre os resultados, independentemente do caminho em uma etapa. Todas as ponderações indicadas para o caminho 1 são extensíveis aos demais. Essa similaridade é, de certa forma, esperada devido à simetria molecular no eixo equatorial e às rotações envolvidas nos caminhos. De forma análoga, os resultados para os caminhos em uma etapa (5-8) também são similares entre si, e os efeitos eletrônicos observados da rotação são os mesmos do caminho em uma etapa, com a diferença de serem ligeiramente mais intensos (se comparado TS5 com TS2/TS3), efeito que pode ser atribuído à

rotação dos hidrogênios ácidos equatoriais de forma simultânea. A Figura 40 apresenta os resultados de distância para o caminho 1.

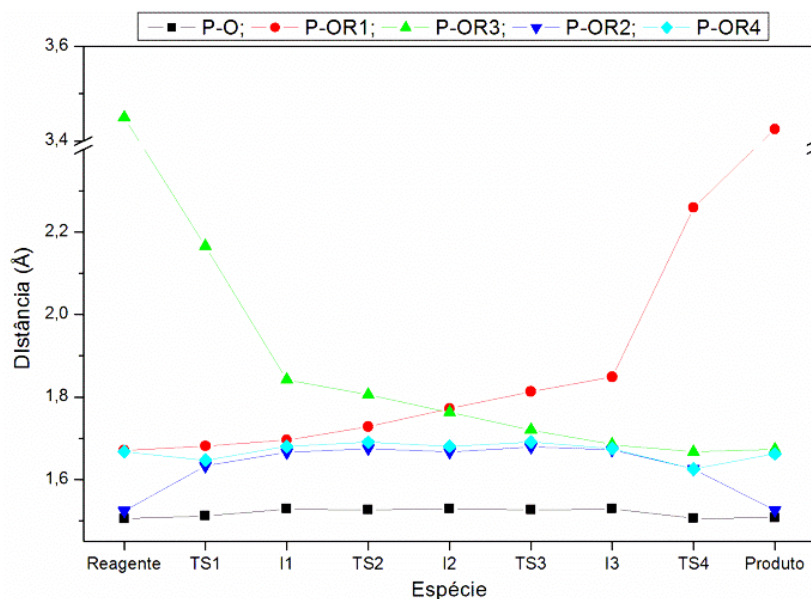


Figura 40 - Resultados de distância para as ligações P–O das estruturas que compõe os caminhos em duas e uma etapa do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

As ligações P–O axiais estão interconectadas do ponto de vista de distância, nesse sentido, o decréscimo de uma está atrelado ao aumento da outra, culminando no seu enfraquecimento e rompimento. Esse tipo de comportamento já foi reportado na literatura^{7,8}. Além disso, o estado de transição encontrado por Dasgupta *et al.*⁵⁰ em seu trabalho para a hidrólise catalisada de um monoéster tem forma do tipo TBP e as distâncias P–O axiais são de 2,27Å e 1,8Å relativamente ao grupo abandonador e o nucleófilo, muito próximos às encontradas nesse trabalho. Outro autor⁸ propõe a distância crítica do nucleófilo ao fósforo de 1,8Å para a reação direta e 1,9Å para a reação reversa, essa ligeira diferença entre grupos axiais também pode ser visualizada nos gráficos de distância obtidos - com a distância do grupo abandonador em relação ao fósforo em TS4 ligeiramente maior que a distância do nucleófilo em TS1. Os efeitos de alongamento e encurtamento da ligação P–O ou C–O são atrelados a dureza do oxigênio (átomo não polarizável), compensando as desprotonações com alterações de distância⁴⁹. Além disso, o efeito anomérico auxilia na correlação do aumento da ligação P–O com o aumento do caráter iônico dos átomos¹¹ e as diferenças encontradas entre as distâncias das ligações P–O dos eixos axiais e equatoriais também pode ser notada⁹⁸.

Do ponto de vista geral, o BPI dos diferentes tipos de estrutura das PES apresenta comportamento próximo quando comparado com seus pares. Os valores de polaridade de uma mesma ligação P–O variam em relação ao tipo de estrutura, sendo a ordem de polaridade

Mi<PS<Ma. Os valores para as estruturas têm desvios menores que 2,5% e, em sua maioria, essas variações estão atreladas aos pequenos valores de BPI, fazendo com que pequenas alterações representem proporcionalmente mudanças apreciáveis. Por exemplo, para a ligação O–CH₃ de uma estrutura Ma, uma alteração de 0,006 no BPI representa 5,5%, enquanto pra a ligação P–O₄ na mesma espécie, uma variação de 0,011 (quase o dobro) representa alteração da ordem de 2%. Excetua-se, dessa análise geral, variações que envolvam a ligação O–H que está sendo rotada nas espécies PS que apresentam variações individualizadas.

Se para as estruturas do tipo Mi e Ma as ligações equatoriais O–H tem BPI equivalente (média BPI 0,230 e 0,285 respectivamente), nas espécies do tipo PS uma das ligações possui valor similar a Mi e a outra a Ma, *i.e.*, uma diferença de ~20%. Por esse motivo, o desvio do BPI para as ligações equatoriais O–H são da ordem de 10%, diferentemente dos outros resultados. Se todos os BPI das ligações O–H equatoriais forem separados por alinhamento com o eixo equatorial, as variações são baixas e diferentes entre si $0,226 \pm 0,002$ (1,03%) para não alinhados, e $0,281 \pm 0,003$ (1,21%) para os alinhados. Esse comportamento pode ser entendido como uma polarização da ligação no sentido do oxigênio, provavelmente devido ao afastamento do fósforo.

4.6.2. Ordem de ligação do tipo “Fuzzy”

Outra forma de verificar a polarização das ligações P–O é através das análises da MBO e FBO ao longo da reação. Como uma função de base difusa foi utilizada, torna-se mais adequado utilizar a análise FBO, uma vez que ela é menos suscetível às variações de funções de base (funções difusas ou o conjunto usado)¹⁴³. A Figura 41 apresenta os resultados de FBO para o caminho 1 em duas etapas.

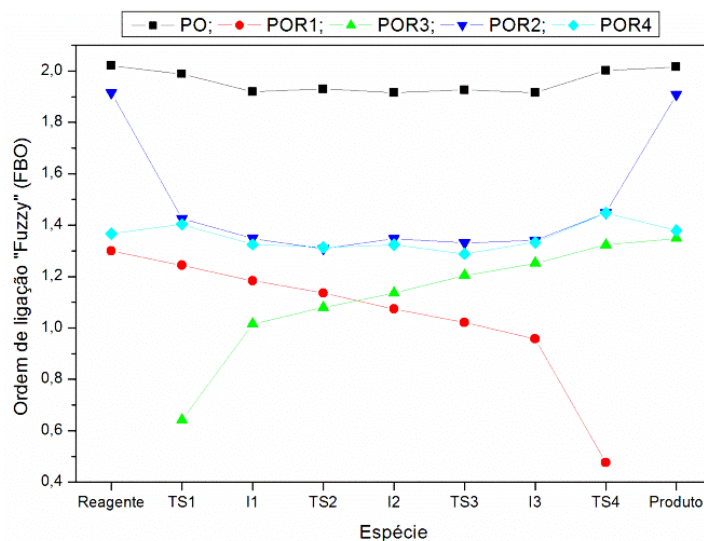


Figura 41 – Ordem de ligação do tipo “Fuzzy” para as ligações P–O das estruturas que compõe os caminhos em uma e duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

O somatório dos FBO de todas as ligações P–O varia de 6,6-6,8 e é praticamente constante por todo processo reacional. Como pontuado na literatura, no mecanismo sincronizado, a ordem de ligação do fósforo e do nucleófilo não se alteram durante a reação⁴⁸, enquanto no caso do monoânion reagindo com água, o caminho associativo é o preferencial⁸, o que está de acordo com os resultados encontrados, aumentando o entendimento da formação da estrutura do tipo TBP, típica dos mecanismos associativos. Entretanto, esse valor parece superestimado se comparado com o senso químico comum.

Mais uma vez as variações encontradas nos parâmetros avaliados parecem correlacionadas com as configurações atômicas. Se comparado com o gráfico de distâncias (Figura 40), os valores de FBO apresentam um comportamento inversamente proporcional. Altas ordens de ligação são encontradas para o MMP segundo a literatura, dada a retro doação do $O2p\pi$ para o σ^* , efeito responsável também pela contração das ligações¹⁰⁶. A ordem de ligação FBO para a ligação P–O Figura 41, é sempre próxima a 2, o que vai de encontro à invariância da distância ao longo da reação (Figura 40). Ao contrário, as ligações axiais P–OR1 e P–OR3, diretamente ligadas ao processo reacional, sofrem as maiores alterações.

Por exemplo, enquanto o valor de FBO da ligação P–OR1 tende a diminuir ao longo do processo, atingindo o menor valor em TS4 (não existe valor em Produtos), a distância dessa ligação aumenta ao longo do processo reacional. Para o caminho 1, a mudança repentina entre I3 e TS4 é coincidente com o aumento de 22% na distância da ligação P–OR1 entre essas duas espécies. Além disso, em Produtos a distância da ligação em questão aumenta para além de 3Å, justificando a ausência do parâmetro FBO. O mesmo ocorre para P–OR3 em ordem inversa.

As mudanças dos valores de FBO significativas ocorrem para a ligação POR2 na transição Reagentes-**TS1** e **TS4**-Produtos, associada à transferência de próton. Nos extremos (reagentes e produtos) OR2 está desprotonado e tem carga negativa, justificando os valores similares a P–O encontrados. Kirby³ pondera que a equivalência entre oxigênios desprotonados é um fator que torna o fósforo menos suscetível ao ataque eletrofílico. O encurtamento das ligações entre o P e o oxigênio não ligante em relação à uma ligação simples sugere a ordens de ligação maiores que 1¹⁰⁶. Depois da protonação, os valores do parâmetro diminuem para valores próximos daqueles encontrados para a ligação P–OR4, o que faz sentido, visto que nas espécies pentacoordenadas essas ligações são equivalentes. Como discutido anteriormente, em **TS2** e **TS3** as alterações podem ser imputadas a rotação dos grupos equatoriais. Similarmente ao BPI, as variações dos valores dos parâmetros em TS5 (processos em uma etapa) são uma potencialização daqueles observados em TS2/TS3 (processo em duas etapas).

Espécies do tipo Mi tem variações de FBO da ordem de 8,5% para P–O1 (1,185 – 0,960) e P–O3 (1,25-1,015); enquanto para espécie do tipo os, as variações nessas ligações é de ~6%; P–O1 (1,140-1,000) e P–O3 (1,220-1,080). Os maiores e menores valores de FBO foram encontrados nas espécies do tipo Mi: **Mi2** com P–O1 1,185 e P–O3 1,015 e **Mi3** com P–O 1,960 e P–O3 1,25. Esses valores estão de acordo com as proposições de efeito APP^{8,11,47,86,87,91,94,185}, uma vez que essas duas espécies envolvem estruturas em que o efeito deveria ser o mais intenso possível dada a configuração das ligações O–H equatoriais.

4.6.3. Contribuições atômicas nas bacias ELF

As ligações foram também avaliadas em relação à participação dos atratores AIM atômicos em relação à bacia ELF que forma a ligação. Quando a bacia ELF é dividida na contribuição de atratores, a polaridade da ligação pode ser avaliada em função do átomo mais eletronegativo na ligação. A Figura 42 mostra a contribuição dos oxigênios para a formação da bacia ELF de cada uma das ligações P–O (em %) no caminho 1.

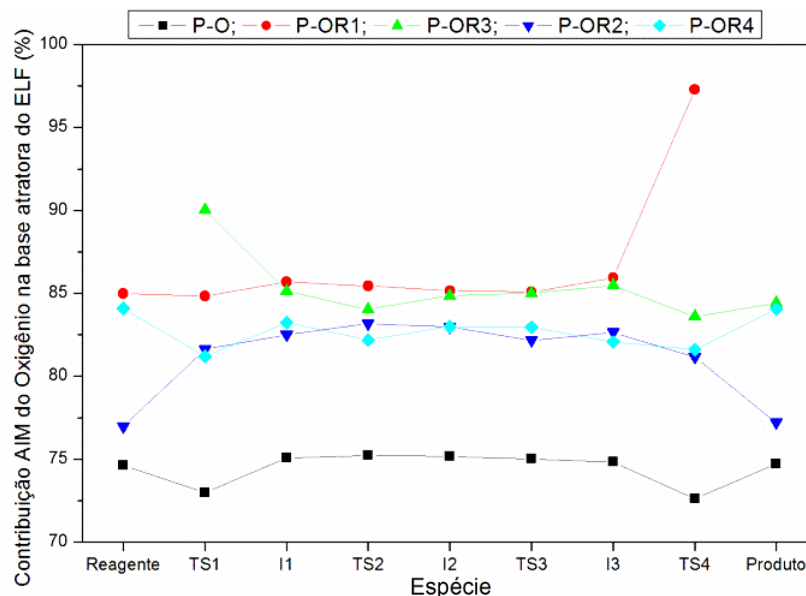


Figura 42 – Contribuições de elétrons dos oxigênios (%) para as ligações P–O das estruturas que compõem os caminhos em uma e duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Analisando a Figura 38, em todos os casos o oxigênio é o átomo que mais contribui para a formação da bacia ELF. Nos casos de TS1 e TS4, que são os limites de formação das ligações (em relação respectivamente a POR3 e POR1), o oxigênio contribui com quase a totalidade da densidade eletrônica. Os valores de contribuição para bacia ELF dentro da PES (I1-I3) são quase constantes, no entanto cada ligação tem uma média de valores diferentes entre si. Enquanto as contribuições de OR2 se aproximam daquelas do oxigênio não ligante nos Reagentes e Produtos, já a partir de TS1 ou TS4, as contribuições se aproximam àquela do oxigênio OR4, dada a protonação de OR2. A diferença entre as contribuições de OR2 (não ligado) e OR4 (ligado) em reagentes e produtos é de 10%, inclusive esse comportamento já foi pontuado por Allen¹⁹¹. O aumento da ordem de ligação (Figura 39) diminui a polarização devido ao aumento da conexão entre os átomos e, assim, há uma equalização de cargas. Os valores de contribuição do oxigênio não ligante e de OR2 não são estritamente iguais em Reagentes e Produtos, provavelmente, devido à interação da segunda espécie química com OR2 através do hidrogênio ácido, o que acaba por comprometer um pouco da densidade eletrônica diminuindo o valor contribuição do O para a bacia ELF da ligação P–O. Todas as bacias têm a contribuição dos oxigênios para suas respectivas bacias diminuídas em TS1 e TS4, provavelmente devido à alta contribuição de OR3 (em TS1) e OR1 (em TS3).

A rotação das ligações O–H equatoriais também tem impacto, apesar de pequeno, nas contribuições dos oxigênios para as bacias ELF. A rotação parece não ter impacto no oxigênio não ligado. Em TS2, a rotação da ligação H–OR2 resulta em um ligeiro aumento das contribuições desse oxigênio para a bacia envolvida na ligação P–OR2. Essa variação pode

ser justificada através da análise NBO, pois há o posicionamento do orbital que contém o par não ligante de maneira mais próxima ao eixo da ligação. Ocorre também, com essa rotação, uma diminuição na contribuição de OR4 na ligação P–OR4, provavelmente ao efeito APP^{8,11,47,86,87,91,94,185} associado ao eixo equatorial. A estrutura TS4 sofre efeitos similares, relativamente a outros átomos.

A tendência de diminuição da contribuição para a bacia ELF em relação a diminuição da distância ocorre independentemente do caminho avaliado e da ligação axial em questão, P–OR3 ou P–OR1. De forma geral, a contribuição do oxigênio aumenta com o aumento da distância nos dois casos, indicando uma associação. O mais provável é que a interação a distâncias mais longas tenha caráter mais iônico, o que justificaria a polaridade da ligação e a contribuição mais acentuada do átomo mais eletronegativo. De fato, os valores de laplaciano e energia de densidade eletrônica encontradas apontam nesse sentido. Os valores desses dois últimos parâmetros serão discutidos mais adiante. De forma análoga às outras análises, os efeitos verificados nos caminhos para a reação em uma etapa parecem ter origem similar e serem mais intensos que aqueles para as reações em duas etapas.

A polaridade das ligações considerando essa análise tem variações inferiores a 3,5%. As contribuições de OR3 são ligeiramente menores que OR1 em situações análogas, isso pode ser atribuído ao efeito indutivo¹⁸² do grupo metil, que é maior que o hidrogênio, permitindo um maior comprometimento da densidade eletrônica de OR1 na bacia da ligação P–OR1. Para os oxigênios equatoriais ligados (P–O2 e P–O4), a contribuição é 7% menor se comparada àquela equatorial que contém um grupo similar (P–O3), o que ressalta a diferença entre as ligações equatoriais e axiais⁸⁷. As contribuições dos oxigênios axiais para a bacia das ligações P–O é em média maior que as equatoriais, uma justificativa pode ser o caráter π -doador das posições equatoriais^{100,110} que acabam por diminuir a polaridade dado o aumento da ordem de ligação¹⁹¹. As contribuições dos oxigênios para a bacia ELF das ligações P–O equatoriais é em média 8,5% maior quando a ligação O–H equatorial está alinhada com esse eixo.

4.6.4. Análise dos Pontos Críticos

Os pontos críticos AIM de todas as espécies foram definidos via busca padrão no *software* MutiWFN, em todos os casos a relação de Poincaré-Hopf ($n_{\text{NCP}} - n_{\text{BCP}} + n_{\text{RCP}} - n_{\text{CCP}} = 1$) foi satisfeita, conforme exemplificado na Figura 43.

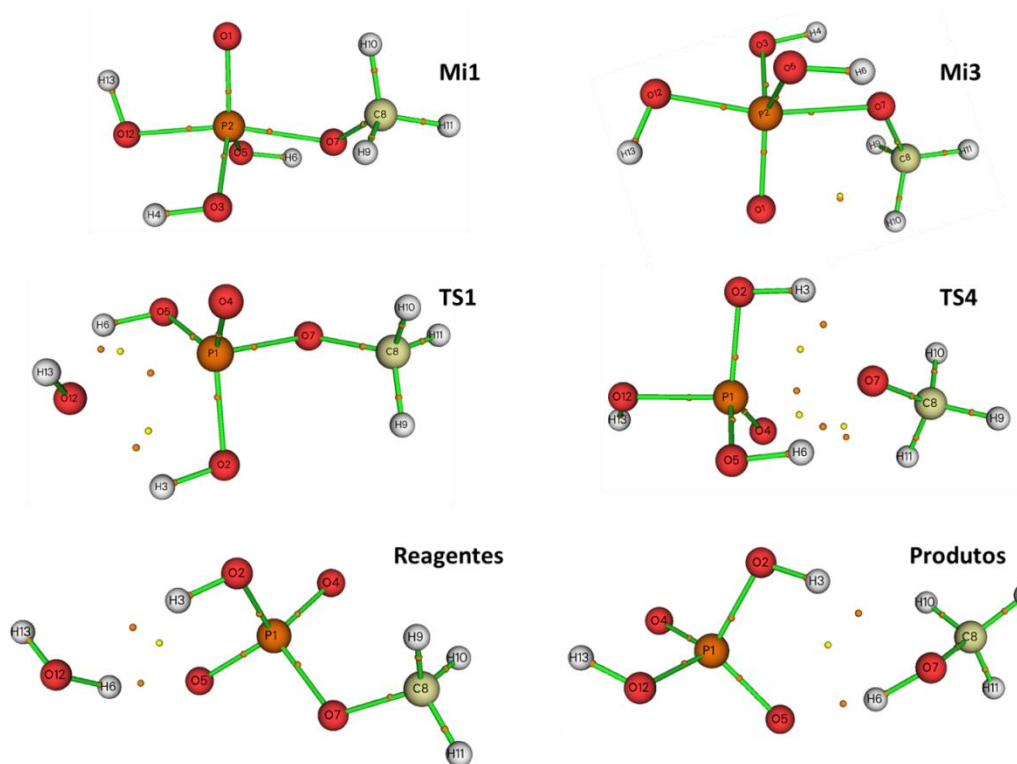


Figura 43 – Identificação de alguns pontos críticos definidos com base na densidade eletrônica em estruturas selecionadas. Pontos laranjas: BCPs; Pontos amarelos: RCPs; NCPs nas posições atômicas. Átomos: fósforo: Laranja; oxigênio: Vermelho; Carbono: Amarelo; e hidrogênio: Branco.

Para cada estrutura da PES foram identificados 13 NCPs e 12 BCPs (quantidade tida como padrão dada a quantidade de átomos do sistema, exemplificado por **Mi1**), exceto para a estrutura **Mi3** em que mais um BCP e um RCP (próximo ao BCP adicional) foram encontrados. A presença desse BCP extra indica uma interação entre o grupo metila e o oxigênio não ligante não verificada em outras estruturas. As estruturas de Reagentes e Produtos, assim como **Mi3**, possuem 13 NCP, 13 BCPs e um RCP. Diferentemente do **Mi3**, no caso dessas duas estruturas, o novo BCP está ligado à interação do hidrogênio ácido do nucleófilo/grupo abandonador com a espécie que contém o fósforo e o RCP está centralizado entre as estruturas. A espécie TS1 possui 13 NCP, 14 BCPs e 2 RCP, sendo os dois BCPs adicionais relacionados à interação dos hidrogênios ácidos equatoriais com o nucleófilo e os dois RCPs no meio de cada anel formado dessa maneira. A espécie TS4 tem o mesmo perfil da estrutura TS1 com a adições de um BCP e um RCP, referente ao aparecimento de uma interação similar à da estrutura **Mi3**, entre o oxigênio não ligante e um hidrogênio do grupo metil (13 NCP, 15 BCPs e 3 RCP). Nenhuma estrutura apresentou CCP.

Alterações substanciais são percebidas nos valores de BCP envolvendo as ligações axiais P–O1 e P–O3, elas são esperadas dado o envolvimento direto destas na reação de processo⁹⁶. O comportamento parece complementar, de forma que no gráfico os valores

parecem espelhados, sendo I2 o centro do processo. Mesmo com as restrições de otimização impostas, essas variações correlacionadas encontram respaldo na literatura, inclusive para as distâncias⁹⁶. Se as variações dos parâmetros das ligações axiais são mais significativas, para outras ligações isso não é verdade, à exceção da ligação P–OR2 por motivos discutidos previamente. A discussão será focada em 2 parâmetros: o Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho(r)$) e a energia da densidade eletrônica ($H(r)$). Essa última é acessada através da densidade de energia potencial ($V(r)$), sempre negativa, e o Lagrangiano da energia cinética ($G(r)$), sempre positivo¹⁴⁵, avaliadas indiretamente via $H(r)$. Para interações intermediárias muito polarizadas (ex: CO), o valor do Laplaciano é arbitrário¹⁵², portanto o valor de ($H(r)$), que é função de um balanço entre as energias cinéticas e potenciais^{145,150} parece mais adequado à classificação das ligações. A Figura 44 mostra o valor do Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho(r)$) para as ligações P–O dos diferentes caminhos propostos.

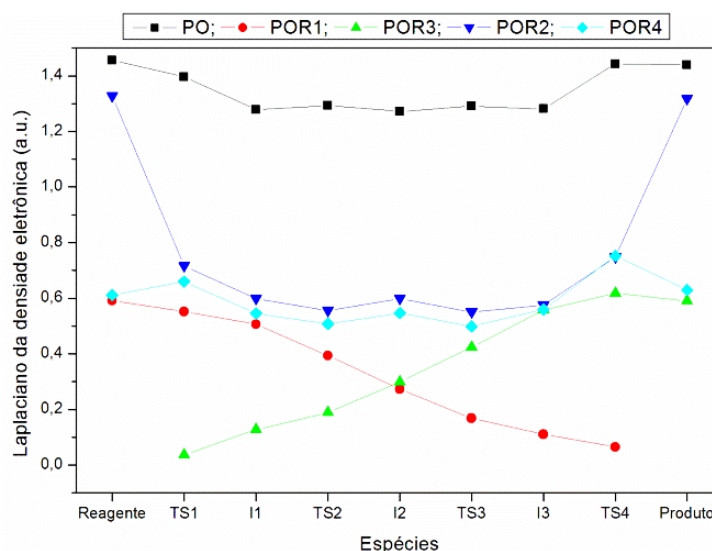


Figura 44 – Laplaciano da densidade eletrônica no BCP das ligações P–O das estruturas que compõem o caminho reacionais do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Valores encontrados para P–OR1 E P–OR3 são da mesma ordem de valor da literatura^{120,171}, no entanto resultados para as outras ligações não foram encontradas nas mesmas referências. A literatura^{145,150–153} pontua que valores positivos do Laplaciano sugerem ligações com certo caráter iônico, mas o próprio manual do software Multiwfn¹⁹² pondera que isso não é sempre verdade. Há relatos, por exemplo, no caso da ligação CO, evidentemente covalente, de valores do Laplaciano são positivo¹⁹². Para ligações covalentes o Laplaciano da densidade eletrônica deve estar próximo ao BCP¹⁵⁷. Analisando-se os resultados de forma comparativa, nota-se que os maiores valores de Laplaciano se referem à ligação P–O, em tese aquela com maior caráter covalente. Da mesma forma, os menores valores de Laplaciano

referem-se àquelas estruturas nas quais as ligações estão quebrando, ou seja, com caráter mais iônico ou polar. É o caso da ligação P–OR1 em TS4 (caminho 1) que tem o valor de Laplaciano de 0,065. Dessa forma, pode-se dizer que foi observado uma tendência contrária nos resultados ao ponderado na literatura^{145,150–153}, em que ligações covalentes apresentam um resultado de laplaciano mais positivo e ligações iônicas um resultado mais negativo.

Considerando-se o caminho 1, o Laplaciano de P–OR1 tende a diminuir ao longo da reação, indicando a partida de uma situação de ligação covalente para uma ligação de caráter iônico. Ao contrário, P–OR3 tem o comportamento inverso. Esse comportamento está de acordo com o esperado para a reação inclusive com o desaparecimento da ligação (e por consequência os indicadores) de P–OR3 em Produtos e P–OR1 nos Reagentes. É possível notar, ainda, que o oxigênio da posição 2, quando desprotonado (reagentes e produtos), tem valor de laplaciano compatível com a ligação P–O com mesmas características nesse caso, enquanto nas estruturas de TS1-TS4 os valores são similares aos da ligação P–OR4, equivalente à P–OR2 após a protonação. Considerando-se ainda o caso de reagentes, o Laplaciano da ligação P–OR1 é similar ao de P–OR4, o que faz sentido, uma vez que a única alteração é o ligante atrelado ao oxigênio, respectivamente um grupo metil e um hidrogênio. O mesmo ocorre para a ligação P–OR3 nos Produtos em relação à ligação P–OR4. As ligeiras diferenças nesse caso podem ser atribuídas à diferenciação que ocorre entre os eixos do fosforano⁸⁷.

Dado esse aparente conflito de dados em relação a tendência mencionada na literatura do Laplaciano para classificação das ligações e àqueles encontrados aqui, optou-se por classificar com o mesmo tipo de avaliação utilizado por Pereira *et al.*¹⁷¹, focando a análise dos parâmetros dos CPs com a utilização de $H(r)$, uma vez que esse parâmetro também é tido como indicador do tipo de ligação.

As variações no Lagrangiano de energia cinética ($G(r)$) e da densidade de energia potencial ($V(r)$) para P–O1 e P–O3 parecem também estar conectados, assim como ocorre com as variações de distância⁹⁶. Para uma mesma estrutura, o aumento do parâmetro cinético implica na diminuição do parâmetro potencial, parâmetros esses usados na definição do tipo de ligação ou pelo menos da polaridade das ligações^{145,151–153}. Quando o caráter do CP é dominado pela energia potencial ($V(r)$), a ligação tem características covalentes ou não polares, enquanto um CP em que a energia cinética ($G(r)$) é dominante, apresenta características iônicas ou muito polares^{145,151–153}.

A Figura 45 mostra os resultados para energia da densidade eletrônica $H(r)$ das ligações P–O do caminho 1.

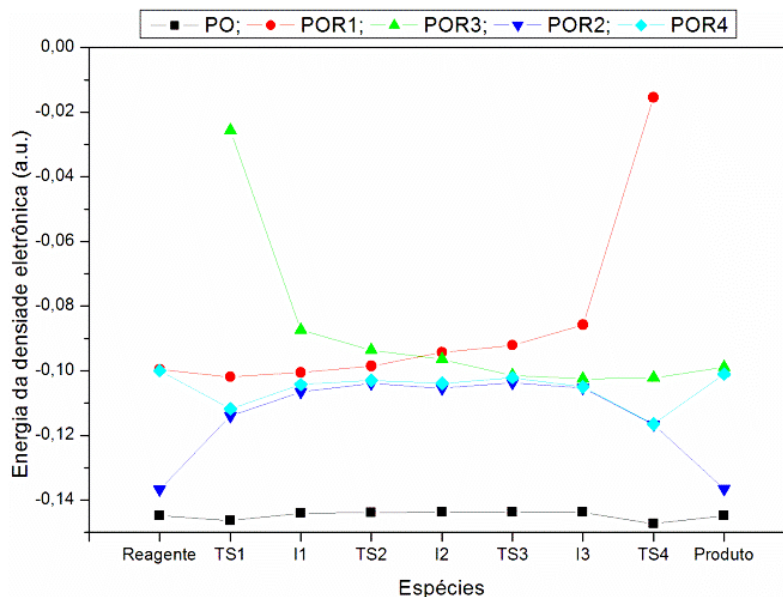


Figura 45 – Energia da densidade eletrônica no BCP das ligações P–O das estruturas que compõe o caminho 1 em duas etapa do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Analisando a variação da densidade eletrônica com o $H(r)$, a análise parece ser de fato mais próxima dos parâmetros de literatura^{145,151–153}. Nos casos do TS1, nos quais há a interação do Nu-MMP (P–OR3), o valor é quase positivo indicando uma interação intermediária com algum caráter iônico, o mesmo ocorre para a saída do grupo abandonador em TS4 (P–OR1). Do ponto de vista do ataque nucleofílico, existe um sítio negativamente carregado (nucleófilo) interagindo com um sítio positivamente carregado (fosforo, átomo que recebe o ataque), o que justifica uma polaridade tão grande na ligação/interação. Apesar de os valores brutos serem diferentes, a variação é similar àquela obtida por Pereira *et al.*¹⁷¹ em relação aos resultados para a avaliação de $H(r)$ nos BCPs.

Sob essa mesma análise, os menores valores encontrados, correspondentes ao maior caráter covalente, foram para a ligação P=O. Nos casos em que a ligação OR2 é equivalente à P=O (nos reagentes e produtos), dada a falta da protonação, novamente os valores de $H(r)$ também são menores. Para as ligações P–O nas quais o oxigênio tem outros ligantes, o valor de $H(r)$ tende a um valor comum de aproximadamente -0,1. No caso dos reagentes, os parâmetros para as ligações P–OR1 e P–OR4, em que o fósforo está ligado ao metóxido e um grupo hidroxila, respectivamente, são similares; o mesmo ocorre para P–OR3 e P–OR4 nos produtos; em que o fósforo está ligado a um hidrogênio nos dois casos.

Tanto para o Laplaciano quanto para a energia da densidade eletrônica existe certa variação entre as estruturas compreendidas entre I1 e I2, porém muito pequena. O Laplaciano de P–O aumenta enquanto os das ligações P–OR2 e P–OR4 diminuem, no caso de $H(r)$ o

efeito é contrário. Isso indica um aumento mínimo no caráter covalente da ligação P–O e do caráter iônico nas ligações P–OR2 e P–OR4.

Um outro tipo de análise que pode ser utilizado é avaliar a elipticidade, indiretamente relacionada ao caráter π das ligações. O índice ε é, portanto, tido como indicativo desse caráter π ^{142,144,145}, sendo usado na classificação de ligações múltiplas¹⁴⁵. O Gráfico da elipticidade (ε) medida nos CPs para todas as ligações P–O de todos os caminhos é apresentado na Figura 46.

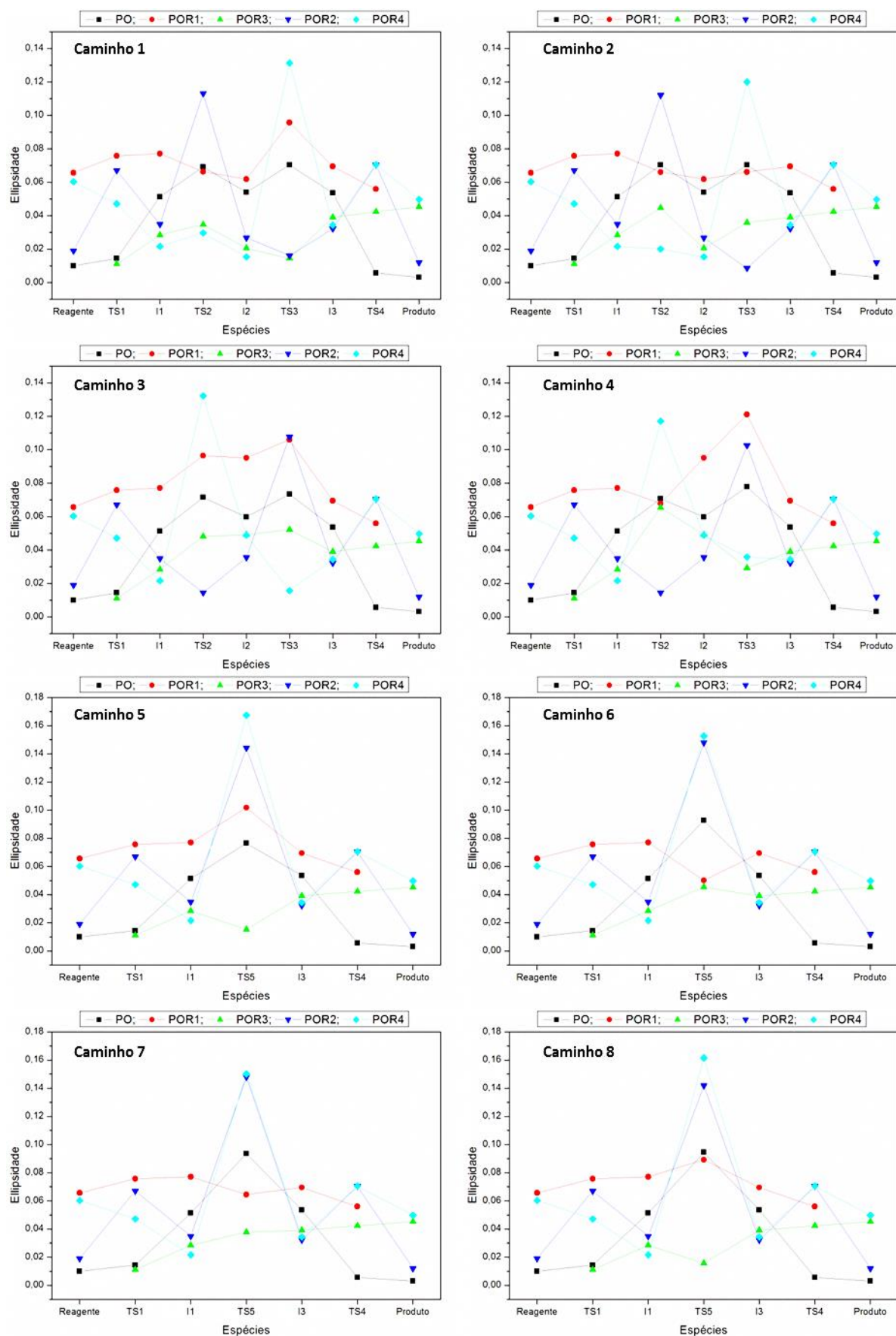


Figura 46 - Elipticidade no BCP das ligações P-O das estruturas que compõe os caminho reacionais do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Com essa análise, é possível verificar melhor o efeito anomérico^{8,11,47,86,87,91,94,185}. Em relação às ligações equatoriais, quando a ligação P–OR2 rotaciona (TS2; Figura 34) assumindo uma posição paralela ao plano equatorial, a elipticidade da ligação P=O aumenta, mas acima de tudo, a elipticidade da própria ligação P–OR2 tem um acréscimo mais significativo. Uma suposição é que efeito anomérico da ligação P=O nesta última seja maior que o efeito contrário. Em relação ao aumento de elipticidade nas ligações P–O, alguns autores^{144,145} propõem que ϵ seja usado como quantificador do caráter π das ligações, ou seja, nesse caso essa ligação é reforçada com o alinhamento à posição APP em relação ao eixo equatorial. Esse entendimento será reforçado pelos resultados de carga ChelpG (apresentados posteriormente na Figura 58), mas também conforme discutido por Allen *et al.*¹⁹¹, o aumento da ordem de ligação diminui a polarização devido ao aumento da conexão entre os átomos e assim a uma equalização de cargas.

Além disso, de acordo com a análise NBO, é possível verificar que há uma alteração da posição da região ocupada pelo par não ligantes do oxigênio que rota em TS2 para uma posição perpendicular ao eixo equatorial. O mesmo também é verdade para TS3 (Figura 34), na qual POR4 é rotado e apresenta efeitos similares. Além disso, considerando-se a análise por NBO, nota-se que durante a alteração de configuração, o oxigênio que está realizando a rotação passa a ter um orbital que contém o par não ligantes ocupando regiões similares nos dois eixos axiais - pode-se considerar efeito mútuo nesses grupos, portanto nulo em relação ao oxigênio que está realizando a rotação. Ainda em relação às ligações P–O1 e P–O3 (axiais), no TS2, o OR4 se mantém em uma posição antiperiplanar à ligação P–O12, que se traduz em um ligeiro aumento da elipticidade dessa ligação. No TS3 ocorre o mesmo efeito devido à posição do OR2 em relação à ligação P–O7.

Toda a discussão apresentada para o caminho 1 é extensível aos demais gráficos, resguardadas as peculiaridades.

4.7. Orbitais Moleculares

Quando considerado o orbital HOMO-1 para as espécies discutidas previamente, este é composto por orbitais moleculares do tipo p dos átomos OR1 e O não ligante em quase todas as estruturas, alternando apenas a proporção das contribuições. Para as estruturas do tipo Mi e dois dos PS, a contribuição vem, majoritariamente, de um dos átomos. Os orbitais HOMO das estruturas da PES são compostos pela contribuição dos orbitais p dos átomos O não ligante, OR1 e OR3, respectivamente ~55-70%; ~15-30% e ~8-12%. A participação de orbitais p dos

oxigênios ligados ao fósforo nos orbitais do tipo HOMO já foi reportada na literatura, os 11 HOMO do fosforano de DMP apresentam mistura de pares não ligantes dos oxigênios⁴⁷.

Para as estruturas TS1 e TS4, o orbital HOMO envolve os orbitais que contém o par de elétrons não ligantes do oxigênio O1 e do oxigênio axial mais afastado (7-37% e 55-69% respectivamente). Já nas espécies Reagentes e Produtos as principais contribuições vêm dos pares de elétrons não ligantes dos oxigênios não ligados, O não ligante e OR2 (55% e 35% respectivamente). É interessante ressaltar que a forma dos orbitais HOMO avaliados envolve tanto o nucleófilo quanto o grupo abandonador, passando pelo oxigênio não ligante. Essa talvez seja parte da razão pela qual as ligações têm comportamento correlacionado durante o processo de hidrólise^{7,8}. Para os orbitais de fronteira vazios, a análise é mais difícil devido à ausência de padrões evidentes e a quantidade de átomos que contribuem para esses orbitais e a variedade de faixas de contribuição. Todos os átomos do sistema contribuem com orbitais para a formação de algum OM desocupado de fronteira, sendo mais frequentes as contribuições P, C e Hs. Além disso, o sistema como um todo já é carregado negativamente (-1), o que afasta a possibilidade de uma redução e, conseqüentemente, o envolvimento dos orbitais desocupados, tornando a descrição do LUMO menos significativa.

Para uma análise refinada das contribuições dos orbitais d do fósforo na formação dos orbitais moleculares das espécies, com cinco ligantes ou não, a contribuição mínima foi definida como 1%, isso é 10 vezes menos que o padrão do software. Considerando-se todos os orbitais moleculares, ocupados e desocupados, das espécies analisados (1360 OMs, 50% ocupados e 50% desocupados) 25,4% apresentam alguma contribuição de orbitais d do fósforo, no entanto, em 99,85% dos casos, as contribuições são menores que 5% (apenas 2 orbitais apresentaram 6% de contribuição). Esse grau de contribuição está em consonância com valores de literatura, ponderando que a participação, quando presente, é baixa^{98,99,106,110,171}. Essa análise corrobora o entendimento que a participação dos orbitais d em fosforanos não é obrigatória e que uma boa função de base consegue descrever bem essas espécies¹¹². Se a avaliação padrão do programa (Gaussian09) fosse utilizada na análise, na qual o mínimo de contribuição reportada é 10%, nenhuma participação de orbitais d do fósforo seria verificada. Por esse motivo, considera-se que nenhuma participação de orbitais d para a formação dos orbitais moleculares foi significativa. Resultado parecido reportado por Gamoke, Neff e Simons¹⁰⁶ na análise da quantidade de orbital d do fósforo na ligação P–O não ligante¹⁰⁶. Ademais, os resultados corroboram as observações de Sun⁹⁸ que encontrou contribuições d (quando presentes) no PCl_5 , menores que a metade da contribuição necessária para a hibridização sp^3d , tida como referencial no caso dos fosforanos. Ainda de acordo com a

literatura, a participação dos orbitais d na formação das ligações axiais não é necessário e obrigatório para a descrição desses sistemas^{108,109}, todavia pequenas contribuições estão presentes em todas as ligações¹⁰⁹. A presença de orbitais d nas funções de base diminui a probabilidade de erros na descrição estrutural¹¹³.

4.8. Orbitais do tipo NBO (Perturbação de segunda ordem)

A literatura pontua que o NBO é capaz de captar certos efeitos, como diferenças de eletronegatividades interatômica, hibridização e polarização¹⁴⁰. Do ponto de vista da interação entre orbitais NBO, Ruben *et al.*¹¹ argumenta que o efeito anomérico, do ponto de vista do NBO, vem não da doação esperada da interação $n(O) \rightarrow \sigma^*(O-P)$, conforme proposto por Goreinstein^{8,11,47,86,87,91,94,185}, mas sim de alguma parte da interação $\sigma(O-H) \rightarrow \sigma^*(O-P)$ dos oxigênios equatoriais protonados. De fato, Ruben *et al.*¹¹ também atribui a essa interação a inércia de alteração de energia quando o diedro que envolve a ligação O–H é rotada em 180°. Kirby e Nome³, por outro lado, pontuam que a hidrólise de diésteres acontece através de estados com fosforo pentacoordenado em uma reação concertada, $S_N2(P)$, na qual as cargas negativas do oxigênio da posição equatorial interagem com os grupos abandonadores através dos orbitais $nO-\sigma^*P-OR$. A participação de orbitais p dos oxigênios ligados ao fósforo nos orbitais do tipo HOMO já foi reportada na literatura⁴⁷, sendo aqui foco das análises.

Por esse motivo, os orbitais NBO ligantes e antiligantes envolvendo as ligações axiais ($\sigma(P-OX)$ e $\sigma^*(P-OX)$; $X=R1$ e $R3$) foram avaliados de acordo com a perturbação de segunda ordem em relação a um conjunto pré-selecionado de orbitais. O corte de energia mínima é 0,5 kcal/mol (padrão da análise). Esse conjunto é composto por: orbitais ligantes ($\sigma(P-OX)$; $X=R2$ e $R4$) e orbitais que contenham pares não ligantes dos oxigênios equatoriais sejam os oxigênios ligados a outros átomos além do fósforo ($n(OX)$; $X=R2$ e $R4$) ou não ($n(O)$). Essa análise é importante, pois a literatura pondera que as interações equatoriais parecem ser a força motriz por trás do processo de hidrólise³. Aqui será considerado o caminho 1 para a reação em duas etapas, lembrando que nos outros caminhos a diferenciação entre os caminhos se dá pela rotação da ligação O–H equatorial (qual delas e o momento em que são giradas). Os gráficos possuem interpretação similar, ainda que não sejam estritamente iguais entre si. Há de se ressaltar que a interpretação da posição antiperiplanar é difícil em sistema desse tipo, uma vez que sempre existe algum par de elétrons não ligantes do oxigênio APP a alguma ligação⁸⁶.

Assim como outros trabalhos^{8,11,47,86,87,91,94,185}, nenhuma superposição significativa de orbitais foi encontrada envolvendo os orbitais do tipo ligante $\sigma(\text{P-OR1})$ ou $\sigma(\text{P-OR3})$ e os outros orbitais selecionados. Já para os orbitais antiligantes, várias interações foram encontradas. As interações do oxigênio não ligado equatorial ($n_{\text{LP2}}(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-OR1})$ e $n_{\text{LP2}}(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-OR3})$) têm energias Doador–Aceptor (E_2), variando de 12-16 kcal/mol nas estruturas da PES. Uma possibilidade de correlação está associada à distância, a medida que a polaridade aumenta, as energias dos orbitais $\sigma^*(\text{O-P})$ diminuem, distanciando os átomos da ligação P–O, já que a diferença energética entre $n(\text{O})$ e $\sigma^*(\text{O-P})$ reforça o efeito anomérico¹¹. Na Figura 47, pode-se notar um indicativo de correlação entre a interação $n_{\text{LP2}}(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-OR1})$ e o O=P-OR3 , o aumento do ângulo implica em uma estrutura com caráter mais tetraédrico o que aproxima os orbitais entre si, como citado por Ruben¹¹.

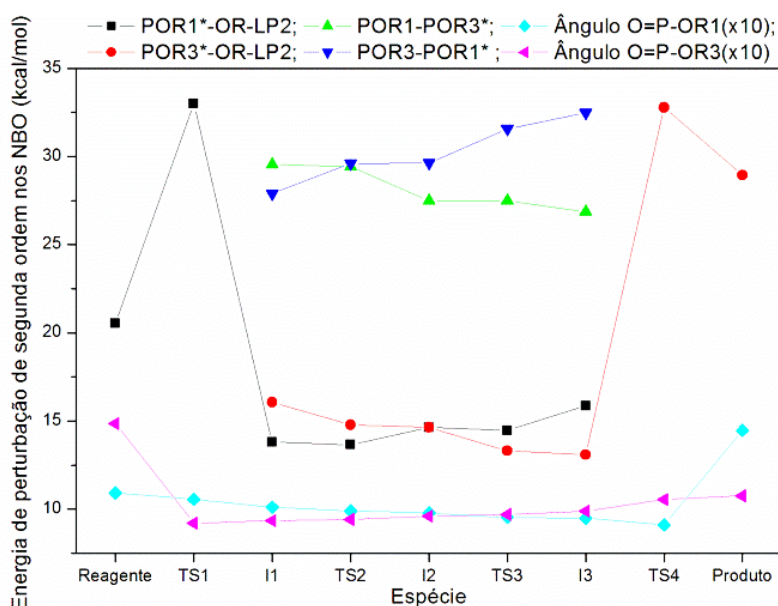


Figura 47 – Energia E_2 da interação de orbitais ($n_{\text{LP2}}(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-ORX})$ e $(\sigma(\text{P-ORX}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-ORY}))$ das estruturas que compõem o caminho 1 do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Para orbitais de tipos contrários no mesmo eixo ($\sigma(\text{P-OR3}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-OR1})$ e $\sigma(\text{P-OR1}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-OR3})$) E_2 varia de 26-32,5 kcal/mol nas estruturas da PES (Figura 34 e Figura 35). Essas interações parecem ter origem de alguma forma na configuração “em-linha” gerada pela configuração TBP^{3,22,47,48}. Logo, quanto menor o ângulo OR1-P-OR3 , maior a interação entre os orbitais. Essas quatro interações juntas são as maiores encontradas para o conjunto de orbitais selecionados.

Para as estruturas de Reagentes e Produtos, nas quais existem dois oxigênios não protonados, as interações do tipo $n_{\text{LP}}(\text{Y}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-ORX})$ ($\text{X}=\text{R1}$ e R3 ; $\text{Y}=\text{O}$, OR2 e OR4) aparecem em maior quantidade. O somatório das energias dessas interações é da ordem de 70 kcal/mol e envolvem 4 interações por espécie. As estruturas TS1 e TS4 $n_{\text{LP2}}(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{P-OR1})$

ou $n_{LP2}(O) \rightarrow \sigma^*(P-OR3)$ tem E_2 de ~ 33 kcal/mol. Gorenstein, Luxon e Findlay⁴⁷ trabalhando com um sistema similar, colocam que o efeito de estabilização do par não ligante com os orbitais σ^* antiperiplanares é mais pronunciado nos estados de transição, o que pode justificar esses valores altos. As interações em linha $\sigma(P-ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY)$ não aparecem nessas estruturas uma vez que a quinta ligação P–O sequer existe do ponto de vista da análise NBO.

As interações do tipo $\sigma(O-H) \rightarrow \sigma^*(O-P)$ dos oxigênios equatoriais protonados proposta por Ruben *et al.*¹¹ fica evidente na Figura 48 para o caminho 1 em duas etapas, com valores da ordem de 3 kcal/mol.

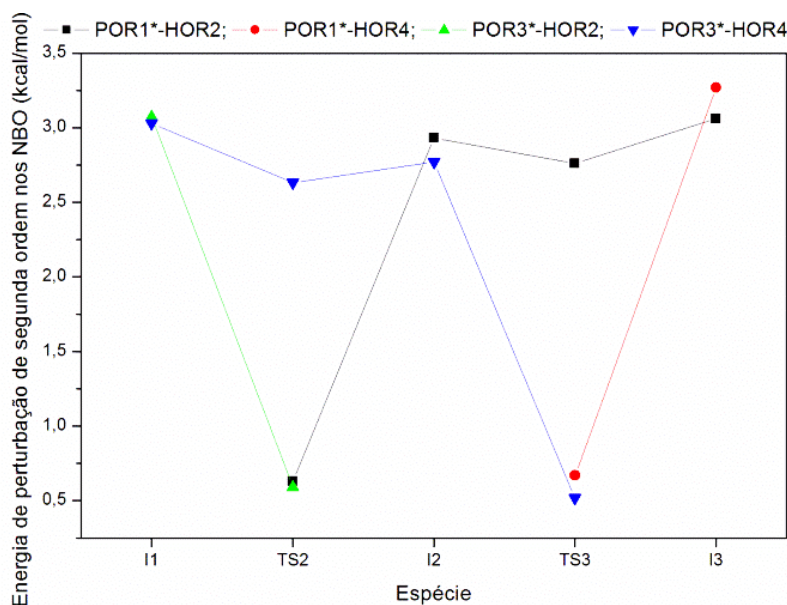


Figura 48 – Energia E_2 da interação de orbitais $\sigma(OX-H) \rightarrow \sigma^*(OY-P)$ das estruturas que compõem o caminho 1 do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Ademais, Kirby e Nome³ ponderam que para os monoésteres todos os três oxigênios não abandonadores têm importância na interação $nO-\sigma^*P-OR^*$. Para TS2 e TS3, estruturas em que a rotação da ligação O–H ocorre, têm os menores valores para a interação devido à falta de superposição. Uma vez que a ligação O–H se alinhe com o eixo axial, a interação é restaurada. Pode ser visto também que as variações são atreladas entre si, isto é, o orbital $\sigma(OR2-H)$ interage inicialmente com $\sigma^*(P-OR3)$ em I1; depois da rotação de 180° , através da estrutura TS2, $\sigma(OR2-H)$ começa a interagir com $\sigma^*(P-OR1)$ em I2. Mais uma vez esse comportamento reforça o entendimento da literatura de variações nas ligações do eixo equatorial acopladas⁹⁶.

A aparente falta de alguns valores se dá provavelmente devido aos menores valores estarem no limite de identificação do método (0,5 kcal/mol). O único gráfico que aparentemente apresenta todos os valores é aquele apresentado para o caminho 1 na Figura 34 já apresentado e discutido individualmente. Assim como os orbitais da ligação H–O, a

correlação envolvendo o par de elétrons não ligantes 2 desses oxigênios equatoriais ($n_{LP2}(ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY)$ ($X=2$ e 4 ; $Y=1$ e 3) também estão atreladas a rotação do o hidrogênio, como visto na Figura 49.

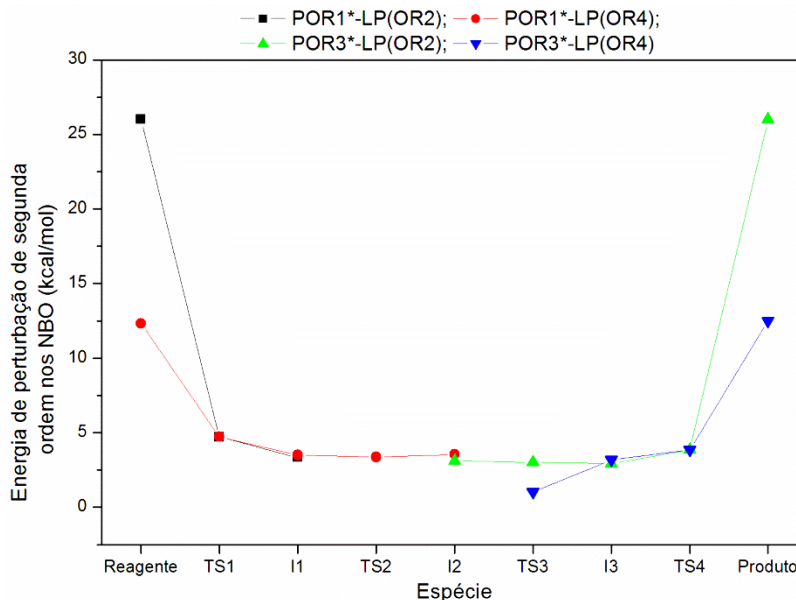


Figura 49 - Energia E2 da interação de orbitais ($n_{LP2}(ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY)$ ($X=2$ e 4 ; $Y=1$ e 3) das estruturas que compõem o caminho 1 do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

A maioria das interações E_2 varia de 0,5-4,75 kcal/mol. As estruturas Reagentes e Produtos têm comportamento anômalo do resto das estruturas, dado que $n(OR2)$ tem alta contribuição devido a sua forma desprotonada e $n(OR4)$ tem alta contribuição dada a conformação tetraédrica dessas espécies em específico¹¹. Novamente, TS2 e TS3 apresentam-se como estruturas com súbita alteração de contribuição, respectivamente a $n_{LP2}(OR2) \rightarrow \sigma^*(P-OR1)$ e $n_{LP2}(OR4) \rightarrow \sigma^*(P-OR1)$. Nas duas estruturas, as interações com o orbital antiligante de um dos grupos axiais é substituído por uma interação similar do outro ligante, por exemplo, $n_{LP2}(OR2) \rightarrow \sigma^*(P-OR1)$ presente em I1 não aparece em TS2 e é substituída por $n_{LP2}(OR2) \rightarrow \sigma^*(P-OR3)$ em I2. Pode-se dizer que parte do efeito anomérico descrito por outros autores^{8,11,47,86,87,91,94,185} pode ser visualizado aqui, mesmo considerando-se que o método NBO (baseada em certo grau de hibridização) é passível de certo grau de subestimação¹¹. Na verdade, Ruben et al¹¹ encontrou indícios do envolvimento de estruturas de ressonância com o efeito anomérico em relação a energia de estabilização em sistemas similares.

Além disso, nas estruturas em que a rotação da ligação O-H equatorial ocorre, sejam do tipo **PS** ou **Ma**, as interações do par não ligante 1 dos oxigênios equatoriais com os orbitais antiligantes axiais ($n_{LP1}(ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY)$ ($X=2$ ou 4 ; $Y=1$ ou 3) aparecem de forma mais significativa. Quando isso ocorre, a interação acontece simultaneamente com os dois orbitais

antiligantes, devido à característica lobular desse orbital e de forma alternada com a interação do par não ligante 2 do mesmo átomo ($n_{LP2}(ORX) \rightarrow \sigma^*(P-ORY)$ ($X=2$ ou 4 ; $Y=1$ ou 3)). Ou seja, ou uma ou outra estará presente, a interação de $n_{LP1} \rightarrow \sigma^*(P-OR)$ em uma quantidade muito menor de estruturas, uma vez que aparece apenas naquelas em que há a rotação do hidrogênio ácido equatorial. Os orbitais identificados como LP1 e LP2 são exemplificados na Figura 50.

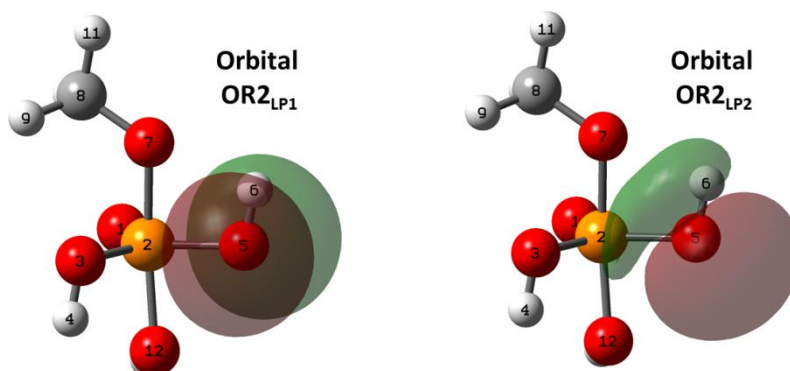


Figura 50 – Representação dos orbitais NBO denominados LP1 e LP2 para o oxigênio 2 da estrutura Mi1 obtidos via metodologia MP2/6-31+G(d,p).

A interação de LP1 apresenta valores 2,2-5,5kcal/mol, mesma ordem de magnitude das interações do LP2, mas ao contrário desta última, a interação de LP1 interage de forma simultânea nas duas ligações axiais em uma mesma estrutura. Isso reforça o entendimento que as interações desse tipo são menos significativas do que as LP2 que têm efeito em apenas uma das ligações axiais por vez, impactando diretamente no caminho reacional.

4.9. Possíveis correlações entre resultados

É importante notar, também, que do ponto de vista da análise do NBO, a ligação $P-OH_{(Nu)}$ só começa a existir na espécie I1, assim como a ligação $P-OMe$ só está presente até a espécie I3 (Figura 40). Isso é relevante, pois o TS1 apresenta a protonação de um oxigênio não ligante originando o grupo equatorial $P-OR2$, entretanto ainda sem o estabelecimento da ligação formal $P-OH_{(Nu)}$.

Como referência, a contribuição de orbital d, em uma possível hibridização característica de estruturas pentacoordenadas (sp^3d nesse caso), seria algo em torno de 20%. Assim, esse valor foi utilizado como valor de corte nas análises. Contribuições dos orbitais $P-d$ para as ligações que estão no plano equatorial podem indicar contribuições para estabilizar essas ligações nas estruturas pentacoordenadas. Já para o eixo axial, os orbitais d podem contribuir na distribuição da densidade eletrônica facilitando a entrada do nucleófilo e saída do grupo abandonador.

A premissa inicial da avaliação dos índices de conformação é que exista algum tipo de correlação com a participação de elétrons dos orbitais d do fósforo. Para fins de comparação gráfica, os valores de τ_5 foram multiplicados por 100. Foram definidos dois tipos de ligação P–O do não ligante denominadas como P–O_{Sig} e P–O_{Pi}, classificação baseada em características visuais de conformação σ e π , conforme a Figura 51.

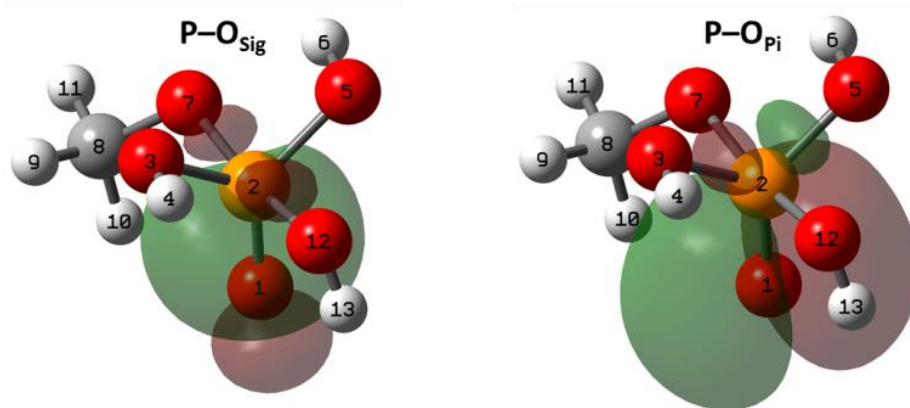


Figura 51 – Representação dos orbitais P–O_{Sig} e P–O_{Pi} do oxigênio não ligado na estrutura de menor energia Mi1.

São apresentados, na Figura 52, as contribuições de orbitais d do fósforo nas ligações axiais (P–O_{1R1} e P–O_{R3}) e P–O_{Sig} e P–O_{Pi}.

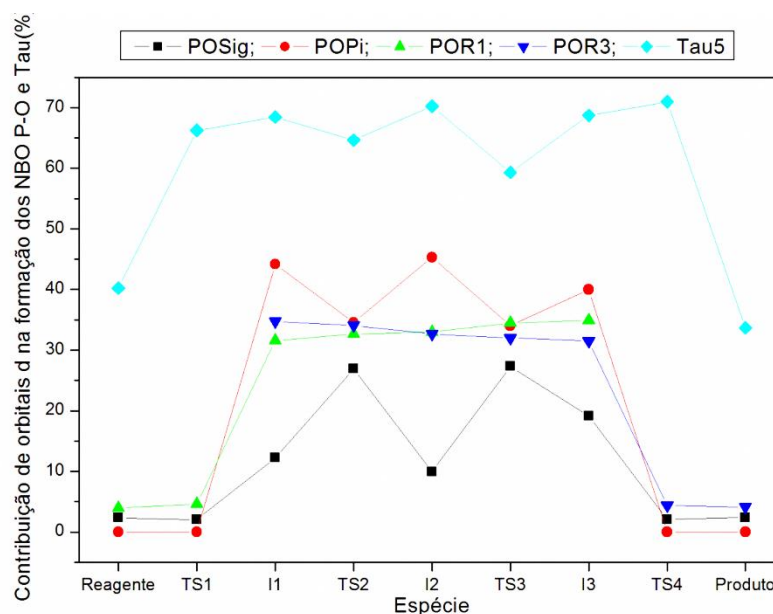


Figura 52 - Porcentagem de caráter d nos orbitais naturais do tipo ligantes (BD) e índice τ_5 das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

É possível notar que, apesar da alteração do índice de conformação τ_5 nas transições estruturais Reagente-TS1 e TS4-Produtos, essas mudanças estão de fato descorrelacionadas da participação dos orbitais d do fósforo nas ligações nas ligações P–O, uma vez para TS1 e TS4

as contribuições continuam axiais. Contribuições de orbitais d significativas do fósforo nos orbitais NBO maiores que o valor calculado (20%), somente aparecem entre as espécies I1 e I3 (que envolvem a PES), em que as estruturas apresentam configuração atômica de fosforano, com todas as ligações definidas via NBO.

Sob essa perspectiva, a participação dos orbitais d, mesmo que pequena, está atrelada ao aumento do número de ligações efetuadas pelo átomo de fósforo. Os resultados NBO mostram que para as estruturas dos extremos do caminho reacional existem 4 ligações, para as quais as ligações com oxigênios não ligados são identificadas como simples, enquanto para as espécies com 5 ligantes esse número é 6 (5 ligantes sendo o oxigênio não ligante conectado por dupla ligação), implicando em uma hibridização sp^3d^2 . De fato, o somatório das contribuições de orbitais d do fósforo nas diferentes ligações P–O dessas espécies está entre 192-193,5%, muito próximo do valor ideal para a contribuição de dois orbitais d caso houvesse hibridização (200%). Os resultados da análise do tipo de ligação via BCPs ajuda a ressaltar essa diferença de comportamento entre a ligação P e oxigênio não ligante, com caráter muito mais iônico em TS1 e TS4 (Figura 45).

Existe uma variação significativa e inversamente proporcional na contribuição de orbitais P-d nas ligações P–O_{Sig} e P–O_{Pi}. Essa variação se dá exatamente nas espécies em que ocorre a rotação das ligações O–H equatoriais indicando algum grau de influência da direção dessas nas ligações P–O não ligado. Os resultados para a elipticidade da ligação P–O demonstram também essa conexão. Após o estabelecimento da ligação P–OR3, a contribuição tende a diminuir ao longo do caminho reacional, enquanto a contribuição para a ligação P–OR1 tende a aumentar, até sua ruptura em TS4. Vale salientar que na estrutura intermediária central I2, os valores de contribuição são equivalentes, novamente indicando essa estrutura como centro exato do processo reacional. O gráfico da correlação d índice τ_4' com as contribuições dos orbitais d é mostrada na Figura 53 abaixo.

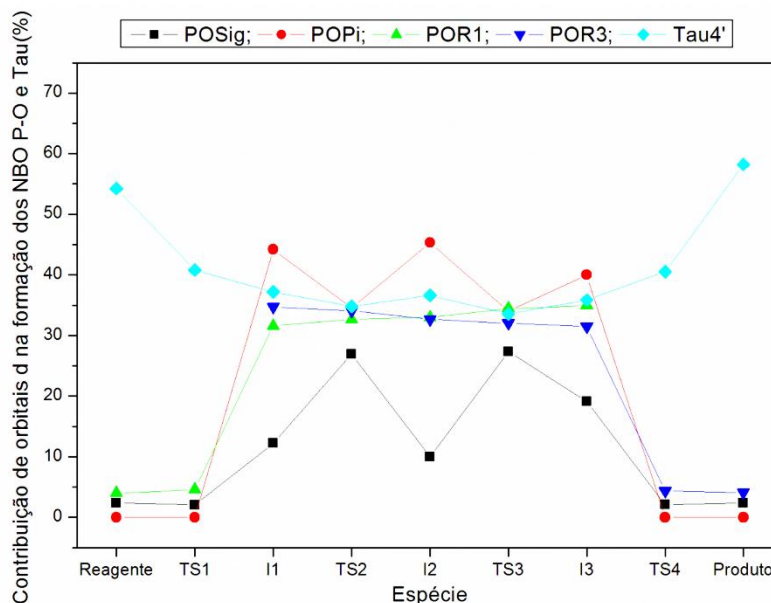


Figura 53 - Porcentagem de caráter d nos orbitais naturais do tipo ligantes (BD) e índice τ_4' das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Para esse índice (τ_4'), o mesmo tipo de resultado descorrelacionado à participação dos orbitais d do fósforo é observado. Os resultados do índice são visualmente mais próximos de um aumento gradual da contribuição de elétrons P-d nas ligações, que é uma expectativa razoável, mas que não se reflete de forma concreta nos dados obtidos. Os valores das contribuições de orbitais P-d em todas as ligações das espécies Reagentes, TS1, TS4 e Produtos, é praticamente constante ao contrário das variações do índice τ_4' . Nas espécies intermediárias, existe uma flutuação do índice, porém em menor grau do que com o índice τ_5 . Novamente, o índice em questão, aparentemente não está correlacionado com a participação dos orbitais d do fósforo na formação dos orbitais NBO.

Uma vez que o sistema em questão envolve em grande parte o fosforano que é uma espécie pentacoordenada (CN=5), um índice para quatro ligantes pode parecer em primeiro momento inadequado. Porém, podemos dividir o sistema em dois conjuntos com 4 ligantes, um envolvendo o nucleófilo e os oxigênios equatoriais, e outro envolvendo os mesmos oxigênios equatoriais e o abandonador. Por compartilharem 3 dos 4 ligantes, os dois índices estão, portanto, intrinsicamente ligados, tornando possível a avaliação do sistema pelo índice THC_{OR1} . Um exemplo da utilização do índice é mostrado na Figura 54.

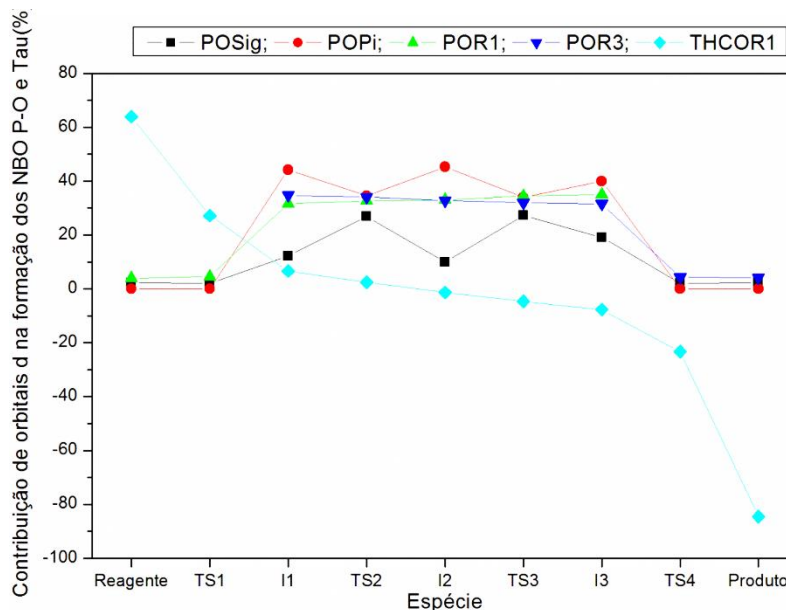


Figura 54 - Porcentagem de caráter d nos orbitais naturais do tipo ligantes (BD) e índice THC das estruturas que compõem o caminho 1 em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Apesar dessa limitação (quantidade de CN), o índice parece adequado ao processo reacional, pois consegue captar as configurações do sistema de forma perspicaz. Na estrutura do reagente, na qual a espécie que contém o fósforo é o MMP^- , o valor do índice é próximo de 70, correspondendo a uma estrutura próxima a tetraedro, o que é de fato esperado^{193,194}. No TS1, o valor do índice cai consideravelmente até próximo de 30, indicando uma estrutura mais próxima a uma pirâmide de base triangular. Posteriormente, os valores ficam próximos de zero, remetendo a uma estrutura em forma de pirâmide triangular, forma já pontuada na literatura como padrão para o fosforano⁸. Nas estruturas compreendidas entre I1 e TS2, o índice é ligeiramente positivo e decrescente; entre I2 a I3 e ele é ligeiramente negativo e decrescente.

Além disso, o início do aparecimento de valores próximos à zero (relativo à pirâmide trigonal) coincide com reconhecimento da metodologia NBO da ligação P-OR3. Conforme exposto anteriormente, a bipirâmide trigonal pode ser entendida como duas pirâmides trigonais que compartilham a mesma base. Isso reforça o entendimento que o índice é condizente com o processo. Em TS4, o valor do índice começa a ficar consideravelmente negativo e termina com o valor de aprox. -85 nos produtos. Esse valor do índice para os produtos (-85) está ligado às estruturas do tipo gangorra e/ou estruturas quadráticas planas que guardam certa semelhança visual com àquela obtida na otimização estrutural. Nessas etapas, a interação com o fósforo vai diminuindo até cessar e a interação com outras partes da molécula podem ser estabelecidas. Em experimentos em que considera-se a solvatação, interações mais

intensas com o solvente podem ser estabelecidas. Não por coincidência, a diminuição súbita dos índices acontece, exatamente, no mesmo momento em que a análise de NBO não é mais capaz de identificar as ligações POR1 ou POR3. Infelizmente, apesar da boa descrição estrutural ao longo do processo, assim como os índices τ_5 e τ_4' , a correlação, de THC_{POR1} (ligação POR3 desconsiderada) é pobre em relação à contribuição dos elétrons P-d na ligação.

Uma alternativa à utilização dos índices é usar o volume dos sólidos formados pelos átomos (em uma divisão similar à do THC). Essa avaliação leva a resultados similares ao THC, porém com variações numericamente menores. Por tal motivo, essa metodologia foi abandonada, até mesmo pelo fato de a utilização do índice THC já encontrar respaldo na literatura^{193,194}, o que não ocorre com essa nova metodologia proposta.

Até o momento, as análises se basearam na correlação das contribuições dos orbitais P-d nos orbitais NBO com os índices avaliados. Entretanto, Höpfl¹⁹⁴ correlaciona ao índice estrutural as distâncias de ligações B-N. Sob essa perspectiva, os índices foram reavaliados, considerando-se as distâncias do fósforo aos oxigênios equatoriais que sofrem as maiores alterações durante o processo (Figura 40).

A Figura 55 correlaciona as variações de distâncias dos ligantes axiais (P-OR1 e P-OR3) com os índices τ_5 , τ_4 e τ_4' das estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre.

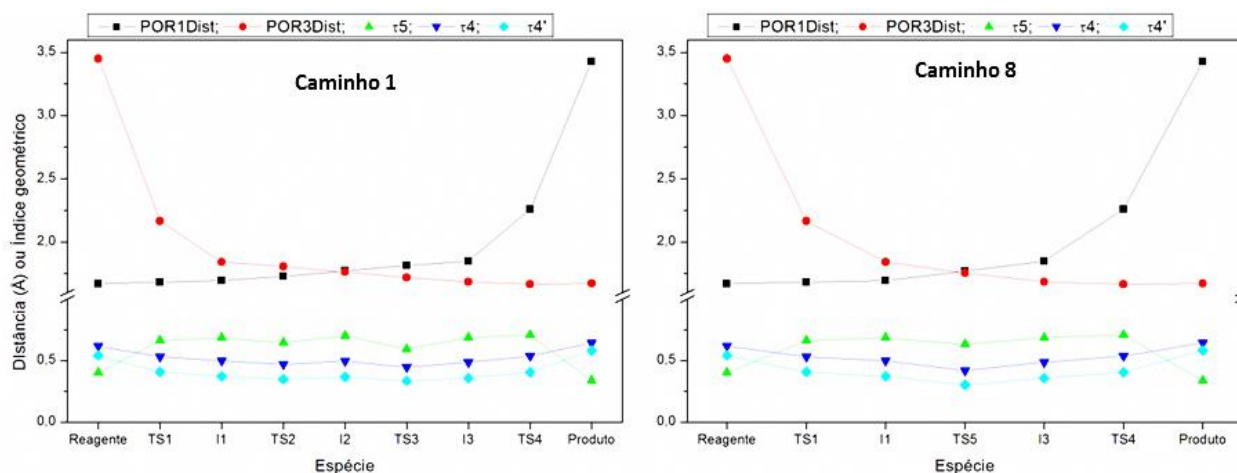


Figura 55 - Correlação entre a distância das ligações P-OR1 e P-OR3 e os índices τ_5 , τ_4 e τ_4' das estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

É possível notar que todos os índices apresentam algum grau de variação nas extremidades, em que as maiores alterações estruturais ocorrem. No entanto, enquanto τ_5 , τ_4 e τ_4' têm variações simétricas (sendo a estrutura I2 o centro), a utilização dos pares de índice THC e do volume tem variações não simétrica. No caso desses dois últimos, as variações são espelhadas entre si (ainda com a estrutura I2 o centro) quando comparados aos índices dos

dois lados da TBP. Sobre esse comportamento, podemos fazer duas ponderações. Primeiramente, os índices τ não são tão relevantes nas avaliações para esse tipo de estrutura, uma vez que têm resultados simétricos durante o processo reacional. Isso implica em dizer que, por exemplo, o índice τ_5 tem valores equivalentes nos Reagentes e nos Produtos. Entretanto, do ponto de vista estrutural e reacional, as espécies são completamente diferentes entre si.

A Figura 56 correlaciona as variações de distâncias dos ligantes axiais (P–OR1 e P–OR3) com os índices de volumes e THCs.

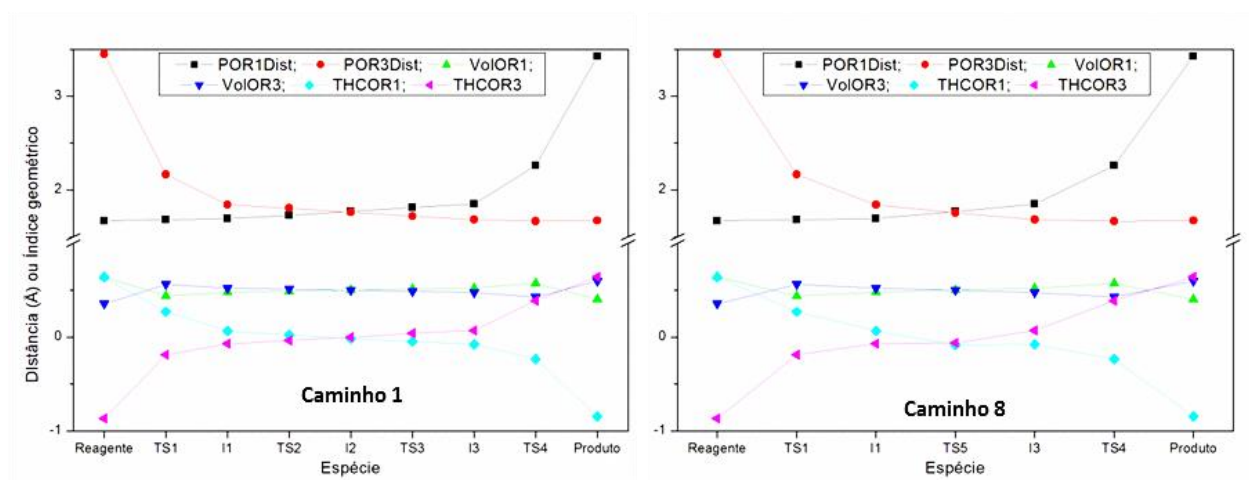


Figura 56 - Correlação entre a distância das ligações P–OR1 e P–OR3 e os índices de volumes e THCs das estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Em segundo lugar, a utilização da análise volumétrica e o índice THC são capazes de fazer uma avaliação mais factível do processo reacional, uma vez que suas variações resguardam relação à aproximação do nucleófilo e saída do grupo abandonador. Essa relação entre o índice e a etapa reacional fica clara se dividirmos o processo reacional em 3 etapas.

Consideremos a ligação P–OR3 e o índice $\text{THC}_{\text{P-OR3}}$. Nas estruturas Reagentes e TS1, onde a distância do oxigênio do nucleófilo (OR3) é maior, os valores dos índices THC são negativos, indicando uma configuração (em relação à esse ligante) similar a uma gangorra¹⁹³. Além disso, o índice é capaz de verificar o grau de distorção da estrutura, caso dos reagentes, pois o valor do índice é menor que TS1. A partir de I1, em que a estrutura do fosforano se estabelece dada a diminuição da distância P–OR3, o valor tende a 0, representando uma estrutura relativa à uma pirâmide trigonal (TP), segundo as definições de Yang, Powell e Houser¹⁹³ e Hoff¹⁹⁴. Considerando-se que: nesse caso a ligação oposta está no mesmo eixo que P–OR1 e a base da pirâmide é compartilhada, pode-se dizer que, do ponto de vista do índice, temos o estabelecimento da bipirâmide trigonal (TBP) ou uma estrutura próxima a essa.

Ademais, o valor do índice THC_{POR3} começa ligeiramente negativo próximo de zero em I1 e termina positivo I3, em oposição ao comportamento de THC_{POR1} . Essa inversão pode ser atrelada a uma espécie de efeito “guarda-chuva”, na qual a base da bipirâmide, inicialmente “fechada” em direção ao nucleófilo (OR3), se vira em direção ao grupo abandonador (OR1). Representações para esse efeito podem ser vistas na literatura⁴. Como já pontuado anteriormente, o meio do processo de “inversão” estrutural é exatamente o intermediário I2, em que THC_{POR3} e THC_{POR1} têm valores similares e mais próximos à zero, virtualmente, a estrutura tem pirâmides equivalentes.

Posteriormente, com o afastamento do grupo abandonador (OR1), em TS4 e Produtos, THC_{POR3} tende a aumentar até chegar próximo a 1, pois nessa situação a estrutura remanescente que contém o fósforo é análoga a um tetraedro (H_2PO_4^-), conforme reportado na literatura^{5,10}. O valor do índice encontrado nessas estruturas está condizente com a configuração tetraédrica^{193,194}. O mesmo processo de análise pode ser feito em relação ao índice THC_{POR1} e a distância P–OR1- porém, nesse caso, a avaliação segue o caminho inverso, com o índice THC_{POR1} próximo a 1 (indicando uma estrutura tetraédrica^{193,194}) em reagentes e terminando o processo em produtos com o valor do índice próximo a -1 (referente a uma gangorra¹⁹³).

Além disso, as correlações de THC_{POR3} e THC_{POR1} em relação a respectivamente P–OR3 e P–OR1 têm comportamento muito similar àquele encontrado por Höpfl¹⁹⁴ em seu trabalho para correlação entre as distâncias de N–B e os índices estudados por ele. A Figura 57 apresenta a correlação dos índices com as distâncias das respectivas ligações de forma independente ao caminho reacional.

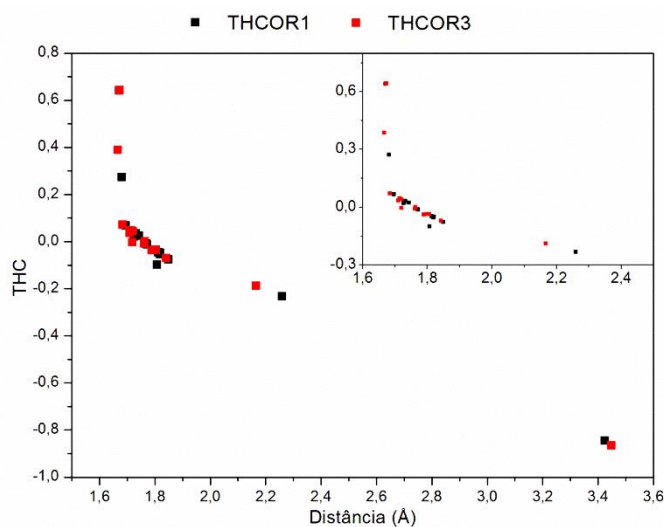


Figura 57 - Correlação livre entre a distância das ligações P–OR1 e P–OR3 e os índices THCs das estruturas que compõem os caminhos em duas etapas do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

Ainda que Höpfl¹⁹⁴ não apresente índices negativos em seu trabalho, para a correlação da variação do parâmetro com a distância Doador–Aceptor, o perfil das curvas obtidas resguarda semelhanças, o que reforça o entendimento que o índice em questão (THC) seja adequado à avaliação da hidrólise, respeitadas as proporções e limitações. Uma alternativa à utilização de dois índices é a criação de um novo índice que aporte os valores de THC_{POR3} e THC_{POR1} , por exemplo, $\text{THC}_{\text{Tot}} = \text{THC}_{\text{POR3}} - \text{THC}_{\text{POR1}}$, porém, novamente, essa forma restringiria em certo ponto o acompanhamento reacional, sugere-se, por conseguinte, o uso concomitante dos dois valores de THC.

4.10. Resultados ChelpG

A Figura 58 apresenta os dados referente às cargas ChelpG dos átomos de oxigênio durante o processo reacional pelos caminhos reacionais propostos.

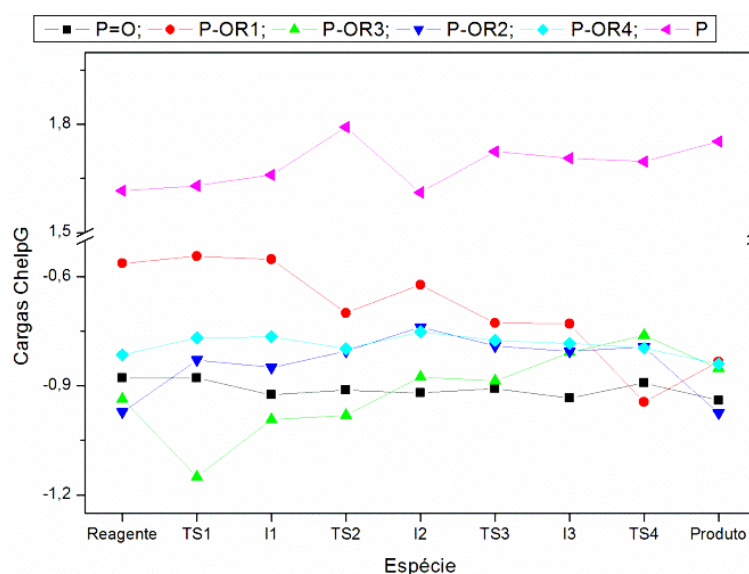


Figura 58 – Cargas ChelpG dos oxigênios nas estruturas que compõem os caminhos do gráfico de energia livre obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

A carga ChelpG do átomo de fósforo tende a aumentar ligeiramente ao longo da reação. Esse aumento pode ser atribuído à perda do oxigênio que contém um grupo metóxido, sendo substituído por um oxigênio ligado a um hidrogênio, uma vez que o efeito indutivo¹⁸² do metóxido é maior que o do hidrogênio. O fósforo possui carga quase constante próximo a +2. Esse valor elevado, quando pentacoordenado a cinco oxigênios, é esperado e está atrelado a maior taxa de reação comparativamente ao carbono¹⁰³. A carga do oxigênio em P=O é praticamente constante, o que reforça que o aumento da elipticidade está atrelada ao aumento da ordem de ligação¹⁴², e não a uma transferência de carga. Conforme a literatura, na reação

da água com o MMP-, a carga do oxigênio do nucleófilo aumenta durante o ataque enquanto a do fosforo e do próton quase não muda⁸, resultado compatível com o encontrado.

A carga do OR3 nos reagentes e do OR1 nos produtos será omitida da análise (ainda que os valores estejam representados no gráfico), uma vez que esses átomos estão muito distantes para considerar que haja ligação entre eles e o fósforo. Além disso, eles compõem uma segunda molécula no sistema que interage com aquela que contém o fosforo. Enquanto a carga do oxigênio do grupo metóxido decresce ao longo do caminho, a do oxigênio do hidróxido axial aumenta, e de forma contrabalanceada, alterações compatíveis com o afastamento desses grupos em relação ao fosforo. Novamente, a correlação de comportamento dos grupos axiais não é novidade, já tendo sido reportada^{7,8}, no caso das estruturas intermediárias. O fato de os orbitais moleculares das espécies envolver os átomos de oxigênio como um todo pode servir como justificativa para a redistribuição e correlação entre as variações de carga. Esse envolvimento dos oxigênios em orbitais já foi reportado em espécies similares⁴⁷.

As cargas do OR2, desprotonado em Reagente e Produtos, são menores que a do O, isso provavelmente se deve ao fato da interação com a segunda espécie via hidrogênio ácido. As cargas do oxigênio na posição 2 e 4 são equivalentes, exceto em reagentes e produtos, em que o oxigênio 2 é equivalente ao oxigênio na ligação P=O, dada a falta do próton ligado a OR2 e, nesses casos, as cargas são similares. Denmark e Beutner¹⁷⁵ ponderam que segundo a análise de Gutmann, o O^{-2} uma base mais dura que o OH^{-} , portanto a tendência é que a densidade eletrônica da ligação fique mais restrita a ele, aumentando a carga atômica do fosforo. Isso ocorre devido à força intrínseca¹⁷⁹, relacionada ao fator eletrostático.

É possível notar também que a rotação das ligações O–H equatoriais (em TS2 e TS3) tem algum efeito nas cargas, há uma ligeira diminuição das cargas em OR1 e OR3. Esse efeito pode estar atrelado à alteração do orbital p1 do oxigênio que realiza a rotação, uma vez que nos intermediários esse orbital é perpendicular ao eixo axial e, nesses estados de transição, eles são coincidentes.

As cargas ChelpG do oxigênio não ligante para as estruturas de máximo são mostradas na Figura 59.

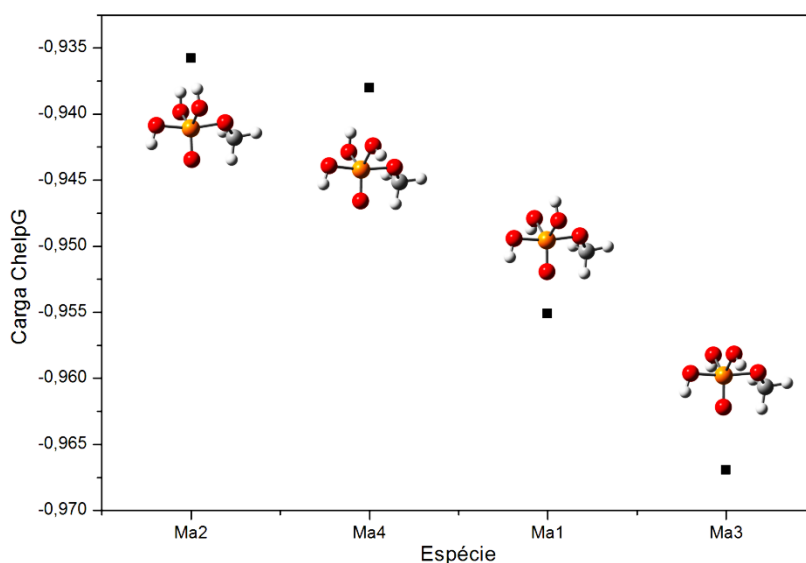


Figura 59 – Cargas ChelpG dos oxigênios nas estruturas de máximo da PES obtidas com metodologia MP2/6-31+G(d,p).

O comportamento apresentado sugere um efeito APP^{8,11,47,86,87,91,94,185} equatorial em algum grau, mesmo considerando que o efeito não é tão grande, os resultados são condizentes com a teoria de antiperiplanaridade de Gorenstein^{47,86-89}. A menor carga para o oxigênio não ligante é exatamente naquela para qual o efeito APP deve ser maior. De forma contrária, a maior carga encontrada para esse átomo está naquela estrutura onde o efeito APP equatorial deve ser mínimo.

CAPÍTULO 5 – SIMULAÇÕES ENVOLVENDO POLIMETACRILATO E METAIS LANTANÍDEOS

Nesse capítulo serão apresentadas as ponderações sobre as simulações do Polimetacrilato (PMA) para o possível ancoramento do metal Lantanídeo e a formação da estrutura do catalisador.

4.11. Cadeia polimérica

A base polimérica, possível suporte ao ancoramento do Lantanídeo, foi simulada com metodologia B3LYP e função de base 6-31G(d,p), em fase, gás e modelo implícito para água (SMD). As cadeias poliméricas foram simuladas com as funções ácidas e totalmente desprotonadas. Utilizou-se um monômero ácido como ponto de partida para a construção das cadeias, o ácido metacrílico e sua posterior otimização. A construção da cadeia polimérica foi realizada de duas formas: na primeira, os monômeros foram alinhados sequencialmente, de forma que o diedro formado pelos carbonos da função ácido entre si fosse zero, como mostrado na Figura 60a. A segunda forma, foi a adição de monômeros após cada otimização, que foi chamada de adição consecutiva, representada na Figura 60b. Os diedros são formados por: $C_{\text{ácido}}^1 - C_{\text{cadeia}}^1 - C_{\text{cadeia}}^2 - C_{\text{ácido}}^2$, em que os índices se referem ao monômero em questão. Nesse caso, o ângulo diedro dos monômeros foi replicado para cada nova adição. Essa replicação só é possível após a simulação do dímero e, portanto, para o monômero isolado apenas não há diferenciação de cadeia linear ou consecutiva.

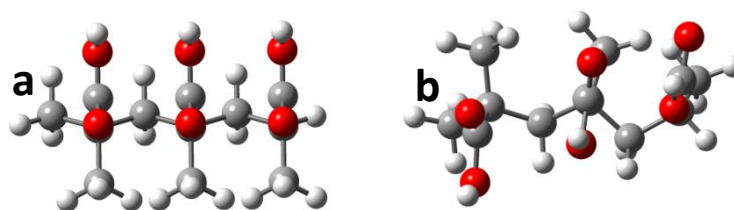


Figura 60 – Exemplificação dos tipos configurações iniciais das cadeias para otimização: a) linear; b) consecutiva.

Apesar de estruturalmente o aumento da cadeia polimérica em fase gás ser similar àquele obtido em solvente implícito (SMD), cadeias com ponto de partida dos monômeros alinhados linearmente resultam em cadeias otimizadas onde os diedros formados pelas funções ácido (ou o acetato) têm valores aleatórios, enquanto cadeias com ponto de partida consecutivo geram diedros de valores aproximados entre os grupos funcionais, o que gera uma forma espiralada. Essa conformação independe da forma ácida ou desprotonada ou da

simulação em fase gás ou com solvatação implícita, o que é alterado é o módulo do diedro formado. Os resultados completos para os diedros obtidos são mostrados na Figura 61.

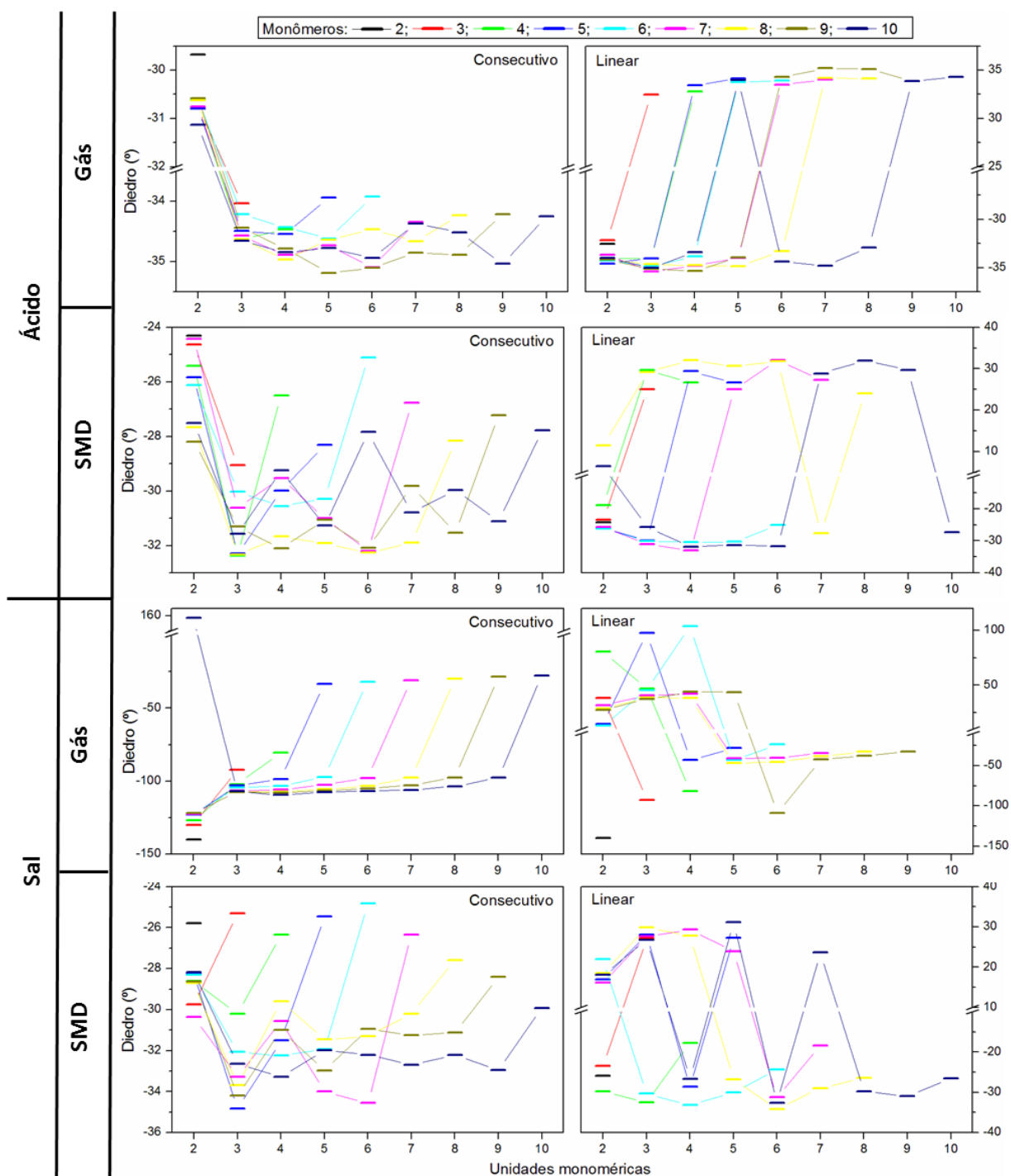


Figura 61 - Diedros obtidos para as simulações de monômeros ácidos e desprotonados em fase gás e SMD, com metodologia B3LYP e 6-31G(d,p)

Na fase gás, a repulsão entre os grupos funcionais do polímero distorce a cadeia polimérica de forma muito significativa, aumentando o diedro entre os grupos funcionais, principalmente no caso do sal, enquanto com a inserção da solvatação, essa distorção diminui. A ionização tende a afastar os monômeros esticando a cadeia⁷⁵, especialmente no caso das

simulações em fase gás, dada a ausência do efeito de estabilização gerado pelo solvente. Segundo Dong, Du e Qian⁷⁷, em fase gás as cadeias ficam completamente estendidas, o que pode ser uma justificativa para a aproximação dos monômeros.

Para as simulações consecutivas, quando há no mínimo 3 diedros, o último deles sempre possui um ângulo menor que o penúltimo. Além disso, à exceção do sal em fase gás, o primeiro diedro é sempre o de menor valor. Isso mostra uma tendência de um comportamento diferenciado entre os monômeros das extremidades da cadeia polimérica e aqueles de seu interior. Dong, Du e Qian⁷⁷ pontuam que em polieletrólitos é que cada sítio é único, mesmo que sejam de um único monômero, e os monômeros da extremidade têm comportamento diferenciado em relação àqueles do centro da cadeia. Há ainda uma diferença entre os resultados dependendo do tipo de construção da cadeia, que pode ser exemplificada na Figura 62.

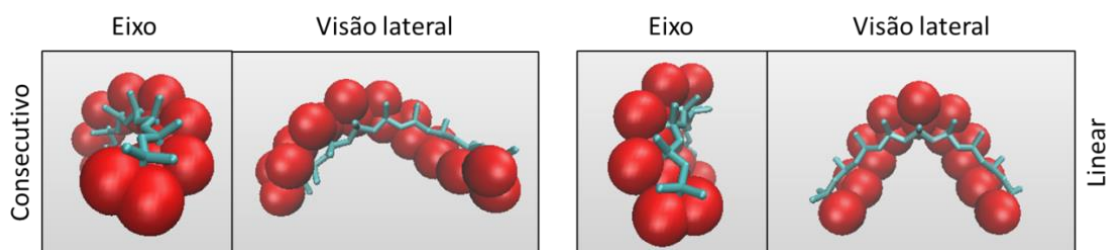


Figura 62 – Representação da cadeia polimérica com 9 unidades monoméricas desprotonadas em fase gás simulada com metodologia B3LYP e função de base 6-31G(d,p). À esquerda representações chamadas de método consecutivo e à direita método linear.

Para as simulações com ponto de partida de cadeias lineares, não há um padrão específico e os diedros têm valores variados. Todavia, pode-se notar uma tendência nestas simulações, os valores de diedro aproximam-se de um valor médio único em módulo, denotando um valor ideal. Para a cadeia com monômeros ácido em fase gás, por exemplo, os valores de diedro tendem a 35°, positivo ou negativo. As simulações dos oligômeros servem de modelo para os polímeros que possuem uma restrição de custo computacional. Ademais, não foram encontrados resultados experimentais na literatura para comparação.

Três simulações não terminaram corretamente: sal linear em fase gás com 10 monômeros, sal linear em SMD com 9 monômeros e ácido linear em SMD com 9 monômeros e, sendo os resultados de energia apresentados de forma comparativa, esses foram restritos às cadeias com 8 monômeros. Enquanto a fase gás apresenta variações energéticas entre as estruturas otimizadas (linear/consecutivo) da ordem de dezenas de kcal/mol para a cadeia desprotonada, as simulações que incluem solvatação têm variações na ordem de unidades de kcal/mol. As variações nos sistemas solvatados são similares às diferenças para o polímero

ácido. Esse resultado está de acordo com a idealidade do modelo físico-químico da fase gás em contraponto a um sistema com uma concentração de cargas, seja interagindo também com a fase gás, seja com um campo elétrico gerado pelo solvente explícito.

A Figura 63a mostra os resultados de diferença energética entre as cadeias lineares e consecutivas, enquanto a Figura 63b apresenta as energias normalizadas por unidade monomérica. Apesar de terem sido realizados, as representações de densidade eletrônicas dos orbitais de fronteira serão omitidas, pois não foram completamente avaliadas. Há de se ressaltar apenas que no caso dos orbitais populados (HOMO e HOMO-1), as densidades concentram-se primordialmente nos oxigênios, indicando a relevância do entendimento desses orbitais na estrutura de um possível catalisador.

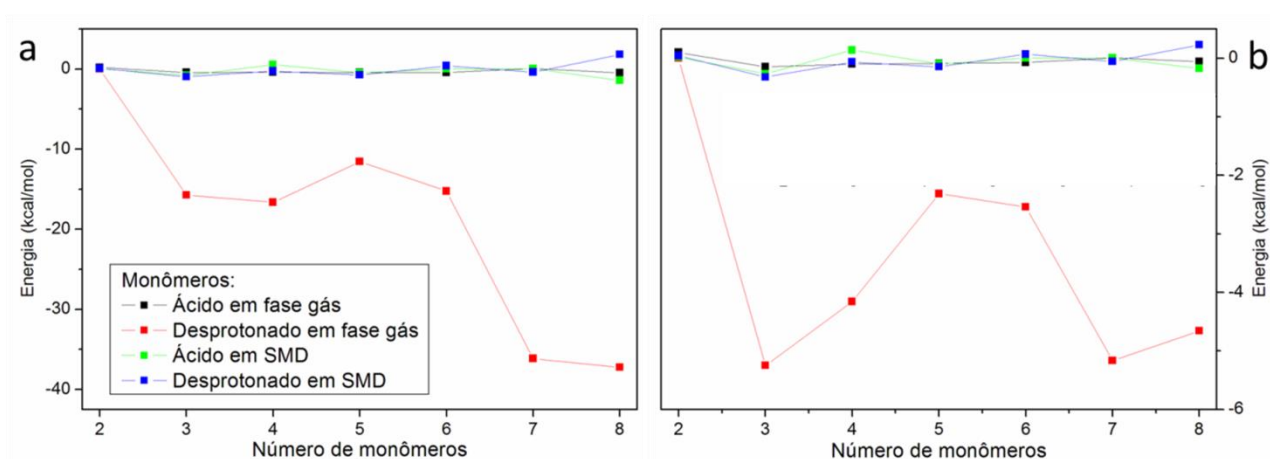


Figura 63 - Diferença energética após a otimização entre cadeias de construção linear e consecutiva a) absoluta e b) normalizada por monômero simulados com metodologia B3LYP e função de base 6-31G(d,p).

Nota-se pelos resultados que apenas para as cadeias desprotonadas em fase gasosa, a diferença energética é expressiva. Para as outras situações, a diferença energética máxima foi de 1,4 kcal/mol. É interessante ressaltar, no entanto, que para quase todos os casos, a cadeia construída de forma consecutiva tem energia sempre menor que a linear quando não possuem valores virtualmente iguais, com diferenças de energia da ordem de 0,01 kcal/mol.

A Figura 64, representada a seguir, mostra a comparação entre a média e o desvio padrão das cargas dos oxigênios dos grupos funcionais das simulações citadas anteriormente.

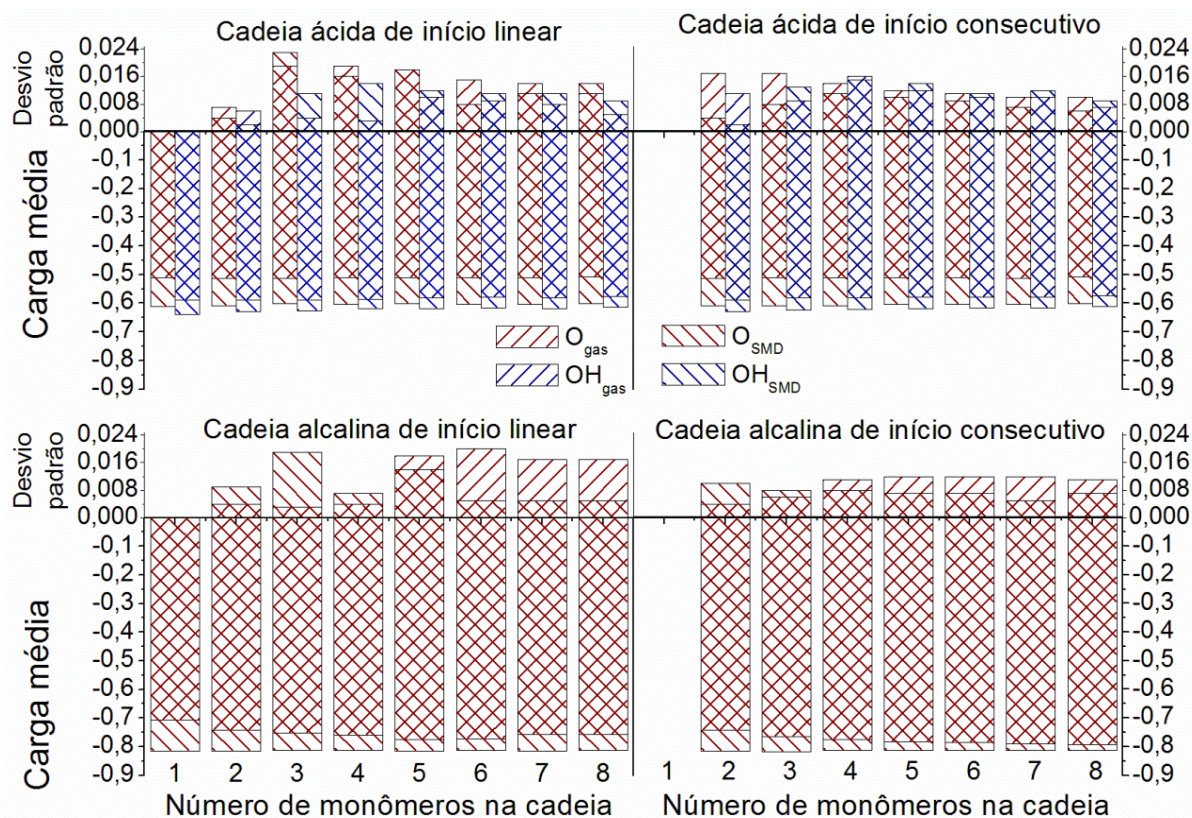


Figura 64 – Cargas médias dos oxigênios das simulações poliméricas.

Quando um soluto é colocado em um solvente, estabelece-se uma interação entre os dois, esta interação altera as propriedades em relação à fase gás¹¹⁷. Como há energia envolvida na interações do soluto com o solvente, as propriedades do soluto serão função desta interação¹¹⁵. Analisando a interação entre os oxigênios dos ésteres de fosfato e o solvente, David *et al.*⁹⁵ concluiu que solventes altamente polares estabilizam os orbitais com elétrons não ligantes, aumentando a diferença energética entre os orbitais com pares de elétrons não ligantes n e os orbitais antiligantes σ^* . Transpondo esse resultado aos polímeros, a inclusão do efeito solvente compromete a densidade eletrônica dos oxigênios de forma geral, fazendo com que ela se localize nestes átomos, o que é observado com um valor numericamente maior para a carga na simulação com solvente em relação à fase gás.

Com a solvatação implícita, há uma diminuição no valor da carga apresentada pelo oxigênio do grupo carboxílico que realiza dupla ligação com o carbono, da ordem de 10 %, enquanto para o oxigênio ligado ao hidrogênio ácido o aumento é não significativo, da ordem de 1%. Uma justificativa para isso, conforme já colocado anteriormente, é que o $-O^-$ uma base mais duro que o $-OH$, conforme já pontuado, devido à força intrínseca¹⁷⁹, logo, a densidade eletrônica da ligação fica mais restrita a ele, aumentando numericamente a carga atômica do oxigênio. Outra possível justificativa é que no caso do oxigênio livre, não há

impedimento estérico pelo hidrogênio de acesso do solvente à carga do oxigênio, aumentando a interação entre estes.

Há uma ligeira tendência de os oxigênios dos grupos carboxílicos terminais da cadeia apresentarem um aumento de carga maior do que aqueles localizados mais ao centro da cadeia, porém essa variação também é pequena. Esse comportamento é mais pronunciado na cadeia polimérica na forma desprotonada. Em todas as condições de simulação, sendo o ponto de partida linear ou com acréscimo de monômeros consecutivamente, esses efeitos são observados.

É possível verificar que, na média, houve pouca variação entre os valores obtidos para as cargas dos oxigênios para um mesmo conjunto de simulações. Há de se notar primeiramente que os desvios encontrados são desprezíveis, sendo da ordem de 1-2%. A análise dos desvios é interessante, pois pode indicar, caso ocorram, flutuações em determinada simulação ou ainda a tendência de comportamento de um conjunto destas. Para o sistema ácido, quanto maior a quantidade de monômeros, menor o desvio observado, enquanto para os sistemas salinos, o desvio é praticamente constante. O SMD tem uma tendência de aumentar o valor absoluto da carga parcial dos oxigênios, entretanto não há diferença significativa entre estes que indique um sítio no qual a coordenação com um metal fosse preferencialmente escolhida.

A ideia inicial do projeto era realizar dinâmicas moleculares das cadeias poliméricas com os Lantanídeos de coordenação e avaliar a evolução das estruturas comparando-as com a estratégia semiempírica que será apresentada a seguir. Para os cálculos DM seria utilizado o software Gromacs. Infelizmente, isso não foi possível por diversos motivos, a principal razão foi a incompatibilidade dos parâmetros de interação interatômicos disponíveis e necessários para este tipo de simulação. Apesar desse tópico ser bastante frequente em nosso grupo de pesquisa, a viabilidade de parametrização foi descartada devido ao cronograma de execução da tese. Algumas simulações foram realizadas, mas a avaliação do protocolo e dos resultados não apresentam viabilidade físico-química e, por esse motivo, não serão apresentadas.

4.12. Metodologia semiempírica (MOPAC)

Segundo Parker *et al.*¹⁹⁵, Lantanídeos têm o número de coordenação mais comum igual a 9, sendo que em muitos casos a água é responsável por completar a coordenação. Portanto, uma possível coordenação do metal deve levar em consideração essas moléculas de água explicitamente envolvidas.

Devido ao custo computacional na simulação de cadeias poliméricas muito longas e, ainda, pela presença de metais, íons e contra íons, a utilização de uma metodologia semiempírica, em toda ou parte, para simulação do sistema, pode ser adequada. Considerando que nessa tese sistemas muito grandes tenham sido simulados, uma metodologia utilizada com sucesso em sistemas análogos e menores, pode ser expandida para sistemas maiores com certa segurança. Advém daí a tentativa de definição de um protocolo de simulação com custo computacional menor, mas que descreva adequadamente as interações.

Na metodologia semiempírica, parte das variáveis que calculam a energia do sistema são substituídas por valores obtidos empiricamente ajustados para a obtenção de resultados experimentais¹²¹, o que reduz o custo computacional. Optou-se por utilizar essa metodologia antes da utilização do QM/MM^{82,83} para validação. Para tanto, foram realizados testes para comparação dos resultados obtidos em diferentes *softwares*. Os dados comparativos entre as diferenças energéticas foram obtidos com nível de cálculo PM6, utilizando o MOPAC e o Gaussian09. Partiu-se, inicialmente, de cadeias com 3 monômeros, para a realização dos testes. Os resultados são mostrados na Tabela 12 que apresenta as diferenças entre as energias do oligômero de três monômeros linear e consecutiva calculadas nos dois programas.

Tabela 12 - Comparação de resultados PM6 entre o Gaussian09 e MOPAC

		Entalpia kcal/mol	Entropia cal/mol	Gibbs kcal/mol	ΔG kcal/mol
Gaussian	Linear	-114,53	150,97	-159,54	-
	Consecutiva	-115,19	147,77	-159,25	0,29
MOPAC	Linear	13,121	142,33	-29,31	-
	Consecutiva	13,126	142,53	-29,37	-0,06

As diferenças energéticas entre as simulações com ponto de partida linear e consecutivo estão abaixo de 1 kcal/mol, o que implica em uma barreira de energia que podem ser facilmente superadas e, logo, as duas configurações são passíveis de coexistência no sistema. Essa diferença energética pequena entre as configurações das cadeias é observada também com a simulação B3LYP/6-31g(d,p), na qual o $\Delta G=0,45$ kcal/mol. A Figura 65 mostra as duas configurações obtidas por *softwares* diferentes.

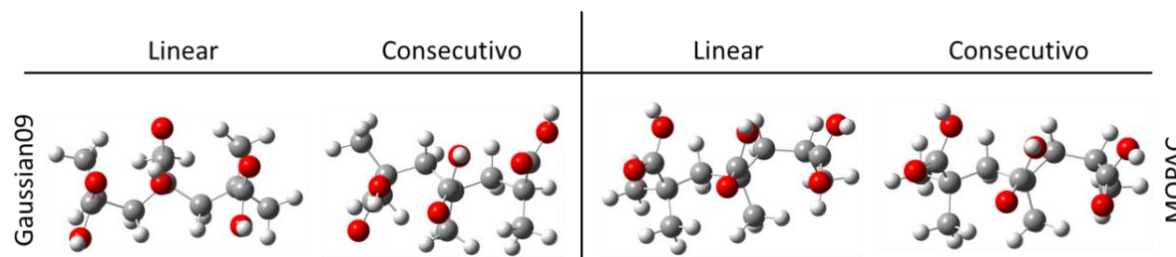


Figura 65 - Configurações obtidas via simulação semiempírica PM6 nos softwares Gaussian09 e MOPAC para a cadeia de 3 monômeros com partida linear e consecutiva.

O comportamento das simulações no MOPAC é similar, independentemente do modo de partida. Forma-se uma espécie de “V”, em que os carbonos da função ácido são os pontos de referência. Essa conformação pode ser entendida como algo intermediário entre os resultados do Gaussian09. Os diedros são sempre crescentes como nos resultados para as simulações consecutivas do Gaussian09, no entanto, visualmente, os carbonos de referência parecem formar diedros em direções contrárias, como nas simulações lineares do Gaussian09. No Gaussian09, os diedros são visivelmente maiores, além disso, para a otimização linear, um diedro é positivo e o outro negativo. Uma vez que a provável causa do afastamento e alteração conformacional é a repulsão eletrônica dos grupos funcionais, a metodologia do Gaussian09 pode estar superestimando as cargas e densidades eletrônicas, apesar de a mesma metodologia semiempírica (PM6) estar sendo utilizada. Não foram encontradas diferenças estruturais significativas entre as estruturas do MOPAC e do Gaussian09 que justificassem as diferenças de energia. Os ângulos, diedros e distâncias atômicas, apesar de não serem iguais, são similares. Em ambos os casos não existe solvatação. Apesar de para o Gaussian09 a simulação com solvatação ser trivial, bastando incluir uma variável de cálculo, porém para o MOPAC essa simulação é um pouco mais trabalhosa. Tanto o MOPAC quanto o Gaussian09 não possuem metodologias similares para simulação de solvatação, uma vez que para o MOPAC só existe o COSMO e, para o Gaussian09, essa metodologia de solvatação implícita não está disponível. De toda maneira, existem outras metodologias de solvatação implementadas no Gaussian09 que são similares ao COSMO, como o PCM e o IEFPCM.

4.12.1. Simulação da coordenação lantanídea

Para a interação do monômero com o íon Lantanídeo, utilizou-se o Sparkle, metodologia específica para Lantanídeos implementada no MOPAC. De acordo com Terrie *et al.*¹⁹⁶, a interação entre a água e os íons La^{3+} é predominantemente eletrostática, assim como para a interação desses metais com os carbonatos¹⁹⁷, sendo a função orgânica ácido

carboxílico virtualmente similar ao carbonato em configuração e disposição atômica, utilizou-se esses modelos como pontos de partida. Simulações de metacrilato e água coordenando-se ao metal Lantanídeo foram realizadas no software MOPAC, utilizando-se o modelo PM6/Sparkle¹²⁸. Essas simulações foram realizadas em fase gás, considerando em cada uma apenas um tipo de coordenação do monômero, monodentada ou bidentada. Em todos os casos, os monômeros acrilatos foram tratados como espécies desprotonadas e configuração similar ao carbonato.

Como proposto por vários autores^{198–200}, a esfera de coordenação desse tipo de metal contém tipicamente 9 ligantes, no entanto, em algumas simulações, coordenações com até 10 ligantes aparecem²⁰¹, ainda que por pequenos períodos de tempo e, no caso da coordenação de Lantanídeos mais leves com íons CO_3^{2-} de forma bidentada, 3-4 carbonatos podem estar envolvidos, gerando complexos com números de coordenação de 8 ou 6¹⁹⁹. Com NC=9 a forma comum é a TTP (*Tricaped Trigonal Prism*) e com NC =8 o o SAP (*Square Antiprism*), porém outras conformações como octaedros e prismas trigonais também ocorrem²⁰⁰.

As configurações iniciais foram definidas com número de coordenação variando de 8-10 para o La^{3+} . A quantidade de monômeros do metacrilato (MA^-) foi progressivamente aumentada, utilizando-se moléculas de água até atingir-se o número de coordenação desejado. Os monômeros foram simulados de duas formas, como o próprio monômero metacrilato (prop-2-enoato; MA^-) desprotonado, Figura 66, e como o isobutirato (2-metilpropanoato; MAS^- , Figura 66), uma vez que esse representa melhor o ambiente atômico do polímero, com a cadeia carbônica sem instaurações.

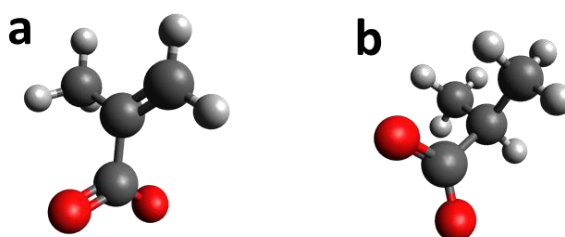


Figura 66 - Representação estrutural do a) MA^- e do b) MAS^- .

Segundo Martelli *et al.*¹⁹⁹, a distância média dos ligantes (obtidas por RDF em vários sistemas incluindo o de Jeanvoine¹⁹⁷) é de 2,50 Å e 2,76 Å - para $\text{La}-\text{O}_{\text{carbonato}}$ e $\text{La}-\text{O}_w$, respectivamente- nos tricarbonatos, e 2,54 Å e 2,68 Å nos tetracarbonatos, ambos bidentados. Para os sistemas de tricarbonato¹⁹⁹, as médias de ligantes aquo é de 3,18 enquanto para os tetracarbonatos¹⁹⁹ é de 1,05, perfazendo o NC próximo à 9. Distâncias similares foram obtidas em nossas simulações, como mostrado na Figura 67 para o MA^- e para o MAS^- .

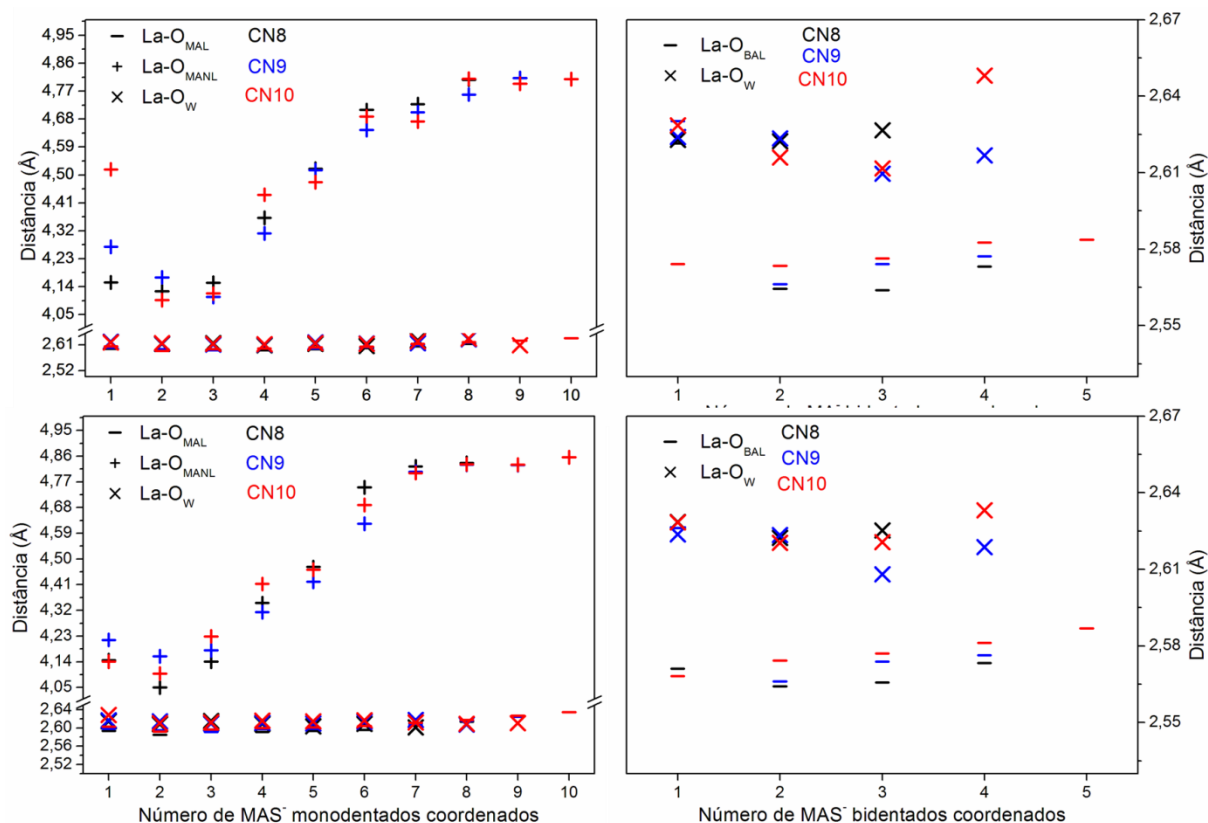


Figura 67 - Distâncias médias entre os oxigênios dos ligantes (monodentados: La-O_{MAL} oxigênio ligado e $\text{La-O}_{\text{MANL}}$ oxigênio não ligado; bidentado: La-O_{BAL} oxigênio ligado; e água La-O_{W}) quando coordenados ao La^{3+} ; simulados no MOPAC com metodologia PM6/Sparkle.

É possível notar em todos os casos que há um aumento da distância da coordenação água- La^{3+} (La-O_{W}) à medida que mais monômeros são adicionados ao sistema, enquanto a distância do átomo de O ligado do monômero- La^{3+} (La-O_{MAL} ou La-O_{BAL}) tende a uma média de valores, ainda sendo a variação entre os valores maior para o MA^- . De fato, as variações são tão pequenas que podem ser consideradas quase constantes. Principalmente para o monômero saturado (MAS^-). O maior desvio padrão encontrado para as distâncias nos sistemas bidentados e monodentados (MAS^- e MA^-) foi de 0,01Å e 0,02Å, respectivamente, aos oxigênios ligados e oxigênios das moléculas de água, denotando muita constância nesses parâmetros. Para as distâncias $\text{La-O}_{\text{MANL}}$, o maior desvio padrão foi de 0,31Å, sendo os grandes desvios relacionados ao sistema com 3-6 monômeros, sendo aquele com 4 monômeros o que apresentou maiores desvios.

Para as coordenações monodentadas, o mesmo padrão se repete no que diz respeito às distâncias de interação água- La^{3+} (La-O_{W}) e monômero- La^{3+} (La-O_{MAL}). Para a distância entre o oxigênio não coordenado do monômero e o metal La^{3+} ($\text{La-O}_{\text{MANL}}$), no entanto, a distância aumenta de forma significativa com a adição de monômeros, até atingir um máximo, quando 7-8 monômeros foram adicionados. O mínimo de distância é obtido quando 2-3

monômeros estão ligados ao metal, o que resulta a um sistema neutro ou próximo a isso. É interessante notar que o máximo de distância obtido para os oxigênios não ligados é obtido em aproximadamente o número de coordenação ideal do La^{3+} .

Comparativamente a literatura^{197,199}, as distâncias obtidas e o comportamento, o aumento da distância da água coordenada com o aumento do número de coordenação de ligantes, são similares. Sendo a interação predominantemente eletrostática, esse comportamento era esperado. Dessa forma, a metodologia PM6/Sparkle, ainda que em fase gás, se mostra promissora na simulação dos catalisadores organolantanídicos, mesmo que mais testes sejam necessários.

4.13. Solvatação

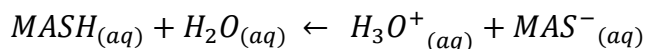
Segundo Porasso, Benegas e Van den Hoop²⁰², uma solução de $2,5 \times 10^{-3}$ mol/L de Poli acrilato ácido (PAA) tem $\text{pH } 4,26 \pm 0,022$ e o Poli metacrilato ácido (PMA) tem $\text{pH } 4,02 \times 10^{-3} \pm 0,038$. Para Atkins e Jones²⁰³, o K_a de um monoácido fraco pode ser dado por:

$$K_a = \frac{[H_3O^+]^2}{[HA]_{\text{inicial}} - [H_3O^+]}$$
65

Sendo assim, de acordo com estes dados da literatura²⁰², o pK_a dos dois polímeros é aproximadamente 5,91 para o PAA e 5,42 para PMA. Analogamente, Ibarra-Montañó e colaboradores²⁰⁴, trabalhando com os monômeros isolados, encontram o pK_a de 4,08 para o ácido acrílico e 4,66 para o ácido metacrílico. Observa-se que em todos os casos, trata-se de ácidos fracos, com dissociação em água. É indicado por Laguerre e colaboradores⁷⁵ uma diminuição do valor do pH resultante da solução de PMA em água com o aumento da cadeia polimérica, atrelado a massa molecular dos polímeros em seus experimentos. Apesar da tendência de aumento do pH com o aumento da massa molecular, este não chega a ultrapassar o $\text{pH} 7$. No entanto, a simulação de sistemas contendo uma molécula de água (tratada explicitamente), na presença de um monômero saturado (MAS) representativo das funções da cadeia polimérica, não resultou nas espécies iônicas, mesmo com o uso de solvatação implícita (SMD) como metodologia de solvatação.

Conforme pontuou Florián e Warshel⁸ em seu trabalho com ésteres de fosfato, o excesso de carga tende a ser compensado pela solvatação. Isso permitiria, em tese, a obtenção das espécies carregadas, hidrônio positivamente e o ânion do monômero. Entretanto, mesmo

quando adicionado ao sistema o íon hidrônio já formado como contra íon ao ânion do monômero, o sistema, descrito na equação abaixo, tende a retornar às espécies neutras.



A utilização de íons como o íon de Zundel²⁰⁵ não foi suficiente para contornar o problema. Apenas quando o íon hidrônio é posicionado próximo aos grupos metila, a otimização converge para um resultado sem erro numérico. Porém, esse sistema não é quimicamente representativo da possível interação, uma vez que o oxigênio da função ácido do monômero é provavelmente o responsável pela interação. Na tentativa de obter algum tipo de informação relevante, realizou-se uma simulação do afastamento do hidrogênio do hidrônio na direção do MAS⁻. Para esta simulação, observa-se que à medida que o hidrogênio se afasta da molécula do hidrônio, rumo ao monômero, a energia do sistema diminui, até que começa a aumentar dada a proximidade do oxigênio do MAS⁻. Parte do gráfico da simulação é mostrado na Figura 68, em que o zero foi definido como o ponto de mínimo.

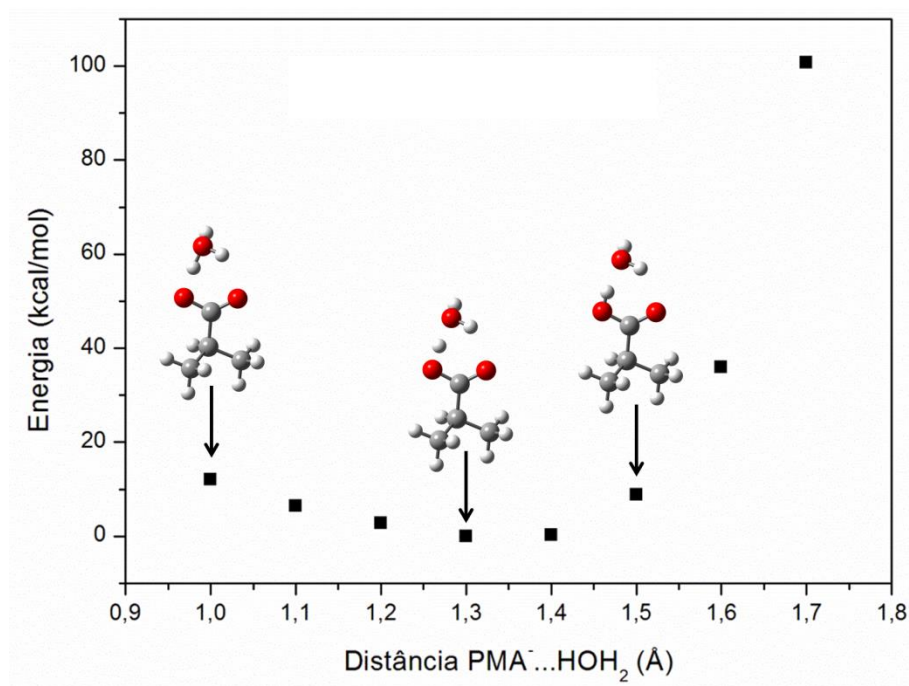


Figura 68 - Avaliação energética do afastamento de um dos hidrogênios do íon hidrônio em direção ao oxigênio do monômero desprotonado com metodologia B3LYP 6-31G(d,p) e SMD.

Duarte *et al.*⁴⁵, trabalhando com ésteres de fosfato, pontuou sobre a utilização de mais de um tipo de solvatação na tentativa de melhorar os resultados, o raciocínio pode ser transposto para este sistema. Além disso, como o objetivo final é uma simulação do tipo QM/MM, na qual moléculas de ésteres e do polímero estarão presentes, tentativas de simulação do monômero saturado com solvente explícito foram realizadas. Após a adição de

mais 4 moléculas de água explicitamente, o íon hidrônio se estabiliza, porém aqui, novamente, o hidrônio interage com as moléculas de água e não com o oxigênio do monômero.

De posse desses resultados, optou-se por partir para a simulação prévia com metodologia Monte Carlo (MC) com o *software* DICE²⁰⁶. Neste programa, o posicionamento estocástico das moléculas do solvente é gerado de forma aleatória pelo algoritmo e as configurações são decorrelacionadas, gerando configurações representativas da simulação. A primeira dessas configurações foi escolhida para dar prosseguimento das outras simulações. Nesse caso as RDFs, distância média entre átomos, e outras análises que normalmente são realizadas, não eram resultados de interesse direto, por isso foram suprimidos da tese. O interesse desse processo foi a obtenção de uma configuração da primeira e segunda camada de solvatação a serem simuladas quanto-mecanicamente com solvatação explícita. Na simulação quântica das configurações obtidas por meio do DICE, devido ao tamanho do sistema, alguns átomos, menos envolvidos na reação, tiveram suas posições fixadas, enquanto aqueles que estão diretamente envolvidos ficaram livres durante a relaxação. Além disso, utilizou-se metodologia DFT a fim de se melhorar o custo/benefício computacional. Para um teste inicial dessa abordagem, a primeira configuração obtida da decorrelação estatística do Monte Carlo (MC) foi utilizada. Obviamente, uma única configuração do MC não é suficiente para a análise de todo o contexto da solvatação, porém é capaz de trazer luz ao problema. O resultado dessa tentativa é mostrado na Figura 69.

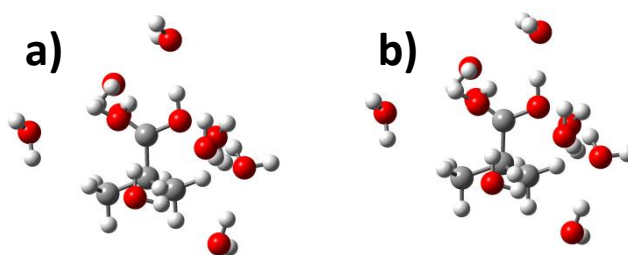


Figura 69 – Estruturas iniciais (a) e finais (b) para a otimização de um sistema água monômero referente à primeira estrutura decorrelacionada com a primeira camada de solvatação com metodologia B3LYP, 6-31++G(d,p) e SMD

Um ligeiro aumento de 3% foi observado na ligação H–O do monômero quando comparado com a estrutura isolada. Um cálculo de varredura sistêmica foi realizado a fim de se determinar a posição da possível abstração do hidrogênio, no entanto a energia tende a diminuir durante a aproximação do hidrogênio ao monômero a partir do hidrônio, o que

justifica os insucessos de se obter o monômero desprotonado com a metodologias utilizada. A Figura 70 mostra o resultado da varredura.

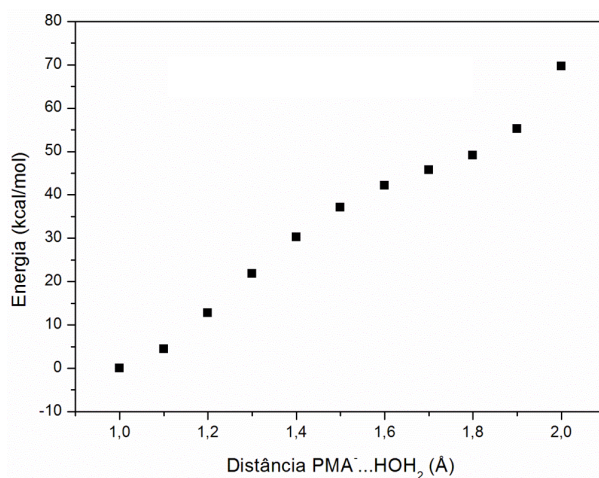


Figura 70 - Avaliação energética do afastamento do hidrogênio do íon hidrônio em direção ao oxigênio do monômero com a primeira camada de solvatação explícita com metodologia B3LYP e 6-31++G(d,p).

A busca por um estado de transição para a transferência de próton do monômero para o solvente explícito com metodologia B3LYP, 6-31++G(d,p) e SMD resultou em uma frequência negativa de aproximadamente $530,5i \text{ cm}^{-1}$, relativa à troca do hidrogênio ácido de posições entre os oxigênios do monômero, assistido pela molécula de água explicitamente adicionada.

Como não foi possível a obtenção de um resultado com relevância química em relação à transferência de próton Monômero-Solvente, o sistema foi tratado explicitamente com moléculas de água referentes até a segunda camada de solvatação. Analogamente, apenas a primeira configuração do MC foi utilizada. Para esta otimização, todos os átomos estavam livres para otimização. O resultado é mostrado na Figura 71.

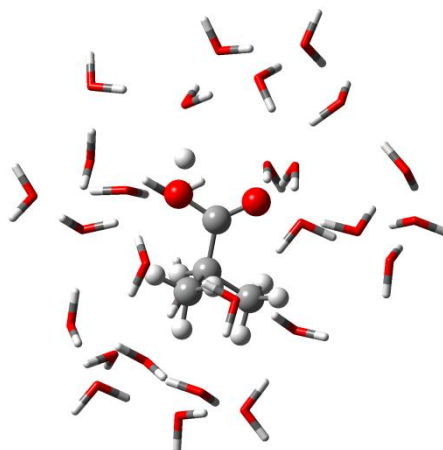


Figura 71 - Estrutura para a otimização de um sistema água monômero da primeira estrutura descorrelacionada com a segunda camada de solvatação explícita com metodologia B3LYP, 6-31+G(d,p) e SMD.

Para este sistema, foi possível verificar um afastamento do hidrogênio ácido do monômero de cerca de 6% na distância de ligação. É possível notar ainda um afastamento das moléculas de água da região onde está localizado o grupo metila. Mesmo utilizando-se variações e combinações de tratamento de solvente, não foi possível se estabelecer um protocolo ideal que fosse capaz de simular os resultados experimentais para a interação do monômero com o solvente.

Apesar das inúmeras tentativas, metodologias e estratégias utilizadas, não foi possível obter uma simulação condizente com o processo de desprotonação do monômero de MASH. O resultado mais próximo refere-se à interação da molécula de solvente explícito mais próxima do grupo ácido, interagindo com este e possibilitando a troca do hidrogênio entre os oxigênios do grupo. Essa dificuldade pode ter origem nas questões relacionadas à dificuldade da descrição adequada da solvatação ou pela característica do monômero (ácido fraco). Em todo caso, a não obtenção do estado de transição correspondentes reforça a complexidade do sistema estudado. Além disso, há de se considerar que esta é uma simplificação do sistema metal-polímero e na eventual utilização da cadeia polimérica, ainda que curta, vários sítios similares estarão presentes no sistema somando-se às questões referentes à simulação de metais e potencializando a dificuldade do tratamento computacional adequado.

CAPÍTULO 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese apresenta de forma mais detalhada parâmetros eletrônicos para as espécies pentacoordenadas, intermediários da reação de hidrólise dos ésteres de fosfato no capítulo 04. Os resultados de análise estrutural indicam que, enquanto conformacionalmente a dependência da metodologia de otimização é baixa, energeticamente há uma maior dependência do método utilizado. Usando a mesma função de base, os resultados energéticos com metodologia DFT (M06-2X e B3LYP) levaram aos erros conceituais, orbitais HOMO com energias positivas, enquanto para o MP2 isso não ocorre, a não ser para o caso de espécies muito carregadas, podendo esse erro ser atribuído à fase de simulação (gás).

As varreduras de geometria do MMP e MMP^- interagindo com uma molécula de água, foram consistentes com as teorias de antiperiplanaridade do par de elétrons não ligantes do oxigênio, sendo as menores energias encontradas em posições onde essa exigência é satisfeita. Foi possível estabelecer diferentes caminhos reacionais através dos pontos da PES da varredura geométrica do MMP. Esses pontos ligam 4 pontos de mínimo, 4 pontos de máximo máximos de primeira ordem e 4 pontos de sela de segunda ordem - esses 4 últimos como possibilidade de alteração conformacional entre os mínimos em uma única etapa, mas com grande penalidade energética. Até onde abrangeu a revisão bibliográfica desse trabalho, não há registro na literatura da observação desse tipo de estrutura de máximo de segunda ordem para sistemas de ésteres de fosfato, ainda que já reportado para outros sistemas. Esse resultado é importante, pois reflete a complexidade de rotas possíveis para esse mecanismo, mesmo se tratando de sistemas pequenos. De maneira geral, os resultados corroboram com a literatura sobre a grande dependência da metodologia na obtenção dos resultados.

Foram estabelecidas metodologias de verificação das características eletrônicas das espécies envolvidas na PES com resultados condizentes com a literatura utilizada, estes dados podendo servir como referência. O envolvimento de orbitais P-3d não foi evidenciado, de forma que funções de base devidamente robustas podem descrever adequadamente as espécies da PES simuladas. Ainda que a presença desses orbitais seja essencial à descrição, estes apresentam contribuições mínimas. A utilização da metodologia NBO ajuda no entendimento de certos aspectos desse tipo de estrutura, principalmente no que tange o efeito anomérico, no entanto, ela peca ao superestimar a participação dos orbitais d nas ligações. Esse problema emerge da própria metodologia que impõe uma distribuição eletrônica intimamente ligada aos conceitos de Lewis, que exige a participação desses orbitais na hibridização para descrever esse tipo de molécula.

Os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios ligados ao fósforo parecem ter grande participação no processo, estando presentes em vários orbitais de fronteira. Inclusive, os orbitais ocupados de mais alta energia para a maioria das espécies envolve os dois ligantes axiais, esse fato é interessante dada a necessidade de reordenamento eletrônico antes da saída do grupo abandonador, inicialmente carregado negativamente. Ademais, os reflexos eletrônicos e estruturais estão intimamente ligados às ligações P–O, principalmente aquelas axiais que, conforme ponderação da literatura, parecem estar conectadas. A utilização do índice estrutural THC é promissora no sentido de identificar corretamente as conformações estruturais e acompanhar o processo reacional.

As cadeias poliméricas apresentaram comportamento similar nas simulações, independentemente do tamanho das mesmas. Enquanto as simulações com pontos de partida linear apresentam diedros entre os grupos funcionais ácido aleatórios, as cadeias construídas de forma sequencial tendem a formar uma espiral. A desprotonação ou a simulação em fase gás tende a aumentar a magnitude dessa observação, mas não a alterar. Nas simulações com o polímero protonado e em SMD, por sua vez, as repulsões são minimizadas e, portanto, os diedros têm valores menores em módulo. De maneira geral, os orbitais HOMO obtidos têm densidade eletrônica sobre os oxigênios dos monômeros indicando uma possível coordenação de metais nesses sítios.

Na coordenação dos monômeros aos Lantanídeos, a descrição parece ter sido adequadamente realizada com uma metodologia de menor custo computacional, metodologia semiempírica (PM6+Sparkle). Essa afirmação pode ser realizada tendo em vista a comparação com outros resultados de literatura para sistemas com posições e características atômicas similares (CO_3^{2-}). As distâncias de coordenação tendem a um máximo que é atingido próximo de um número de coordenação igual 9, reportado na literatura como o mais comum aos Lantanídeos. Quando essa coordenação não pode ser satisfeita pelo monômero, a água atua como ligante completando a coordenação.

Para a solvatação do monômero, ainda que de acordo com a literatura experimental e computacional o pH seja ácido, não foi obtida a estrutura de interação do hidrônio com o monômero desprotonado, mesmo com a utilização de solvatação implícita e explícita. A utilização de metodologia Monte Carlo para obtenção da primeira e segunda camada de solvatação como ponto de partida das simulações quânticas também se mostrou infrutífera, sendo obtido ao final das simulações o monômero protonado e uma molécula de água. Esse trabalho tem como perspectiva a expansão da coordenação dos Lantanídeos aos monômeros para as cadeias poliméricas e, a partir da obtenção das prováveis estruturas, descrever as

formas de coordenação e seus impactos na reação de hidrólise catalisada. Além disso, as rotas de síntese dos catalisadores eventualmente simulados devem ser estabelecidas em uma etapa futura pelos grupos de pesquisa de colaboradores.

No que tange às reações de hidrólise dos ésteres de fosfato, deve-se avaliar o efeito do solvente na superfície de energia potencial do MMP e para outros ésteres. A partir dos resultados obtidos, avaliar o caminho reacional mais favorável e de que formas a reação pode ser catalisada. Ademais, uma avaliação da composição dos orbitais de fronteira dos ésteres de fosfato, quando interagindo com os catalisadores, deve ser realizada a fim de subsidiar as discussões relacionadas à hidrólise catalisada e não catalisada. De posse da análise dos orbitais, descrever a interação e o efeito dos metais no processo através dessa perspectiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Peacock, M. Phosphate Metabolism in Health and Disease. **Calcified Tissue International**, n. 0123456789, 2020.
- 2 Petrović, D.; Szeler, K.; et al. Challenges and advances in the computational modeling of biological phosphate hydrolysis. **Chemical Communications**, v. 54, n. 25, p. 3077–3089, 2018.
- 3 Kirby, A.J.; Nome, F. Fundamentals of Phosphate Transfer. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 7, p. 1806–1814, 2015.
- 4 Florian, J.; Warshel, A. A fundamental assumption about OH⁻ attack in phosphate ester hydrolysis is not fully justified. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 23, p. 5473–5474, 1997.
- 5 Domingos, J.B.; Longhinotti, E.; et al. A química dos ésteres de fosfato. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 745–753, 2003.
- 6 Duarte, F.; Barrozo, A.; et al. The Competing Mechanisms of Phosphate Monoester Dianion Hydrolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 33, p. 10664–10673, 2016.
- 7 Ferreira, D.E.C.; Boldt, I.S.; et al. Quantum mechanical/effective fragment potential (QM/EFP) study of phosphate diester cleavage in aqueous solution. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1043, p. 5–12, 2014.
- 8 Florián, J.; Warshel, A. Phosphate Ester Hydrolysis in Aqueous Solution: Associative versus Dissociative Mechanisms. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 4, p. 719–734, 1998.
- 9 Szeler, K.; Williams, N.H.; et al. Modeling the Alkaline Hydrolysis of Diaryl Sulfate Diesters: A Mechanistic Study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 10, p. 6489–6497, 2020.
- 10 Kamerlin, S.C.L.; Sharma, P.K.; et al. Why nature really chose phosphate. **Quarterly Reviews of Biophysics**, v. 46, n. 01, p. 1–132, 2013.
- 11 Ruben, E.A.; Plumley, J.A.; et al. Anomeric effect in “high energy” phosphate bonds. Selective destabilization of the scissile bond and modulation of the exothermicity of hydrolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 11, p. 3349–3358, 2008.
- 12 Alber, F.; Folkers, G.; et al. Dimethyl Phosphate: Stereoelectronic versus Environmental Effects. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 29, p. 6121–6126, 1999.
- 13 Takasaki, B.K.; Chin, J. La(III)-Hydrogen Peroxide Cooperativity in Phosphate Diester Cleavage: A Mechanistic Study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 33, p. 8582–8585, 1995.
- 14 Jiang, L.; Sun, Y.; et al. From DNA to Nerve Agents – The Biomimetic Catalysts for the Hydrolysis of Phosphate Esters. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 30, p. 9492–9516, 2020.
- 15 Gomes, M.A.G.B.; Fernandes, C.; et al. Recent Advances in Heterogeneous Catalytic Systems Containing Metal Ions for Phosphate Ester Hydrolysis. **Chemistry – A European Journal**, p. chem.202002333, 2020.
- 16 Organization., W.H. & The (2010). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard. *World Health Organization. The*, 66, 37–39.
- 17 Barth, V.G.; Biazon, A.C.B. COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA INTOXICAÇÃO

POR ORGANOFOFORADOS. **Revista Saúde E Biologia**, v. 5, n. 2, p. 27–33, 2010.

18 Veen, I. van der; Boer, J. de Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. **Chemosphere**, v. 88, n. 10, p. 1119–1153, 2012.

19 Baril, M.; Esch, G.J. Van; et al. Environmental Health Criteria 209: Flame retardants: Tris(chloropropyl) phosphate and tris(2-chloroethyl) phosphate. **Environmental Health Criteria**, n. 209, 1998.

20 Abafe, O.A.; Martincigh, B.S. Concentrations, sources and human exposure implications of organophosphate esters in indoor dust from South Africa. **Chemosphere**, v. 230, p. 239–247, 2019.

21 Li, J.; Zhao, L.; et al. A review on organophosphate Ester (OPE) flame retardants and plasticizers in foodstuffs: Levels, distribution, human dietary exposure, and future directions. **Environment International**, v. 127, n. March, p. 35–51, 2019.

22 Chagas, M.A.; Pereira, E.S.; et al. Base Mechanism to the Hydrolysis of Phosphate Triester Promoted by the Cd²⁺/Cd²⁺Active site of Phosphotriesterase: A Computational Study. **Inorganic Chemistry**, v. 57, n. 10, p. 5888–5902, 2018.

23 Castro, A.A. de; Prandi, I.G.; et al. Organophosphorus degrading enzymes: Molecular basis and perspectives for enzymatic bioremediation of agrochemicals. **Ciencia e Agrotecnologia**, v. 41, n. 5, p. 471–482, 2017.

24 Oliveira-Filho, J.C.; Carmo, P.M.; et al. Intoxicação por organofosforado em bovinos no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, p. 803–806, 2010.

25 Cavaliere, M.J.; Calore, E.E.; et al. Miotoxicidade por organofosforados. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 267–272, 1996.

26 DeFrank, J.J.; White, W.E. Phosphofluoridates: Biological Activity and Biodegradation. **The Handbook of Environmental Chemistry**, v. 3, p. 295–343, 2002.

27 Colovic, M.B.; Krstic, D.Z.; et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. **Current Neuropharmacology**, v. 11, n. 3, p. 315–335, 2013.

28 Araújo, C.R.M.; Santos, V.L.A.; et al. Acetylcholinesterase - AChE: A pharmacological interesting enzyme. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1818–1834, 2016.

29 Sidell, F.R.; Borak, J. Chemical warfare agents: II. nerve agents. **Annals of Emergency Medicine**, v. 21, n. 7, p. 865–871, 1992.

30 Hoshino, A.C.H.; Pacheco-Ferreira, H.; et al. Estudo da ototoxicidade em trabalhadores expostos a organofosforados. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 6, p. 912–918, 2008.

31 Ishikawa, S.; Taketomi, M.; et al. Determination of trialkyl and triaryl phosphates in environmental samples. **Water Research**, v. 19, n. 1, p. 119–125, 1985.

32 Amarante Junior, O.P. De; Santos, T.C.R. Dos; et al. Glifosato: Propriedades, toxicidade, usos e legislação. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 589–593, 2002.

33 Saeger, V.W.; Hicks, O.; et al. Environmental fate of selected phosphate esters. **Environmental Science & Technology**, v. 13, n. 7, p. 840–844, 1979.

34 Fernandes-Santos, R.C.; Medici, E.P.; et al. **RELATÓRIO TÉCNICO - IMPACTO DE AGROTÓXICOS E METAIS PESADOS NA ANTA BRASILEIRA (Tapirus terrestres) NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL, BRASIL, E IMPLICAÇÕES**

PARA SAÚDE HUMANA E AMBIENTAL. 2018.

- 35 SILVA, S.R.C.M. DA (2008). EFEITO DOS INSETICIDAS ORGANOFOFORADOS EM LATOSSOLO VERMELHO ESCURO DE CAMPO NOVO DO PARECIS – MT E A DEGRADAÇÃO DOS ORGANOFOFORADOS POR PROCESSO OXIDATIVO AVANÇADO.
- 36 Edwards, D.R.; Brown, R.S. Development of metal-ion containing catalysts for the decomposition of phosphorothioate esters. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1834, n. 1, p. 433–442, 2013.
- 37 Souza, B.S.; Brandão, T.A.S.; et al. Hydrolysis of 8-Quinolyl Phosphate Monoester: Kinetic and Theoretical Studies of the Effect of Lanthanide Ions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 3, p. 1042–1053, 2009.
- 38 Daver, H.; Das, B.; et al. Theoretical Study of Phosphodiester Hydrolysis and Transesterification Catalyzed by an Unsymmetric Biomimetic Dizinc Complex. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 1872–1882, 2016.
- 39 Yang, Y.C.; Baker, J.A.; et al. Decontamination of Chemical Warfare Agents. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 8, p. 1729–1743, 1992.
- 40 Mennillo, E.; Cappelli, F.; et al. Biotransformation and oxidative stress responses in rat hepatic cell-line (H4IIE) exposed to organophosphate esters (OPEs). **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 371, n. January, p. 84–94, 2019.
- 41 Doherty, B.T.; Hoffman, K.; et al. Prenatal exposure to organophosphate esters and behavioral development in young children in the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study. **NeuroToxicology**, v. 73, n. March, p. 150–160, 2019.
- 42 Ma, J.; Zhu, H.; et al. Organophosphorus Flame Retardants and Plasticizers in Breast Milk from the United States. **Environmental Science & Technology Letters**, v. 6, n. 9, p. 525–531, 2019.
- 43 Abdullah, A.M.; O'Shea, K.E. TiO₂ photocatalytic degradation of the flame retardant tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP) in aqueous solution: A detailed kinetic and mechanistic study. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 377, n. March, p. 130–137, 2019.
- 44 Zhang, Y.; Su, H.; et al. Distribution of flame retardants in smartphones and identification of current-use organic chemicals including three novel aryl organophosphate esters. **Science of The Total Environment**, v. 693, p. 133654, 2019.
- 45 Duarte, F.; Åqvist, J.; et al. Resolving apparent conflicts between theoretical and experimental models of phosphate monoester hydrolysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 3, p. 1081–1093, 2015.
- 46 Henschman, M.; Viggiano, A.A.; et al. Thermodynamic and kinetic properties of the metaphosphate anion, PO₃⁻, in the gas phase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 5, p. 1453–1455, 1985.
- 47 Gorenstein, D.G.; Luxon, B.A.; et al. Stereoelectronic Effects in the Reactions of Phosphate Diesters. Ab Initio Molecular Orbital Calculations of Reaction Surfaces. 2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 101, n. 20, p. 5869–5875, 1979.
- 48 Lassila, J.K.; Zalatan, J.G.; et al. Biological Phosphoryl-Transfer Reactions: Understanding Mechanism and Catalysis. **Annual Review of Biochemistry**, v. 80, n. 1, p. 669–702, 2011.

- 49 Loncke, P.G.; Berti, P.J. Implications of protonation and substituent effects for C-O and O-P bond cleavage in phosphate monoesters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 18, p. 6132–6140, 2006.
- 50 Dasgupta, S.; Aullón, G.; et al. Mapping the working route of phosphate monoester hydrolysis catalyzed by copper based models with special emphasis on the role of oxoanions by experimental and theoretical studies. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 6, p. 2501–2512, 2019.
- 51 Florián, J.; Warshel, A. Phosphate Ester Hydrolysis in Aqueous Solution: Associative versus Dissociative Mechanisms. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 4, p. 719–734, 1998.
- 52 Lad, C.; Williams, N.H.; et al. The rate of hydrolysis of phosphomonoester dianions and the exceptional catalytic proficiencies of protein and inositol phosphatases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 10, p. 5607–5610, 2003.
- 53 SILVA, E.U.B.E. (2005). Hidrólise do bis-(2 4-dinitrofenil) fosfato na presença de diferentes nucleófilos.
- 54 Radzicka, A.; Wolfenden, R. A proficient enzyme. **Science**, v. 267, n. 5194, p. 90–93, 1995.
- 55 Wolfenden, R.; Ridgway, C.; et al. Spontaneous Hydrolysis of Ionized Phosphate Monoesters and Diesters and the Proficiencies of Phosphatases and Phosphodiesterases as Catalysts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 4, p. 833–834, 1998.
- 56 Schroeder, G.K.; Lad, C.; et al. The time required for water attack at the phosphorus atom of simple phosphodiester and of DNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 11, p. 4052–4055, 2006.
- 57 Grimm, S.; Schoendorff, G.; et al. Gauging the Performance of Density Functionals for Lanthanide-Containing Molecules. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 12, n. 3, p. 1259–1266, 2016.
- 58 Williams, N.H.; Wyman, P. Base catalysed phosphate diester hydrolysis. **Chemical Communications**, n. 14, p. 1268–1269, 2001.
- 59 Morrow, J.R.; Aures, K.; et al. Metal ion promoted attack of an alcohol on a phosphate diester: modelling the role of metal ions in RNA self-splicing reactions. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 23, p. 2431, 1995.
- 60 Bahia, S.B.B.B.; Amaya Vargas, C.A.; et al. Efficient Catalysis of Phosphate Ester Hydrolysis by Bare Silica. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 124, n. 31, p. 17111–17120, 2020.
- 61 Williams, N.H.; Takasaki, B.; et al. Structure and nuclease activity of simple dinuclear metal complexes: Quantitative dissection of the role of metal ions. **Accounts of Chemical Research**, v. 32, n. 6, p. 485–493, 1999.
- 62 Tsubouchi, A.; Bruice, T.C. Phosphonate Ester Hydrolysis Catalyzed by Two Lanthanum Ions. Intramolecular Nucleophilic Attack of Coordinated Hydroxide and Lewis Acid Activation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 28, p. 7399–7411, 1995.
- 63 Barrozo, A.; Blaha-Nelson, D.; et al. The effect of magnesium ions on triphosphate hydrolysis. **Pure and Applied Chemistry**, v. 89, n. 6, p. 715–727, 2017.
- 64 Ferreira, D.E.C.; Almeida, W.B. De; et al. Theoretical investigation of the reaction

mechanism for the phosphate diester hydrolysis using an asymmetric dinuclear metal complex as a biomimetic model of the purple acid phosphatase enzyme. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, n. 46, p. 7039, 2008.

65 Rahman, A. Bin; Imafuku, H.; et al. Catalytic Hydrolysis of Phosphate Monoester by Supramolecular Phosphatases Formed from a Monoalkylated Dizinc(II) Complex, Cyclic Diimide Units, and Copper(II) in Two-Phase Solvent System. **Inorganic Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 5603–5616, 2019.

66 Gabrielli, L.; Prins, L.J.; et al. Hydrolytic Nanozymes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 32, p. 5044–5055, 2020.

67 Merckx, M.; Averill, B.A. Probing the Role of the Trivalent Metal in Phosphate Ester Hydrolysis: Preparation and Characterization of Purple Acid Phosphatases Containing Al III Zn II and In III Zn II Active Sites, Including the First Example of an Active Aluminum Enzyme. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 28, p. 6683–6689, 1999.

68 Esteves, L.F.; Rey, N.A.; et al. Theoretical Proposal for the Whole Phosphate Diester Hydrolysis Mechanism Promoted by a Catalytic Promiscuous Dinuclear Copper(II) Complex. **Inorganic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 2806–2818, 2016.

69 F. Reis, I.; Miguez, F.B.; et al. Structural and Electronic Characterization of a Photoresponsive Lanthanum(III) Complex Incorporated into Electrospun Fibers for Phosphate Ester Catalysis. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 12, n. 25, p. 28607–28615, 2020.

70 Lian, W.; Yi, X.; et al. Degradation of tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP) in aqueous solution by using pyrite activating persulfate to produce radicals. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 174, n. March, p. 667–674, 2019.

71 Kou, H.; Wang, Y.; et al. A new macrocyclic heterobinuclear Cu(II)-Zn(II) complex: synthesis, crystal structure, phosphate hydrolysis, and DNA binding studies. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 72, n. 10, p. 1683–1696, 2019.

72 Yashiro, M.; Miyama, S.; et al. Solubilization of lanthanide ions by cyclodextrins in basic aqueous solutions. **Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry**, v. 17, n. 4, p. 393–397, 1994.

73 Antunes, W.M.; Veloso, C. de O.; et al. Transesterification of soybean oil with methanol catalyzed by basic solids. **Catalysis Today**, v. 133–135, n. 1–4, p. 548–554, 2008.

74 Khenkin, L. V.; Shishakov, a. I.; et al. Mössbauer spectroscopy study of iron complexes in a poly(methacrylic acid) hydrogel matrix. **Inorganic Materials**, v. 47, n. 11, p. 1271–1274, 2011.

75 Laguerir, A.; Ulrich, S.; et al. Size and pH effect on electrical and conformational behavior of poly(acrylic acid): Simulation and experiment. **European Polymer Journal**, v. 42, n. 5, p. 1135–1144, 2006.

76 Fixman, M. Radius of Gyration of Polymer Chains. **The Journal of Chemical Physics**, v. 36, n. 2, p. 306–310, 1962.

77 Dong, H.; Du, H.; et al. Prediction of pK_a Values for Oligo-methacrylic Acids Using Combined Classical and Quantum Approaches. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 2, p. 12857–12859, 2009.

78 Nishide, H.; Izushi, T.; et al. Complexation Constants of Lanthanide Ions with Poly(Methacrylic Acid) and its Copolymers. **Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry**, v. 24, n. 3–4, p. 343–351, 1987.

- 79 Qi, X.; Wang, Z.; et al. Complexation behavior of poly(acrylic acid) and lanthanide ions. **Polymer**, v. 55, n. 5, p. 1183–1189, 2014.
- 80 Duarte, F.; Geng, T.; et al. The alkaline hydrolysis of sulfonate esters: Challenges in interpreting experimental and theoretical data. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 7, p. 2816–2828, 2014.
- 81 Payne, M.C.; Teter, M.P.; et al. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. **Reviews of Modern Physics**, v. 64, n. 4, p. 1045–1097, 1992.
- 82 Hu, H.; Yang, W. Free Energies of Chemical Reactions in Solution and in Enzymes with Ab Initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methods. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 59, n. 1, p. 573–601, 2008.
- 83 Senn, H.M.; Thiel, W. QM/MM Methods for Biomolecular Systems. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 7, p. 1198–1229, 2009.
- 84 Herschlag, D.; Jencks, W.P. Evidence That Metaphosphate Monoanion Is Not an Intermediate in Solvolysis Reactions in Aqueous Solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 19, p. 7579–7586, 1989.
- 85 Klähn, M.; Rosta, E.; et al. On the mechanism of hydrolysis of phosphate monoesters dianions in solutions and proteins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 47, p. 15310–15323, 2006.
- 86 Gorenstein, D.G.; Findlay, J.B.; et al. Stereoelectronic Control in Carbon-Oxygen and Phosphorus-Oxygen Bond Breaking Processes. Ab Initio Calculations and Speculations on the Mechanism of Action of Ribonuclease A, Staphylococcal Nuclease, and Lysozyme. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 10, p. 3473–3479, 1977.
- 87 Gorenstein, D.G.; Luxon, B.A.; et al. Stereoelectronic Effects in the Hydrolysis of Cyclic Five-Membered-Ring Phosphate Esters. Ab Initio and CNDO Molecular Orbital Calculations on Alkylphosphoranes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 12, p. 4170–4172, 1977.
- 88 Taira, K.; Fanni, T.; et al. Stereoelectronic Effects in the Hydrolysis of Methyl Ethylene Phosphate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 5, p. 1521–1523, 1984.
- 89 Gorenstein, D.G. Stereoelectronic Effects in Biomolecules. **Chemical Reviews**, v. 87, n. 5, p. 1047–1077, 1987.
- 90 Gorenstein, D.G.; Luxon, B.A.; et al. Stereoelectronic effects in the reactions of phosphate diesters. Ab initio molecular orbital calculations of reaction profiles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, p. 8048–8049, 1977.
- 91 Taira, K.; Gorenstein, D.G. Stereoelectronic Effects on the Basicity and Nucleophilicity of Phosphites and Phosphates. Ab Initio Molecular Orbital Calculations and the α -Effect. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 25, p. 7825–7831, 1984.
- 92 Storer, J.W.; Uchamaru, T.; et al. Existence of a Marginally Stable Intermediate during the Base-Catalyzed Methanolysis of Methylene Phosphate and ab Initio Studies of the Monohydration of the Pentacoordinated Oxyphosphorane Intermediate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 14, p. 5216–5219, 1991.
- 93 Ruben, E.A.; Chapman, M.S.; et al. Hydrogen Bonding Mediated by Key Orbital Interactions Determines Hydration Enthalpy Differences of Phosphate Water Clusters. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10804–10814, 2007.

- 94 Summerton, J.C.; Evanseck, J.D.; et al. Hyperconjugation-Mediated Solvent Effects in Phosphoanhydride Bonds. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 41, p. 10209–10217, 2012.
- 95 David, S.; Eisenstein, O.; et al. Superjacent Orbital Control. An Interpretation of the Anomeric Effect. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 11, p. 3806–3807, 1973.
- 96 Florián, J.; Štrajbl, M.; et al. Conformational flexibility of phosphate, phosphonate, and phosphorothioate methyl esters in aqueous solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 31, p. 7959–7966, 1998.
- 97 Collin, R.L. The Electronic Structure of Phosphate Esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, n. 14, p. 3281–3287, 1966.
- 98 Sun, X. Pentacoordinated AB₅-Type Main Group Molecules Favorably Adopt sp² Hybridization in the Central Atom: Bonding without d-Orbital Participation. **The Chemical Educator**, v. 7, n. 1, p. 11–14, 2002.
- 99 Reed, A.E.; Schleyer, P. v. R. Chemical bonding in hypervalent molecules. The dominance of ionic bonding and negative hyperconjugation over d-orbital participation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 4, p. 1434–1445, 1990.
- 100 Deakyne, C.A.; Allen, L.C. Nucleophilic Additions to Phosphine Oxides. A Model Study of Anionic Trigonal Bipyramidal Intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 14, p. 4076–4080, 1976.
- 101 Boyd, D.B.; Lipscomb, W.N. Molecular SCF Calculations on PH₃, PO, PO[−], and P₂. **The Journal of Chemical Physics**, v. 46, n. 3, p. 910–919, 1967.
- 102 Cruickshank, D.W.J. A reassessment of dπ—pπ bonding in the tetrahedral oxyanions of second-row atoms. **Journal of Molecular Structure**, v. 130, n. 1–2, p. 177–191, 1985.
- 103 Boyd, D.B. Mechanism of Hydrolysis of Cyclic Phosphate Esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, n. 5, p. 1200–1205, 1969.
- 104 Boyd, D.B.; Hoffmann, R. Structural Effects of 3d Orbitals in Alkylidene Phosphoranes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 5, p. 1064–1066, 1971.
- 105 Cotton, F.A.; Wilkinson, G. **Advanced Inorganic Chemistry**. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1980.
- 106 Gamoke, B.; Neff, D.; et al. Nature of PO bonds in phosphates. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 113, n. 19, p. 5677–5684, 2009.
- 107 Keil, F.; Kutzelnigg, W. Chemical bond in phosphoranes. Comparative ab initio study of difluorophosphorane phosphorane and the hypothetical molecules nitrogen difluoride trihydride and phosphorane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 13, p. 3623–3632, 1975.
- 108 Kumara Swamy, K.C.; Satish Kumar, N. New features in pentacoordinate phosphorus chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 39, n. 5, p. 324–333, 2006.
- 109 Voorn, P.C. Van Der; Drago, R.S. Bonding in Phosphorus(V) Chlorofluorides 1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, n. 14, p. 3255–3260, 1966.
- 110 Hoffmann, R.; Howell, J.M.; et al. Molecular Orbital Theory of Pentacoordinate Phosphorus. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 9, p. 3047–3058, 1972.
- 111 Holmes, R.R. Spectroscopy and Structure of Pentacoordinated Molecules. **Accounts of**

Chemical Research, v. 5, n. 9, p. 296–303, 1972.

112 Rauk, A.; Allen, L.C.; et al. Electronic Structure of PH₅ and Intramolecular Ligand Exchange in Phosphoranes. Model Studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 9, p. 3035–3040, 1972.

113 Schmidt, M.W.; Gordon, M.S. Bonding in H₃Ab Compounds. **Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie**, v. 63, p. 1609–1615, 1985.

Lopes, J.F. (2009). Estudo teórico das interações da Cisplatina e análogos em solução.

115 Young, D.C. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**. New York, USA: JOHN WILEY & SONS, INC., 2001.

116 Morgon, N. H.; Coutinho, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo - SP: Livraria da Física, 2007.

117 Levine, I.N. **Quantum Chemistry**. New York, USA: Pearson, 2013.

118 Oostenbrink, C.; Soares, T.A.; et al. Validation of the 53A6 GROMOS force field. **European Biophysics Journal**, v. 34, n. 4, p. 273–284, 2005.

119 Silva, B.L. (2017). ESTUDO COMPUTACIONAL DE MECANISMOS DE PROCESSOS DE REDUÇÃO DE PLATINA (IV) A PLATINA (II).

120 Pereira, E. de S. (2014). Estudo Teórico da Reatividade de Ésteres de Fosfato em Fase Gasosa e em solução aquosa . *Dissertação de Mestrado*.

121 Júnior, C.S.Na. (2003). Estudo Teórico de Processos de Formação de Complexos de Inclusão de Tetraciclinas com Ciclodextrinas.

122 Trsic, M.; Pinto, M. f. S. **TRSIC, Milan; PINTO, Melissa F. Siqueira. Química quântica: fundamentos e aplicações. Barueri, SP:Manole, 2009. xv, 154 p. ISBN 9788520427668**. Barueri - SP: Manole, 2009.

123 Chirlian, L.E.; Francl, M.M. Atomic charges derived from electrostatic potentials: A detailed study. **Journal of Computational Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 894–905, 1987.

124 Devlin, F.J.; Finley, J.W.; et al. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields: A comparison of local, nonlocal, and hybrid density functionals. **Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 46, p. 16883–16902, 1995.

125 Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.

126 Stewart, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173–1213, 2007.

127 Rocha, G.B.; Freire, R.O.; et al. Sparkle Model for AM1 Calculation of Lanthanide Complexes: Improved Parameters for Europium. **Inorganic Chemistry**, v. 43, n. 7, p. 2346–2354, 2004.

128 Freire, R.O.; Simas, A.M. Sparkle/PM6 Parameters for all Lanthanide Trications from La(III) to Lu(III). **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 7, p. 2019–2023, 2010.

129 Andrade, A.V.M. de; Costa, N.B. da; et al. Sparkle model for the quantum chemical

- AM1 calculation of europium complexes. **Chemical Physics Letters**, v. 227, n. 3, p. 349–353, 1994.
- 130 Yang, Y.; Cui, Q. Interactions between phosphate and water in solution: A natural bond orbital based analysis in a QM/MM framework. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, n. 16, p. 3999–4002, 2007.
- 131 Guadagnini, P.H.; Bruns, R.E.; et al. Cargas atômicas em moléculas. **Química Nova**, v. 19, n. 2, p. 148–155, 1996.
- 132 Murray, J.S.; Politzer, P. The electrostatic potential: An overview. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 2, p. 153–163, 2011.
- 133 Breneman Curt, M.; Wiberg Kenneth, B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 361–373, 1990.
- 134 Braga, L.S.; Leal, D.H.S.; et al. Perspectives on the Role of the Frontier Effective-for-Reaction Molecular Orbital (FERMO) in the Study of Chemical Reactivity: An Updated Review. **Current Organic Chemistry**, v. 24, n. 3, p. 314–331, 2020.
- 135 Mulliken, R.S. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. III. effects of hybridization on overlap and gross AO populations. **The Journal of Chemical Physics**, v. 23, n. 12, p. 2338–2342, 1955.
- 136 Foster, J.P.; Weinhold, F. Natural Hybrid Orbitals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 24, p. 7211–7218, 1980.
- 137 Reed, A.E.; Weinstock, R.B.; et al. Natural population analysis. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 2, p. 735–746, 1985.
- 138 Reed, A.E.; Weinhold, F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. **The Journal of Chemical Physics**, v. 78, n. 6, p. 4066–4073, 1983.
- 139 Weinhold, F.; Glendening, E.D. NBO 6.0 Program Manual. v. 6, n. 812, 2013.
- 140 Reed, Alan E., Larry A. Curtiss, and F.W. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 6, p. 899–926, 1988.
- 141 Politzer, P.; Murray, J.S. The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 108, n. 3, p. 134–142, 2002.
- 142 Bader, R.F.W.; Slee, T.S.; et al. Description of Conjugation and Hyperconjugation in Terms of Electron Distributions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 15, p. 5061–5068, 1983.
- 143 Lu, T. **Multiwfn - A Multifunctional Wavefunction Analyzer. Software Manual Version 3.7(dev)**. Beijing: Beijing Kein Research Center for Natural Sciences, 2019.
- 144 Lepetit, C.; Fau, P.; et al. Topological analysis of the metal-metal bond: A tutorial review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 345, p. 150–181, 2017.
- 145 Theivarasu, C.; Murugesan, R. Theoretical study of stability, molecular structure and intramolecular hydrogen bonding of an energetic molecule 1-phenyl-2-nitroguanidine: A QTAIM approach. **International Journal of Chemical Sciences**, v. 14, n. 1, p. 67–87, 2016.
- 146 Silvi, B.; Savin, A. Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions. **Nature**, v. 371, n. 6499, p. 683–686, 1994.

- 147 Popelier, P.L.A. **The QTAIM Perspective of Chemical Bonding**. 2014.
- 148 Lu, T.; Chen, F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 580–592, 2012.
- 149 Ángyán, J.G.; Loos, M.; et al. Covalent bond orders and atomic valence indices in the topological theory of atoms in molecules. **Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 20, p. 5244–5248, 1994.
- 150 Cremer, D.; Kraka, E. A Description of the Chemical Bond in Terms of Local Properties of Electron Density and Energy. **Croatica Chemica Acta**, v. 57, n. 6, p. 1259–1281, 1984.
- 151 Bianchi, R.; Gervasio, G.; et al. Experimental electron density analysis of Mn₂(CO)₁₀: Metal-metal and metal-ligand bond characterization. **Inorganic Chemistry**, v. 39, n. 11, p. 2360–2366, 2000.
- 152 Macchi, P.; Proserpio, D.M.; et al. Experimental electron density in a transition metal dimer: Metal-metal and metal-ligand bonds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 51, p. 13429–13435, 1998.
- 153 Macchi, P.; Sironi, A. Chemical bonding in transition metal carbonyl clusters: Complementary analysis of theoretical and experimental electron densities. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 238–239, p. 383–412, 2003.
- 154 Becke, A.D.; Edgecombe, K.E. A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 92, n. 9, p. 5397–5403, 1990.
- 155 Chamorro, E.; Fuentealba, P.; et al. Electron probability distribution in AIM and ELF basins. **Journal of Computational Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 496–504, 2003.
- 156 Chesnut, D.B. Use of ELF and AIM parameter ratios for bond order characterization of two-, three-, and four-coordinate gallium hydrides. **Heteroatom Chemistry**, v. 14, n. 2, p. 175–185, 2003.
- 157 Michalski, M.; Gordon, A.J.; et al. Topological analysis of the electron localisation function (ELF) applied to the electronic structure of oxaziridine: the nature of N-O bond. **Structural Chemistry**, v. 30, n. 6, p. 2181–2189, 2019.
- 158 Raub, S.; Jansen, G. A quantitative measure of bond polarity from the electron localization function and the theory of atoms in molecules. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 106, n. 3, p. 223–232, 2001.
- 159 Zhao, Y.; Schultz, N.E.; et al. Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 123, n. 16, p. 0–4, 2005.
- 160 Zhao, Y.; Truhlar, D.G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.
- 161 Zhao, Y.; Truhlar, D.G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, 2006.
- 162 Zhao, Y.; Schultz, N.E.; et al. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 2, n. 2, p.

364–382, 2006.

- 163 Lee, C.; Yang, W.; et al. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.
- 164 Stephens, P.J.; Devlin, F.J.; et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.
- 165 Møller, C.; Plesset, M.S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. **Physical Review**, v. 46, n. 7, p. 618–622, 1934.
- 166 Hehre, W.J.; Ditchfield, K.; et al. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, 1972.
- 167 Francl, M.M.; Pietro, W.J.; et al. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, n. 7, p. 3654–3665, 1982.
- 168 Frisch, M.J.; Pople, J.A.; et al. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 80, n. 7, p. 3265–3269, 1984.
- 169 Breneman, C.M.; Wiberg, K.B. Determining Atom-Centered Monopoles from Molecular Electrostatic Potentials. **J. Comput. Chem.**, v. 11, n. 3, p. 361–373, 1990.
- 170 Vipperla, B.; Griffiths, T.M.; et al. Theoretical pKa prediction of the α -phosphate moiety of uridine 5'-diphosphate-GlcNAc. **Chemical Physics Letters**, v. 667, p. 220–225, 2017.
- 171 Pereira, E.S.; Silva, J.C.S. Da; et al. Phosphorane lifetime and stereo-electronic effects along the alkaline hydrolysis of phosphate esters. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 27, p. 18255–18267, 2016.
- 172 Cheng, H.; Nikolic-hughes, I.; et al. Environmental Effects on Phosphoryl Group Bonding Probed by Vibrational Spectroscopy : Implications for Understanding Phosphoryl Transfer and Enzymatic Catalysis. n. c, p. 11295–11306, 2002.
- 173 Brandão, T.A.S. Linear correlation between effective charge and bond length sensitivity to electronic effects in phosphoryl, sulfonyl, and sulfonyl compounds. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 358–366, 2014.
- 174 Deng, H.; Wang, J.; et al. Relationship between bond stretching frequencies and internal bonding for [16O4]- and [18O4]phosphates in aqueous solution. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 18, p. 3617–3623, 1998.
- 175 Denmark, S.E.; Beutner, G.L. **Lewis base catalysis in organic synthesis**. 2008.
- 176 Kirby, A.J.; Younas, M. The reactivity of phosphate esters. Reactions of diesters with nucleophiles. **Journal of the Chemical Society B: Physical Organic**, p. 1165–1172, 1970.
- 177 Takasaki, B.; Chin, J. Synergistic effect between lanthanum (III) and hydrogen peroxide in phosphate diester cleavage. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, p. 9337–9338, 1993.
- 178 Reva, I.; Simão, A.; et al. Conformational properties of trimethyl phosphate monomer. **Chemical Physics Letters**, v. 406, n. 1–3, p. 126–136, 2005.
- 179 Parr, R.G.; Pearson, R.G. Absolute hardness: companion parameter to absolute

- electronegativity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 26, p. 7512–7516, 1983.
- 180 Ruan, C.; Huang, H.; et al. A Simple Model for Metal Cation-Phosphate Interactions in Nucleic Acids in the Gas Phase: Alkali Metal Cations and Trimethyl Phosphate. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 19, n. 2, p. 305–314, 2008.
- 181 Ruan, C.; Huang, H.; et al. Modeling metal cation-phosphate interactions in nucleic acids in the gas phase via alkali metal cation-triethyl phosphate complexes. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 51, p. 13521–13527, 2007.
- 182 Tandon, R.; Nigst, T.A.; et al. Inductive effects through Alkyl Groups - How long is long enough? **European Journal of Organic Chemistry**, n. 24, p. 5423–5430, 2013.
- 183 Wright, J.B., Lushington, G.H., Hurley, M., & White, W.E. (2005). HYDROLYSIS OF PHOSPHORUS ESTERS: A COMPUTATIONAL STUDY. (April) .
- 184 Li, W.; Rudack, T.; et al. Exploring the multidimensional free energy surface of phosphoester hydrolysis with constrained QM/MM dynamics. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 10, p. 3596–3604, 2012.
- 185 Gorenstein, D.G.; Luxon, B.A.; et al. Stereoelectronic Effects in the Reactions of Phosphate Diesters, Phosphoramidates, and Phosphonates. 3. Ab Initio Molecular Orbital Calculations of Transition States. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 5, p. 1757–1759, 1980.
- 186 Heidrich, D.; Quapp, W. Saddle points of index 2 on potential energy surfaces and their role in theoretical reactivity investigations. **Theoretica Chimica Acta**, v. 70, n. 2, p. 89–98, 1986.
- 187 Minyaev, R.M.; Getmanskii, I. V.; et al. A Second-Order Saddle Point in the Reaction Coordinate for the Isomerization of the NH₅ Complex: Ab initio Calculation. **Russian Journal of Physical Chemistry**, v. 78, n. 9, p. 1494–1498, 2004.
- 188 Stanton, R.E.; McIver, J.W. Group Theoretical Selection Rules for the Transition States of Chemical Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 13, p. 3632–3646, 1975.
- 189 Uchimaru, T.; Tanabe, K.; et al. Ab Initio Studies of a Marginally Stable Intermediate in the Base-Catalyzed Methanolysis of Dimethyl Phosphate and Nonexistence of the Stereoelectronically Unfavorable Transition State. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 11, p. 4351–4353, 1991.
- 190 Prasad, B.R.; Plotnikov, N. V.; et al. Addressing open questions about phosphate hydrolysis pathways by careful free energy mapping. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 117, n. 1, p. 153–163, 2013.
- 191 Allen, L.C.; Egolf, D.A.; et al. Bond polarity index. **Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 14, p. 5602–5607, 1990.
- 192 Lu, T. Multiwfn quick start. v. 7, p. 3–11, 2019.
- 193 Yang, L.; Powell, D.R.; et al. Structural variation in copper(i) complexes with pyridylmethylamide ligands: Structural analysis with a new four-coordinate geometry index, τ_4 . **Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions**, n. 9, p. 955–964, 2007.
- 194 Höpfl, H. The tetrahedral character of the boron atom newly defined - A useful tool to evaluate the N $\rightarrow$ B bond. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 581, n. 1–2, p. 129–149, 1999.

- 195 Parker, D.; Dickins, R.; et al. Being Excited by Lanthanide Coordination Complexes: Aqua Species, Chirality, Excited-State Chemistry, and Exchange Dynamics. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 9, p. 1977, 2002.
- 196 Terrier, C.; Vitorge, P.; et al. Density functional theory based molecular dynamics study of hydration and electronic properties of aqueous La^{3+} . **The Journal of Chemical Physics**, v. 133, n. 4, p. 044509, 2010.
- 197 Jeanvoine, Y.; Miró, P.; et al. Electronic structure and bonding of lanthanoid(III) carbonates. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 14, n. 43, p. 14822, 2012.
- 198 Kogej, K.; Fonseca, S.M.; et al. Understanding the interaction between trivalent lanthanide ions and stereoregular polymethacrylates through luminescence, binding isotherms, NMR, and interaction with cetylpyridinium chloride. **Langmuir**, v. 29, n. 47, p. 14429–14437, 2013.
- 199 Martelli, F.; Jeanvoine, Y.; et al. SI-Hydration properties of lanthanoid(III) carbonates complexes in liquid water by polarizable molecular dynamics simulations. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 16, n. Iii, p. 3693–3705, 2014.
- 200 Djanashvili, K.; Platas-Iglesias, C.; et al. The structure of the lanthanide aquo ions in solution as studied by ^{17}O NMR spectroscopy and DFT calculations. **Dalton Trans.**, n. 5, p. 602–607, 2008.
- 201 Duvail, M.; Spezia, R.; et al. A dynamic model to explain hydration behaviour along the lanthanide series. **ChemPhysChem**, v. 9, n. 5, p. 693–696, 2008.
- 202 Porasso, R.D.; Benegas, J.C.; et al. Chemical and Electrostatic Association of Various Metal Ions by Poly(acrylic acid) and Poly(methacrylic acid) As Studied by Potentiometry. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, n. 13, p. 2361–2365, 1999.
- 203 Atkins, P.; Jones, L. Princípios de Química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente. **Bookman**, p. 968, 2006.
- 204 Ibarra-montaña, E.L.; Rodríguez-laguna, N.; et al. Determination of pK a Values for Acrylic, Methacrylic and Itaconic Acids by ^1H and ^{13}C NMR in Deuterated Water. p. 7–18, 2015.
- 205 Mouhat, F.; Sorella, S.; et al. Fully Quantum Description of the Zundel Ion: Combining Variational Quantum Monte Carlo with Path Integral Langevin Dynamics. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 6, p. 2400–2417, 2017.
- 206 Coutinho, K.R.; Canuto, S. DICE Manual. **Options**, v. 9, n. 2003, 2005.
- 207 Okuniewski, A.; Rosiak, D.; et al. Coordination polymers and molecular structures among complexes of mercury(II) halides with selected 1-benzoylthioureas. **Polyhedron**, v. 90, p. 47–57, 2015.
- 208 Fernandez, A.L. (2018). Geometry Indices. (January), 11.
- 209 Kahan, P.W. (2001). What has the Volume of a Tetrahedron to do with Computer Programming Languages? *Prof. B.N. Parlett's Seminar on Computational Linear Algebra*, 31.
- 210 Mayer, I. Charge, bond order and valence in the AB initio SCF theory. **Chemical Physics Letters**, v. 97, n. 3, p. 270–274, 1983.
- 211 Mayer, I.; Salvador, P. Overlap populations, bond orders and valences for “fuzzy” atoms. **Chemical Physics Letters**, v. 383, n. 3–4, p. 368–375, 2004.

APÊNDICE

Aqui será apresentada uma breve descrição e, também, o conceito matemático de algumas análises e fórmulas utilizadas nesta tese.

1.1. Índices estruturais

A literatura propõe vários índices para acompanhar as variações estruturais^{193,194,207,208}, porém em todos os casos o número de ligantes é constante, portanto nenhuma delas é específica à reação em questão, na qual reagentes e produtos, assim como alguns estados de transição, têm CN=4 e o meio reacional CN=5.

1.1.1. Tau 5

O primeiro índice estudado foi o τ_5 , proposto por Addison e Reedijk em 1984 para sistemas com CN=5, definido como em 66^{193,207,208}:

$$\tau_5 = \frac{\beta - \alpha}{60^\circ} \quad 66$$

Em que β é o maior ângulo do sistema e α é o segundo maior valor para o mesmo parâmetro.

Segundo os autores, um índice =1 implica em uma bipirâmide trigonal perfeita, enquanto o zero implica em uma pirâmide de base quadrada.

1.1.2. Tau 4

Em relação aos sistemas com 4 ligantes (CN=4), o índice τ_4 foi proposto por Yang, Powell e Houser¹⁹³ em 2007, a equação de obtenção do índice é mostrada abaixo (67)^{193,207,208}:

$$\tau_4 = \frac{360^\circ - (\alpha + \beta)}{360^\circ - 2\theta} \quad 67$$

Em sistemas tetraédricos, θ é 109, 5°. Em que β é o maior ângulo do sistema e α é o segundo maior valor para o mesmo parâmetro. Valores para tetraedros são próximos a 1 e para compostos quadrado planares, o valor é próximo a zero.

1.1.3. Tau 4'

Esse índice foi aprimorado por Okuniewski *et al.*²⁰⁷ em 2015, através do $\tau 4'$, devido à dificuldade de identificação de algumas estruturas, definido pela equação abaixo (68)^{193,207,208}:

$$\tau 4' = \frac{\beta - \alpha}{360^\circ - \theta} + \frac{180^\circ - \beta}{180^\circ - \theta} \quad 68$$

Com θ , β e α com as mesmas definições do índice anterior^{207,208}. Os valores obtidos têm significância também similar em relação às estruturas de $\tau 4$.

1.1.4. Caráter tetraédrico

Em seu artigo, Yang, Powell e Houser¹⁹³ pontuam sobre o índice THC (caráter tetraédrico), inicialmente criado por Höpfl¹⁹⁴ em adaptação ao trabalho de Oki¹⁹⁴ de 1992 para sistemas com configuração de 4 ligantes (CN=4) em que há interações do tipo doador aceptor¹⁹⁴. A equação do índice TCH é mostrada na equação 69:

$$THC = \left[1 - \frac{\sum_{n=i} |109,5 - \theta_n|^\circ}{90^\circ} \right] \cdot 100 \quad 69$$

Na qual n varia de 1 a 6 e representa todos os ângulos entre os 4 átomos dos vértices^{193,194}. O índice é comumente representado em porcentagem, sendo que, para um tetraedro, o valor de TCH é 100% e, no caso de uma pirâmide trigonal, 0%^{193,194}.

Segundo Yang, Powell e Houser¹⁹³, os índices (quando divididos por 100) podem assumir valores de 1 (no caso de tetraedros perfeitos) até -1,43 para sistemas quadrados planares. No caso de valores intermediários, zero significa um sistema de pirâmide de base triangular perfeito e outros valores negativos (variados) estão associados às configurações do tipo gangorra. Isso implica que o índice compreende referências para quatro tipos de estruturas, diferentemente dos índices usuais, nos quais duas estruturas são definidas, o que por si só já o torna mais abrangente.

1.1.5. Volume tetraédrico

Uma alternativa à utilização de índices estruturais é o uso dos volumes espaciais gerados quando se considera os átomos como vértices de sólidos. Uma equação para a obtenção dos volumes (no caso tetraedro, assim como o índice THC) é aquela pontuada por Kahan²⁰⁹ em seu trabalho para a obtenção do volume a partir do tamanho das arestas. Segundo ele, esta é uma fórmula clássica de análise geométrica em sistemas tridimensionais,

sendo a equação apresentada por ele retirada especificamente do texto de Sommerville (1951), mas o polinômio original foi publicado por Euler em 1752. Em um tetraedro pode ser definido pelas arestas U, V, W, u, v e w , conforme Figura 72 abaixo²⁰⁹:

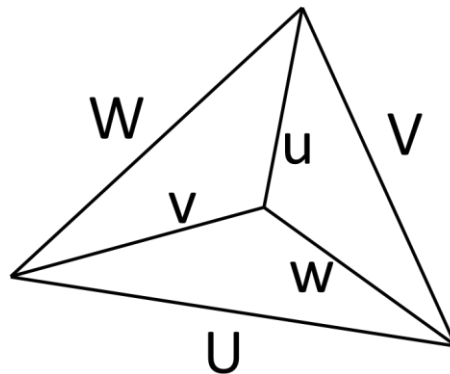


Figura 72 – Indicação de nomenclatura de um tetraedro hipotético. Adaptado²⁰⁹.

O volume é dado por 70²⁰⁹:

$$Volume = \left(\sqrt{4u^2v^2w^2 - u^2A^2 - v^2B^2 - w^2C^2 + A \cdot B \cdot C} \right) / 12 \quad 70$$

Em que²⁰⁹: $A = (v^2 + w^2 - U^2)$; $B = (u^2 + w^2 - V^2)$; $C = (v^2 + u^2 - W^2)$.

1.2. Análises com o MultiWFN¹⁴⁸

Aqui são descritas brevemente as análises eletrônicas realizadas via MultiWFN¹⁴⁸. Os resultados do Software Gaussian09 em formatos com informação das funções de onda (.wfx) e pontos de verificação (.fchk) foram usados como input, exatamente e como solicitado no manual do software.

1.2.1. Ordem de ligação de Mayer

A ordem de ligação de Mayer (Mayer Bond Order Index ou MBO) normalmente tem consonância com a ordem de ligação empírica¹⁴³. O índice é construído baseado na concentração de elétrons entre um ou dois centros para elétrons localizados, sejam de core ou pares não ligantes ou ligações covalentes polares²¹⁰. Mais detalhes do formalismo matemático pode ser encontrado no trabalho de Mayer²¹⁰. O valor do índice é dependente da função de base, mas principalmente alterado pelas diferenças de eletronegatividade, efeitos de

deslocalização e orbitais não-ortogonais²¹⁰. Mayer também propôs definições para a valência livre e total dos átomos, conhecida como capacidade atômica de ligação e pares eletrônicos remanescentes²¹⁰.

1.2.2. Ordem de ligação “Fuzzy”

A definição de ordem de ligação é especialmente difícil em sistema em que a utilização de funções difusas é mandatória, como ânions²¹¹. A análise por AIM nem sempre está de acordo com as definições físicas de átomos e possuem alguns limites mais agudos, com distribuição eletrônica diferenciada²¹¹. Adicionando-se um fator peso ($W_A(\vec{r})$) à função de Mayer, os átomos do tipo “Fuzzy”, com arestas mais arredondadas e o espaço das promoléculas (posições nucleicas sem interação) podem ser definidos²¹¹. Como a análise utiliza somente a primeira derivada da matriz, e não a segunda derivada, o método é computacionalmente mais barato do que outros²¹¹. A ordem de ligação do tipo “Fuzzy” funciona bem com enxofre, um átomo conhecidamente “hipervalente” e parece menos dependente da função de base comparativamente à MBO²¹¹. Alguns problemas podem ser encontrados na definição de átomos hipervalentes, mas sem efeito na ordem de ligação²¹¹.

1.2.3. Contribuição atômica para a bacia ELF

Cada átomo definido pela metodologia AIM pode ter sua contribuição para a bacia $V(X,Y)$, normalmente definida por EFL ou LOL medida¹⁴³. A ideia central é que a eletronegatividade venha da capacidade de um átomo atrair os elétrons em uma dada ligação¹⁵⁸. Essa sempre foi uma questão central na química, mas nunca houve consenso sobre a melhor metodologia¹⁵⁸. De certa forma, as análises ELF e AIM são complementares, enquanto a metodologia AIM define os átomos e suas localizações, a metodologia ELF determina os espaços que a ligação ocupa¹⁵⁸. Sob essa perspectiva, as contribuições para a bacia ELF podem se divididas pelos átomos que a compõe levando ao indicador Índice de polarização de ligação (P_{XY})¹⁵⁸. Definido como em 71¹⁵⁸:

$$P_{XY} = \frac{a_X - a_Y}{100} \quad 71$$

Em que X e Y são os átomos da ligação em questão, P é a polaridade; e “a” é a contribuição do átomo para a bacia, a_X sempre deve ser maior que a_Y . O valor varia de 0, para ligações homopolares, a 1 para ligações iônicas^{157,158}.

Na busca dos CPs pela metodologia ELF, o algoritmo de Newton-Raphson é usado¹⁵⁸. Uma quantidade parcial de elétrons vem, normalmente, de estruturas de ressonância¹⁵⁸. A

polaridade das ligações e as cargas atômicas não estão diretamente relacionadas e o número de ligações impacta na carga obtida¹⁵⁸.

1.2.4. Índice de energia (EI) e Índice de polarização da ligação (BPI)

A diferença de energia entre dois átomos tem impacto significativo na polaridade¹⁹¹. Nesse conceito, a média da energia de um elétron do átomo A é a energia atômica¹⁹¹. Assim, a média da energia de um elétron de valência (Energy Index of Atom A; EI_A) pode ser obtida com equações encontradas em outros trabalhos¹⁹¹. A utilização de pesos como correção reduz a sensibilidade do método às funções de base¹⁹¹. Como objetivo é a definição de polaridade, o índice EI_A, por si só, não tem sentido. No entanto, o índice de polaridade da ligação (Bond Polarity Index; BPI_{AB}) relaciona os valores individuais de EI dos átomos A e B, assim como uma referência, para determinar a polaridade das ligações, matematicamente definida na equação 72 abaixo¹⁹¹:

$$BPI_{AB} = (EI_A - EI_A^{REF}) - (EI_B - EI_B^{REF}) \quad 72$$

Na qual EI está ligado ao índice de energia do átomo na molécula, enquanto EI^{REF} diz respeito ao mesmo átomo em uma ligação homonuclear como referência; e A e B são os átomos que estão sendo analisados¹⁹¹. Para situações em que B for mais eletronegativo que A, BPI_{AB} assume valores negativos¹⁹¹. Valores altos de BPI indicam grande polaridade da ligação¹⁹¹. Como os valores de BPI estão relacionados à eletronegatividade, o conceito pode ser estendido a grupos que devem ser tratados como ligantes de camada aberta¹⁹¹.

1.3. Produção científica (2016-2021)

1.3.1. Participação em eventos

- I. Competition for β CD cavity on inclusion complex of antihypertensive drugs and Excipient. Guilherme Augusto Batista Soares, Homero I. M. Bonomini, Larissa Helena Da Rocha Meira, Frederico Barros De Sousa, Juliana Fedoce Lopes. Simpósio Brasileiro de Química Teórica – SBQT, Águas de Lindóia, SP, novembro de 2017.

- II. Análise estrutural e eletrônica do efeito da desprotonação de ésteres de fosfatos de cadeia carbônica curta via simulação computacional. Guilherme Augusto B. Soares, Juliana Fedoce Lopes. XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – ERSBQ, Itajubá, MG, novembro de 2017.

- III. ILIAAD: Ferramenta De Processamento De Dados Estruturais. Homero I. M. Bonomini, Guilherme Augusto B. Soares, Juliana Fedoce Lopes. XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – ERSBQ, Itajubá, MG, novembro de 2017.

- IV. La-Acrylate complexes as model for potential catalyst for P–O hydrolysis. Guilherme Augusto Batista Soares, Juliana Fedoce Lopes. XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry | VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry | VII Brazilian Meeting on Rare Earths, Fortaleza, CE, setembro de 2018.

- V. Temperature impact on Propranolol: β -cyclodextrin inclusion. Guilherme Augusto B. Soares, Juliana Fedoce Lopes. XXXI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – ERSBQ, Juiz de Fora, novembro de 2018.

1.3.2. Artigos científicos

- I. Thermodynamic compatibility between cyclodextrin supramolecular complexes and surfactant. Larissa H.R. Meira, Guilherme A.B. Soares, Homero I.M. Bonomini, Juliana Fedoce Lopes, Frederico B. De Sousa. *International Journal of Pharmaceutics*, 544, 203-212, 2018.
- II. Detailed electronic analysis on the potential energy surface of phosphate hydrolysis. Guilherme Augusto Batista Soares, Juliana Fedoce Lopes. *Artigo em processo final de preparação*.
- III. La catalysts design. Up to bottom and bottom to up Strategies. Hércules P. Silva, Guilherme Augusto Batista Soares, Juliana Fedoce Lopes. *Artigo em processo final de preparação*.