

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO DO EFEITO ISOTÓPICO SOBRE A SOLUBILIDADE
DA 3-METILPIRIDINA EM H₂O E D₂O**

INGRID GUARNETTI PRANDI*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA, área de concentração: FÍSICO-QUÍMICA.

Orientador: Dr. André Farias de Moura

***Bolsista CNPq**

São Carlos - SP
2012

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

P899ee

Prandi, Ingrid Guarnetti.

Estudo do efeito isotópico sobre a solubilidade da 3-metilpiridina em H₂O e D₂O / Ingrid Guarnetti Prandi. -- São Carlos : UFSCar, 2013.

72 f.

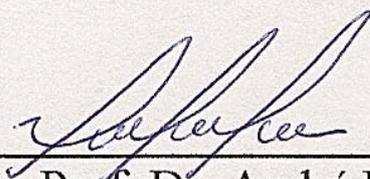
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Química. 2. Água pesada. 3. Óxido de deutério. 4. Físico-química. 5. Dinâmica molecular. I. Título.

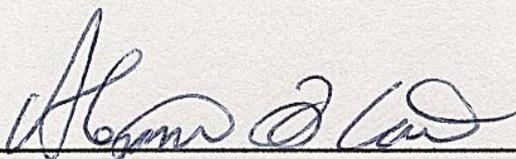
CDD: 540 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Mestrado Acadêmico

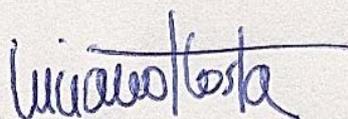
*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico da candidata **Ingrid Guarnetti Prandi**, realizada em 07 de dezembro de 2012:*



Prof. Dr. André Farias de Moura



Prof. Dr. Alejandro López Castillo



Prof. Dr. Luciano Tavares da Costa

“Dicono che è vero che ad ogni speranza corrisponde stessa quantità di delusione; dicono che è vero, sì, ma anche fosse vero, non sarebbe giustificazione per non farlo più. Non c'è montagna più alta di quella che non scalerò; non c'è scommessa più persa di quella che non giocherò (...).”

(Lorenzo 'Jovanotti' Cherubini)

“Dizem que é verdade que para cada momento de esperança haverá uma correspondente intensidade de desilusão; mas mesmo que isso fosse verdade, não seria uma justificativa para não viver esses momentos. Não há montanha mais alta do que aquela que eu não escalar; não há aposta mais perdida do que aquela que eu não aceitar (...).”

A todos que não têm medo de aceitar desafios e que buscam a felicidade.

Agradecimentos

Aos meus pais, Maria Eloá R. G. Prandi e Joaquim Carlos Prandi, que sempre me apoiaram e me deram forças não apenas na realização deste trabalho, mas em todas as decisões difíceis que a vida trouxe.

Aos meus avós, Páride Prandi, Leontina da Silva Prandi, Virgínio Guarnetti e Zilda R. Guarnetti (*in memoriam*), por terem acreditado em mim.

Aos meus tios, Ana Aparecida Prandi e Milton C. da Silva Filho pelo carinho e incentivo para seguir em frente.

Aos meus amigos de Brasília, em especial à Carla de Oliveira Capanema e ao Filipe Kolliker Werneck, por estarem sempre ao meu lado transformando centenas de quilômetros de distância em algo completamente desprezível.

Aos amigos de São Carlos pelo incentivo.

Aos colegas de laboratório pela oportunidade das discussões.

Ao Dr. André Farias de Moura pela orientação.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Ao DQ e ao PPGQ pelos recursos e instalações.

Lista de Tabelas

TABELA 1.1 – Características físicas da 3-metilpiridina.	9
TABELA 1.2 – Propriedades físico-químicas da água e da água pesada.	10
TABELA 3.1 – Composição dos sistemas estudados.	37
TABELA 3.2 – Carga dos átomos da 3-metilpiridina	39
TABELA 3.3 – Principais características das simulações	40
TABELA 4.1 – Tempos de ligação de H/D com o nitrogênio da 3-metilpiridina para o sistema com fração molar de 0,1 referente à molécula orgânica	64

Lista de figuras

FIGURA 1.1 – Diagrama de fases esquemático de uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis com temperatura crítica superior.....	2
FIGURA 1.2 – Diagrama de fases esquemático de uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis com temperatura crítica inferior.....	3
FIGURA 1.3 – Diagrama de fases esquemático de uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis com temperaturas críticas superior e inferior.	4
FIGURA 1.4 – Adaptação do diagrama de fases da mistura 3-metilpiridina/água obtido por Flaschner. O asterisco simboliza sistemas que visualmente não separaram fase, mas apresentaram opalescência; os demais pontos indicam sistemas onde ocorre a completa separação de fases.	5
FIGURA 1.5 – Adaptação do diagrama de fases da mistura 3-metilpiridina/água pesada obtido por Andon e Cox.	6
FIGURA 1.6 – Adaptação do diagrama de fases da mistura 3-metilpiridina/água pesada/água com fração molar de 3-metilpiridina fixa em 0,08 obtido por Andon e Cox.	7
FIGURA 1.7 – Fórmula estrutural da 3-metilpiridina.....	8
FIGURA 1.8 – Representação esquemática dos níveis energéticos vibracionais de ponto zero de uma ligação com deutério e com hidrogênio.	14
FIGURA 2.1 – Fluxograma de um algoritmo genérico de Dinâmica Molecular.	20
FIGURA 2.2 – Ilustração dos diferentes tipos de potenciais que podem atuar nas partículas.....	21
FIGURA 2.3 – Representação do potencial de estiramento.....	23
FIGURA 2.4 – Representação do potencial angular.	23
FIGURA 2.5 – Representação do potencial de diedro.	24
FIGURA 2.6 – Representação do potencial de Lennard-Jones.....	26
FIGURA 2.7 – Representação esquemática do algoritmo de <i>leap-frog</i> das posições e velocidades no tempo.	28
FIGURA 2.8 – Representação das condições periódicas de contorno.....	31
FIGURA 2.9 – Representação do raio de corte e da convenção de imagem mínima.	32

FIGURA 2.10 – Esquematização de partículas numa região para o cálculo da $g(r)$.	34
FIGURA 3.1 – Modelo da água TIP3P.	38
FIGURA 3.2 – Descrição dos sítios atômicos da 3-metilpiridina.	39
FIGURA 4.1 – Gráfico da energia total do sistema de fração molar igual a 0,1 referente à 3-metilpiridina, a 280 K. Outras composições e temperaturas apresentam comportamento semelhante.	41
FIGURA 4.2 – Estrutura inicial do sistema de fração molar igual a 0,1 referente à 3-metilpiridina.	42
FIGURA 4.3 – Estrutura final do sistema de fração molar igual a 0,1 referente à 3-metilpiridina a 280 K.	43
FIGURA 4.4 – Distribuição radial de pares entre os átomos de nitrogênio da 3-metilpiridina e os átomos de hidrogênio da água do sistema com fração molar de 0,9 referente à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K.	45
FIGURA 4.5 – Curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o hidrogênio da água e o nitrogênio e deutério no sistema com fração molar de 0,5 referente à 3-metilpiridina na temperatura de 340 K.	46
FIGURA 4.6 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o hidrogênio da água em sistemas com diferentes frações molares referentes à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K – Par N-H _{água} .	48
FIGURA 4.7 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o deutério da água pesada em sistemas com diferentes frações molares referentes à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K – Par N-D.	49
FIGURA 4.8 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o hidrogênio da água em sistemas com diferentes temperaturas na fração molar de 0,4 referente à 3-metilpiridina – Par N-H _{água} .	50
FIGURA 4.9 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o deutério da água peada em sistemas com diferentes temperaturas na fração molar de 0,4 referente à 3-metilpiridina – Par N-D.	51
FIGURA 4.10 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par N-H _{água} em diferentes temperaturas e composições.	52
FIGURA 4.11 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par N-D em diferentes temperaturas e composições.	52

FIGURA 4.12 – Número médio de oxigênios da água ao redor do nitrogênio em diferentes frações molares de 3-metilpiridina e temperaturas.	53
FIGURA 4.13 – Número médio de oxigênios da água pesada ao redor do nitrogênio em diferentes frações molares de 3-metilpiridina e temperaturas.	54
FIGURA 4.14 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par $C_{\text{metila}}-O_{\text{água}}$ em diferentes temperaturas e composições.	55
FIGURA 4.15 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par $C_{\text{metila}}-O_{\text{água pesada}}$ em diferentes temperaturas e composições.	55
FIGURA 4.16 – Fração molar de D em relação ao H da água pela distância do N da molécula orgânica no sistema com fração molar de 0,9 referente à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K.	57
FIGURA 4.17 – Gráfico comparativo das frações molares de D em relação ao H da água pela distância do N da molécula orgânica em diferentes composições nos sistemas com temperatura de 280 K.	59
FIGURA 4.18 – Gráfico comparativo das frações molares de D em relação ao H da água pela distância do N da molécula orgânica em diferentes temperaturas nos sistemas com frações molares de 0,8 em relação a 3-metilpiridina.	60
FIGURA 4.19 – Gráfico da diferença de fração molar entre deutério e hidrogênio da água na distância de 0,19 nm.	61
FIGURA 4.20 – Gráfico da diferença de fração molar entre deutério e hidrogênio da água na distância de 0,27 nm.	62
FIGURA 4.21 – Gráfico da fração molar de O da água pesada em relação ao O da água pela distância do N da molécula orgânica no sistema com fração molar de 0,6 em relação a 3-metilpiridina na temperatura de 320 K.	63
FIGURA 4.22 – Diagrama de fases ilustrativo dos sistemas simulados.	65

Resumo

ESTUDO DO EFEITO ISOTÓPICO SOBRE A SOLUBILIDADE DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS EM H₂O E D₂O. Estudos experimentais de misturas binárias contendo 3-metilpiridina/água e 3-metilpiridina/água pesada mostraram diferenças de solubilidade. Neste trabalho o método da Dinâmica Molecular foi utilizado para simular 54 sistemas modelo. Cada sistema corresponde a um ponto de um diagrama de fases temperatura vs fração molar. Os sistemas foram simulados em caixas cúbicas contendo uma mistura de 3-metilpiridina/água/água pesada em composições variando de 0,1 a 0,9 (em fração molar de 3-metilpiridina) e em temperaturas variando de 280 a 380 K. As simulações foram realizadas no *ensemble* NpT com $p = 1$ atm. Os resultados obtidos indicam que as interações que mais contribuem para a solubilidade da 3-metilpiridina em água e água pesada são as ligações de H/D com o N da 3-metilpiridina. Tais ligações de H/D tendem a ser mais estruturadas conforme aumentamos a concentração da molécula orgânica e diminuimos a temperatura do sistema. As análises de concentração local mostram que a primeira camada de hidratação ao redor do nitrogênio possui as mesmas quantidades de água e de água pesada. Apesar disso, há uma maior quantidade de ligações de H em detrimento das de D na primeira camada de hidratação. A partir desse resultado nós concluimos que existem diferenças estruturais na camada que favorecem as ligações de H. A magnitude dessas diferenças parece variar com a temperatura e composição do sistema. Nossos estudos de tempo de ligação de H/D mostraram que não há diferenças significativas entre as ligações de H e D com o sítio do N.

Abstract

THE ISOTOPIC EFFECT ON ORGANIC MOLECULES SOLUBILITY IN H₂O AND D₂O. Experimental studies of 3-methylpyridine/water and 3-methylpyridine/heavy water binary mixtures show solubility differences. In this work Molecular Dynamics method was used to simulate 54 model systems. Each system corresponds to a point at a temperature vs molar fractions phase diagram. The systems were simulated in cubic boxes containing a mixture of 3-methylpyridine/water/heavy water in compositions ranging from 0.1 to 0.9 (molar fraction of 3-methylpyridine) and temperatures ranging from 280 to 380 K. The results indicate that the interactions that contribute most for the 3-methylpyridine solubility in water and heavy water are the H/D bonds with the N at the 3-methylpyridine. Those H/D bonds tend to be more structured as we increase the organic molecule concentration and decrease the system temperature. The local concentration analyses show that the first hydration shell of the nitrogen site has the same quantities of water and heavy water. Despite that there are more H bonds than D bonds at the first hydration shell. From this result we conclude that there are structural differences on the shell favoring the H bonds. The magnitude of those differences seems to vary with the temperature and the composition of the system. Our studies of H/D bonds lifetime show that there are not significant differences between the H and D bonds with the N site.

Sumário

Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 - Misturas binárias de líquidos parcialmente miscíveis	1
1.2 - Contexto histórico	4
1.3 - Características dos constituintes do sistema	7
1.3.1 - 3-metilpiridina	8
1.3.2 - A água e a água pesada	9
1.4 - Abordagens teórico-computacionais	11
1.4.1 - Modelo baseado na mecânica quântica	11
1.4.2 - Modelo baseado na termodinâmica estatística	15
1.5 - Objetivos	18
Capítulo 2 – Metodologia	19
2.1 - Dinâmica molecular	19
2.1.1 - Condições iniciais	20
2.1.2 - Cálculo das forças	20
2.1.2.1 - Potencial Harmônico de estiramento	22
2.1.2.2 - Potencial Harmônico Angular	23
2.1.2.3 - Potencial de Diedro	24
2.1.2.4 - Potencial de Lennard-Jones	25
2.1.2.5 - Potencial de Coulomb	26
2.1.3 - Integração das equações de movimento	27
2.1.3.1 - Algoritmo de Verlet	27
2.1.3.2 - Algoritmo <i>leap-frog</i>	28
2.1.4 - Atualização da configuração	29
2.1.5 - Etapa de saída	30
2.1.6 - Aspectos importantes a serem considerados em uma simulação de Dinâmica Molecular	30

2.1.6.1 - Condições periódicas de contorno	30
2.1.6.2 - Raio de corte	31
2.1.6.3 - <i>Ensemble</i>	32
2.1.7 - Análises	33
2.1.7.1 - Função de distribuição radial	33
2.2 - Concentração local	34
2.3 - Tempos de ligação.....	35
Capítulo 3 – Simulações computacionais.....	36
3.1 - Características do sistema modelo.....	36
3.2 - Condições das simulações.....	37
3.3 - Características computacionais.....	40
Capítulo 4 – Resultados e discussão	41
4.1 - Estrutura final dos sistemas	42
4.2 - Distribuição Radial de Pares	44
4.2.1 - Análise da concentração com a temperatura constante.....	47
4.2.2 - Análise da temperatura com a composição constante	49
4.3 - Concentração local das moléculas	56
4.4 - Tempos de ligação de H/D	64
4.5 - Análise crítica	65
Capítulo 5 – Conclusões	67
Capítulo 6 – Trabalhos futuros	68
Capítulo 7 – Referências bibliográficas	69

Capítulo 1 – Introdução

Este capítulo descreve aspectos gerais das misturas binárias líquidas, expõe propriedades físicas, químicas e termodinâmicas dos componentes contidos em cada um dos sistemas simulados, descreve como o problema pode ser estudado e explicita os objetivos do presente trabalho.

1.1 - Misturas binárias de líquidos parcialmente miscíveis

As misturas binárias de líquidos nada mais são do que sistemas constituídos por dois líquidos diferentes. Em uma dada temperatura, tais líquidos podem ser solúveis ou parcialmente solúveis. Para um sistema de dois líquidos parcialmente solúveis existirá sempre uma região rica no líquido A que contém certa quantidade do líquido B e vice-versa.

Os diagramas de temperatura-composição ou diagramas de fase são curvas que representam formações (ou não) de fases em equilíbrio em função da temperatura, a uma determinada pressão fixada, como o representado na figura 1.1.

Os diagramas de fase são muito úteis para a análise de sistemas constituídos por líquidos parcialmente solúveis, ou seja, líquidos que não se solubilizam em todas as proporções e temperaturas. Observando-se o diagrama ilustrativo da figura 1.1, pode-se perceber que para situações descritas por um ponto dentro da curva, existirá no sistema a presença de duas fases e, conseqüentemente, a região fora da curva representa a existência de uma única fase.

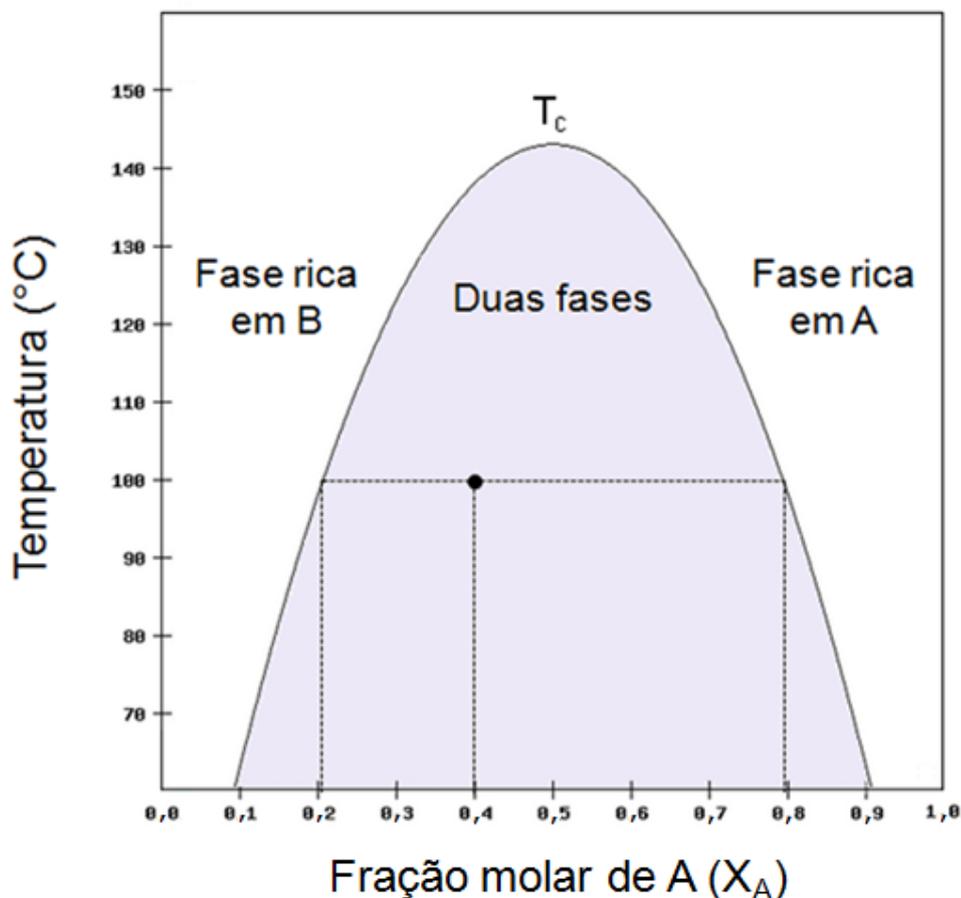


FIGURA 1.1 – Diagrama de fases esquemático de uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis com temperatura crítica superior.

A figura apresenta uma linha tracejada horizontal que liga o ponto a ambos os lados da curva. A essa linha dá-se o nome de linha de amarração. Através dela é possível obter as quantidades relativas dos componentes em cada uma das fases, visto que a soma das frações molares dos líquidos A e B (x_A e x_B respectivamente) deve ser igual à unidade: $x_A + x_B = 1$.

Sendo assim, para o diagrama apresentado, o ponto indica um sistema bifásico na temperatura de 100°C. Nesse sistema há uma fase rica em B (com uma composição de aproximadamente 20% molar de A e 80% molar de B) e uma fase rica em A (com uma composição de aproximadamente 80% molar de A e 20% molar de B).

Observando o diagrama apresentado, pode-se perceber claramente que a medida que a temperatura aumenta, a região de imiscibilidade diminui até uma dada temperatura T_c , dita temperatura crítica superior ou temperatura consoluta superior. Acima desta temperatura os líquidos são completamente miscíveis.

Conforme nos aproximamos do ponto crítico, as propriedades das duas fases em equilíbrio se tornam cada vez mais parecidas, até que, no ponto crítico elas se tornam idênticas, transformando-se em um sistema constituído por uma única fase.

Um exemplo de mistura que apresenta o diagrama de fases apresentado na figura 1.1 é o sistema formado por hexano e nitrobenzeno a 1 atm. (ATKINS, 2002)

Para certas misturas binárias de líquidos, o comportamento descrito anteriormente se inverte, ou seja, ao diminuirmos a temperatura do sistema temos uma maior miscibilidade e teremos um diagrama parecido com o da figura 1.2. (LEVINE, 2008a).

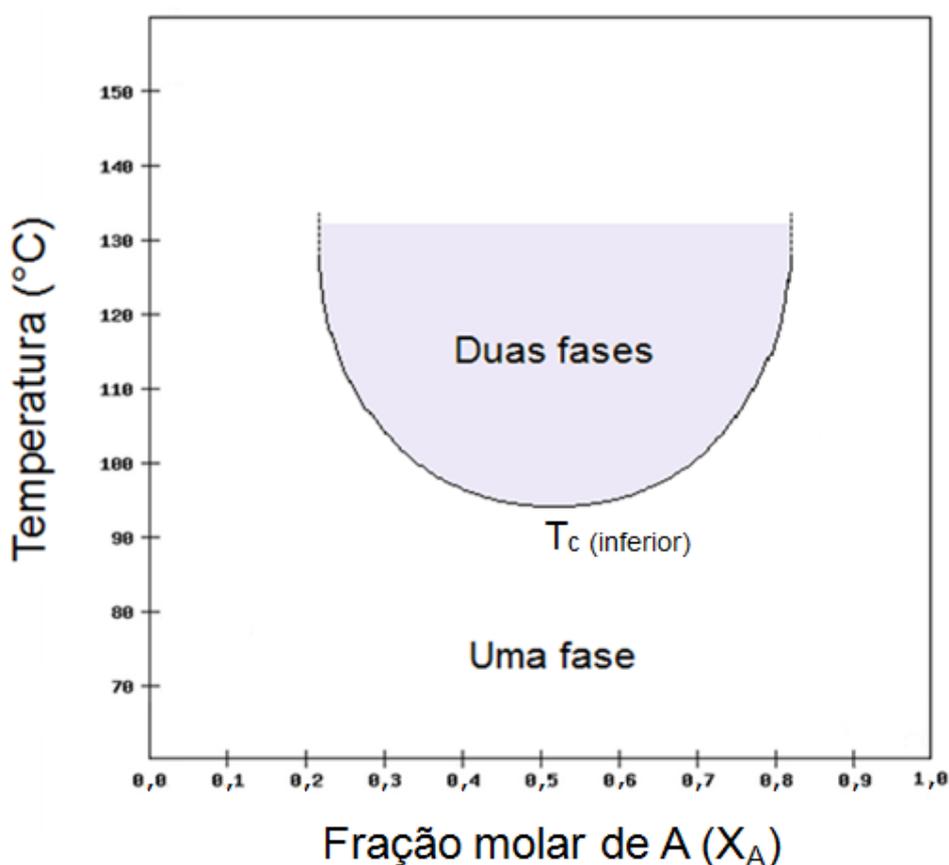


FIGURA 1.2 – Diagrama de fases esquemático de uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis com temperatura crítica inferior.

Um exemplo de mistura que apresenta o diagrama de fases apresentado na figura 1.2 é o sistema formado por água e trimetilamina a 1 atm. (ATKINS, 2002).

Alguns sistemas possuem tanto a temperatura crítica superior quanto a inferior, e o que se tem é um diagrama de fases que apresenta uma curva consoluta fechada, como mostra a figura 1.3.

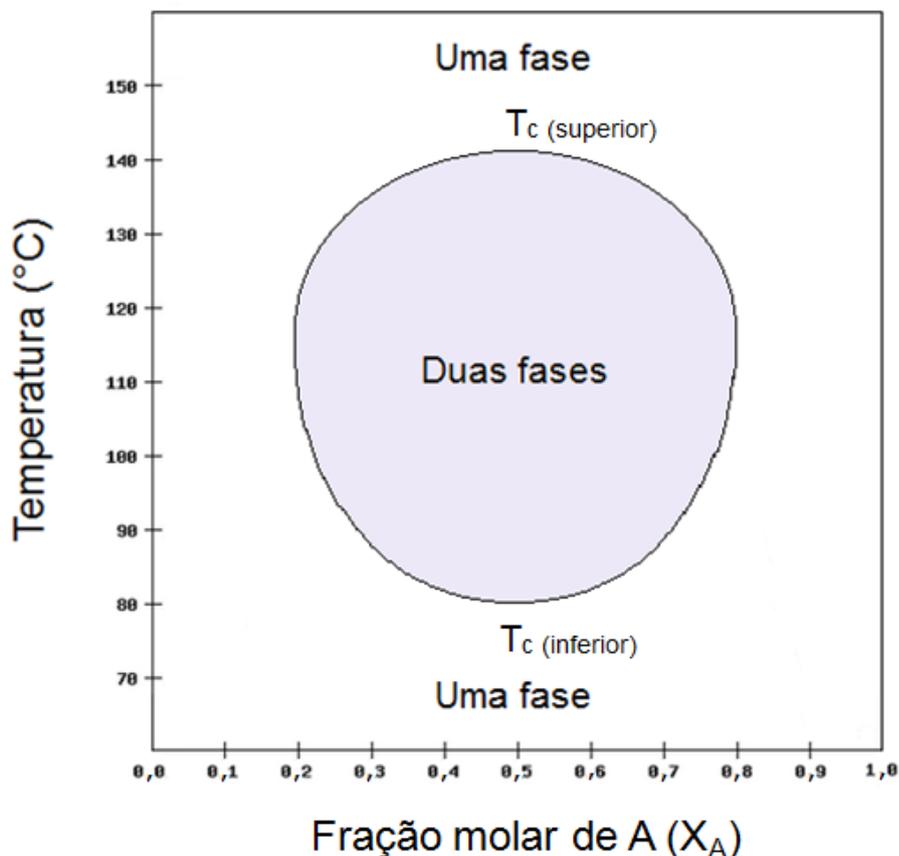


FIGURA 1.3 – Diagrama de fases esquemático de uma mistura binária de líquidos parcialmente miscíveis com temperaturas críticas superior e inferior.

Como veremos na próxima seção, segundo COX (1952), a mistura binária líquida água pesada/3-metilpiridina apresenta o comportamento descrito na figura 1.3.

Outro exemplo de mistura que apresenta o diagrama de fases mostrado na figura 1.3 é o sistema formado por água e nicotina. (ATKINS, 2002)

1.2 - Contexto histórico

FLASCHNER (1909) publicou um trabalho sobre a miscibilidade de determinados compostos orgânicos em água. Nessa publicação Flaschner relatou

ter isolado a 3-metilpiridina que foi utilizada para seus experimentos de miscibilidade. Através das variações da concentração da substância orgânica e da temperatura do sistema ele criou um diagrama de fases dessa mistura binária líquida. Tal diagrama foi adaptado e reproduzido na figura 1.4.

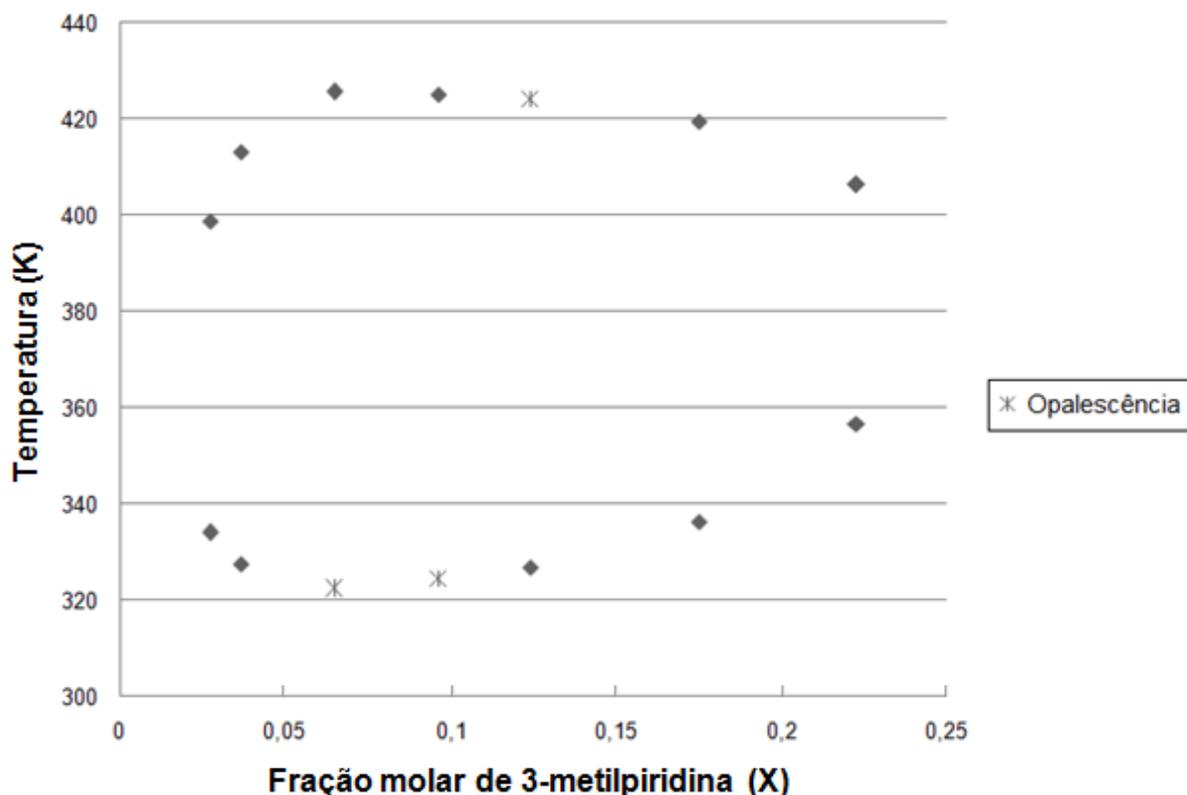


FIGURA 1.4 – Adaptação do diagrama de fases da mistura 3-metilpiridina/água obtido por Flaschner. O asterisco simboliza sistemas que visualmente não separam fase, mas apresentaram opalescência; os demais pontos indicam sistemas onde ocorre a completa separação de fases.

No trabalho original Flaschner liga os pontos obtidos propondo uma curva consoluta fechada que caracteriza uma região de separação de fases. Em seus experimentos, para algumas concentrações e temperaturas, ele também relata a “opalescência crítica” do sistema. Esses pontos estão representados no gráfico anterior (figura 1.4) por um asterisco.

ANDON e COX (1952) refizeram os experimentos de Flaschner de solubilidade da 3-metilpiridina em água. Os resultados do trabalho mais recente mostraram que a 3-metilpiridina é completamente solúvel em água, mas possui fortes tendências à separação de fases devido à opalescência observada em certas

composições e temperaturas. Esses cientistas acreditam que as divergências de resultados entre o trabalho deles e o de Flaschner ocorreram devido à baixa pureza da 3-metilpiridina obtida por este.

Segundo Andon e Cox misturas de 3-metilpiridina e água contendo entre 60 e 75% em massa do último componente (o que corresponde às frações molares entre, aproximadamente, 0,06 e 0,11 de 3-metilpiridina) mostrou opalescência marcante de 333 a 363 K. Os cientistas afirmam ainda que o aumento de temperatura não causou separação de fases, em vez disso, ocorreu a diminuição da opalescência até se tornar imperceptível ao olho humano na temperatura de 373 K.

Esses cientistas também estudaram sistemas contendo 3-metilpiridina e água pesada em diferentes composições e temperaturas. A partir desses experimentos Andon e Cox propuseram um diagrama de fases que foi adaptado e reproduzido na figura 1.5.

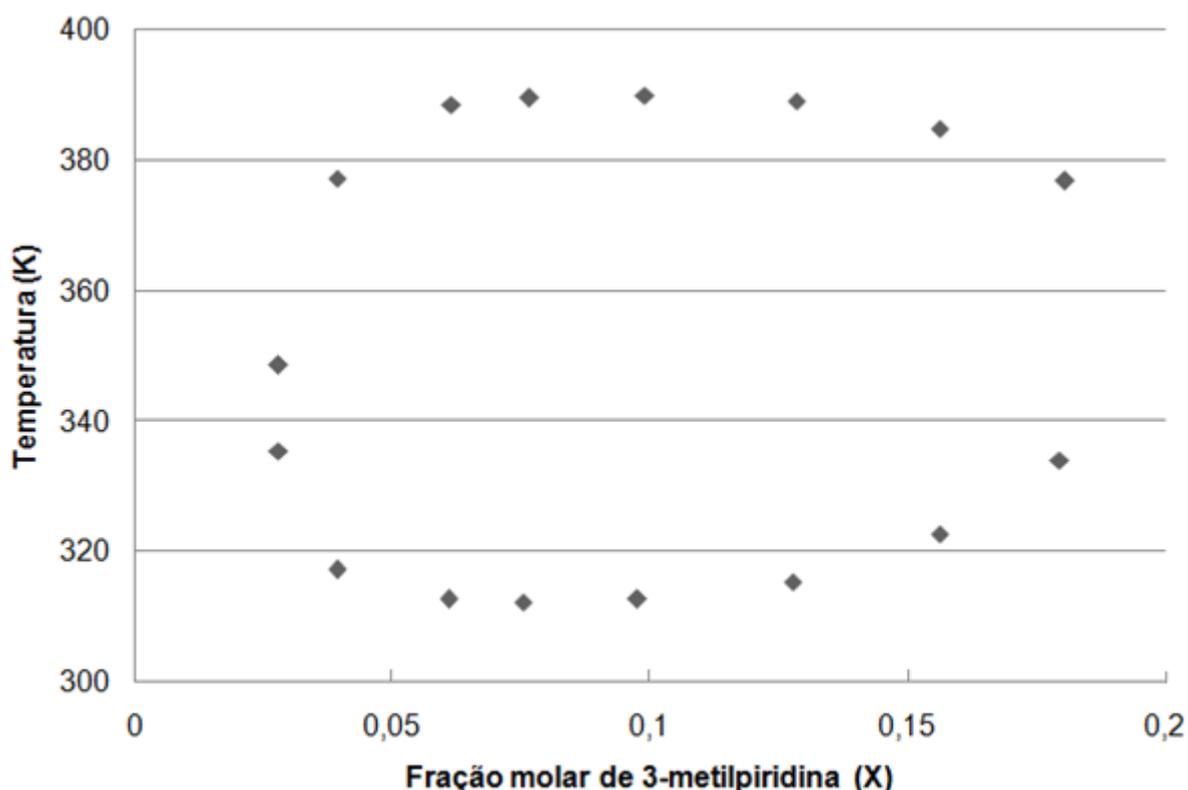


FIGURA 1.5 – Adaptação do diagrama de fases da mistura 3-metilpiridina/água pesada obtido por Andon e Cox.

Um terceiro experimento foi realizado ainda por Andon e Cox em que foi estudada uma mistura ternária contendo aproximadamente a fração molar de 0,08 de 3-metilpiridina e diferentes concentrações de água e água pesada. A partir dos dados obtidos nesse experimento foi plotado um diagrama de fases o qual foi adaptado e reproduzido na figura 1.6.

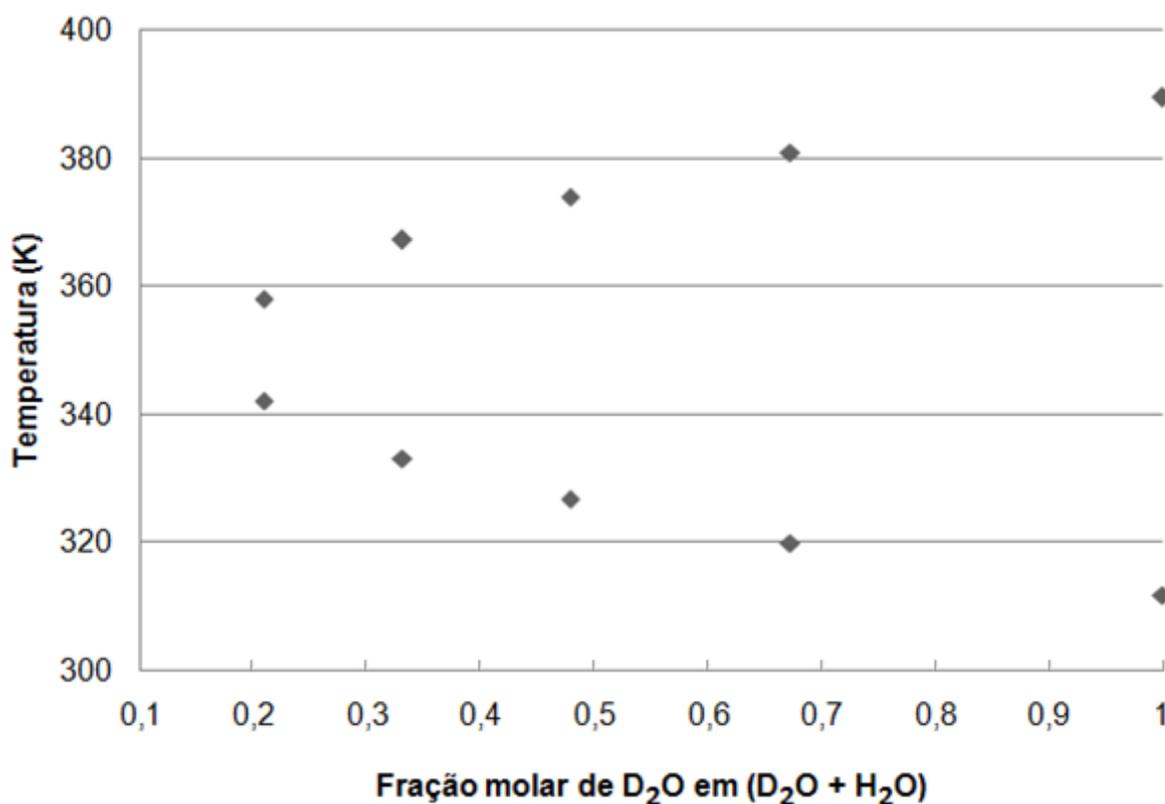


FIGURA 1.6 – Adaptação do diagrama de fases da mistura 3-metilpiridina/água pesada/água com fração molar de 3-metilpiridina fixa em 0,08 obtido por Andon e Cox.

O trabalho de Andon e Cox mostra que, para o sistema com fração molar de 0,08 de 3-metilpiridina, quanto maior a fração molar de água pesada na mistura, maior será a região de separação de fases.

1.3 - Características dos constituintes do sistema

Este tópico apresenta uma breve descrição das propriedades físicas e químicas de cada componente dos sistemas em estudo.

1.3.1 - 3-metilpiridina

A 3-metilpiridina, também conhecida como 3-picolina, β -picolina e β -metilpiridina, é um líquido volátil e de aroma doce. É uma substância muito utilizada na síntese de produtos farmacêuticos, resinas, tintas e reagentes de laboratório. Esse líquido também é usado como intermediário na síntese de inseticidas, agentes de impermeabilização e da niacina (também conhecida como vitamina B3).

A 3-metilpiridina é produzida de várias formas, sendo uma delas a partir da reação de acetaldeído e amônia em fase vapor com formaldeído e/ou metanol na presença de um catalisador. É um componente do fumo do cigarro, onde é encontrada em concentrações de 12 a 36 μg (ou de 0,13 a 0,39 μmol) por cigarro (NIEHS, 1999).

Esse líquido se biodegrada rapidamente sob condições aeróbicas. Resultados de estudos de degradação bio-orgânica da 3-picolina em rios indicam que essa molécula está sujeita a ataques biológicos de micro-organismos presentes na superfície da água.

A fórmula molecular da 3-metilpiridina é $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$ e sua estrutura está representada na figura 1.7.

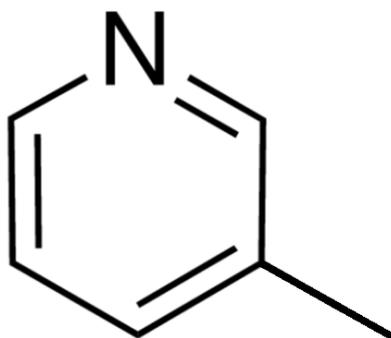


FIGURA 1.7 – Fórmula estrutural da 3-metilpiridina.

Algumas características físicas desta molécula orgânica estão representadas na tabela 1.1.

TABELA 1.1 – Características físicas da 3-metilpiridina.

Propriedade	Valor
Massa molar	93,127 g/mol
Temperatura de fusão	-18,14°C
Temperatura de ebulição	144,14°C
Densidade	0,9566 g/cm ³
Momento de dipolo	2,4 D

Fonte: HAYNES, 2010.

A 3-metilpiridina foi escolhida para este estudo devido ao seu comportamento curioso no que se refere à solubilidade: este composto é totalmente miscível em água pura, mas, segundo COX (1952), passa a apresentar separação de fase quando a água pesada é utilizada como solvente.

1.3.2 - A água e a água pesada

Além da 3-metilpiridina a água e a água pesada constituem os sistemas estudados neste trabalho.

A água possui grande capacidade de formar ligações de hidrogênio. Essas fortes interações influenciam de forma marcante suas propriedades físicas e químicas e são essenciais para todo o tipo de vida conhecido até o presente momento.

Três isótopos do elemento hidrogênio são conhecidos: o prótio que possui núcleo constituído por apenas um próton, o deutério cujo núcleo é formado por um próton e um nêutron e, por fim, o trítio que possui um próton e dois nêutrons em seu núcleo.

Em geral, dá-se ao deutério o símbolo D nas fórmulas químicas como em D₂O (óxido de deutério) conhecido também como água pesada. Neste trabalho o

prócio será simbolizado como H e chamado de hidrogênio por questões de intuição e simplicidade.

Descoberto em 1932 por UREY *et al.* (1932) o deutério (D) é um isótopo estável, diferentemente do trítio (T) que é radioativo. Estes mesmos autores constataram que a água possui naturalmente 0,015% de D₂O.

Pelo fato do átomo de deutério possuir aproximadamente duas vezes a massa do prótio, as propriedades das substâncias que possuem deutério na sua composição podem diferenciar das que contém o hidrogênio. A tabela 1.2 mostra um comparativo de propriedades físicas e termodinâmicas de ambos os líquidos.

TABELA 1.2 – Propriedades físico-químicas da água e da água pesada.

Propriedade	H ₂ O	D ₂ O	Referências
Massa molar	18,015268 g mol ⁻¹	20,027508 g mol ⁻¹	IAPWS (2001)
Ponto de ebulição a 1 atm	100,00°C	101,42°C	LIDE (1999)
Ponto de fusão a 1 atm	0,00°C	3,82°C	LIDE (1999)
Densidade	997,05 kg m ⁻³	1104,36 kg m ⁻³	FRANKS (2000)/ NAKAMURA <i>et al.</i> (1995)
Condutividade térmica a 25°C	0,610 W m ⁻¹ K ⁻¹	0,595 W m ⁻¹ K ⁻¹	IAPWS (2011) e IAPWS (2007)
Coefficiente de difusão a 25°C	0,2272 Å ² ps ⁻¹	0,2109 Å ² ps ⁻¹	EISEMBERG e KAUZMANN (2005)
Constante dielétrica a 25°C	78,4	78,06	MURRELL e JENKINS (1994)/ GREENWOOD e EARNSHAW, (1984)
Entalpia de formação a 25°C	-285,85 kJ mol ⁻¹	-294,6 kJ mol ⁻¹	GREENWOOD e EARNSHAW (1984)
Potencial químico do líquido a 25°C	-237,18 kJ mol ⁻¹	-243,44 kJ mol ⁻¹	JOB (2006)/ WAGMAN (1982)
Capacidade calorífica Cp a 25°C/1 atm	75,338 J K ⁻¹ mol ⁻¹	84,67 J K ⁻¹ mol ⁻¹	WAGNER <i>et al.</i> (2000) /NAKAMURA <i>et al.</i> (1995)
Capacidade calorífica Cv a 25°C/1 atm	74,539 J K ⁻¹ mol ⁻¹	84,42 J K ⁻¹ mol ⁻¹	NIST (1979)/ NAKAMURA <i>et al.</i> (1995)

Fonte: CHAPLIN, 2012.

BARBOUR e TRACE (1936) estudaram a toxicidade do consumo de água pesada para animais de diversas espécies e constataram que importantes funções metabólicas são alteradas quando consumida regularmente, podendo causar inclusive a morte de mamíferos como ratos.

Vários trabalhos indicam que a substituição isotópica em um composto pode trazer diferenças de solubilidade e/ou diferenças nas velocidades de reação. COX (1952) realizou um estudo experimental com moléculas derivadas de piridina em óxido de deutério e comparou seus resultados com aqueles obtidos por TIMMERMANS e POPPE (1935). Os trabalhos indicam uma diferença de solubilidade de vários compostos, entre eles a da 3-metilpiridina em misturas de água e água pesada. Timmermans e Poppe retratam a 3-metilpiridina como sendo completamente miscível em água em todas as temperaturas, mas os experimentos de Cox mostram que em misturas contendo o solvente composto por cerca de uma fração molar de 0,2 de água e 0,8 de água pesada há separação de fases.

Desta forma fica claro que a deuteração causa um efeito isotópico que pode resultar em diferenças significativas na solubilidade de compostos.

1.4 - Abordagens teórico-computacionais

Duas abordagens mais comuns podem ser utilizadas para elucidar o problema em estudo. São elas: a química quântica e as abordagens embasadas na termodinâmica estatística. Ambas serão discutidas brevemente a seguir.

1.4.1 - Modelo baseado na mecânica quântica

Desconsiderando os efeitos relativísticos e os acoplamentos spin-órbita podemos escrever o operador Hamiltoniano como uma soma de operadores da seguinte forma:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (1.1)$$

Cada uma das parcelas da equação 1.1 está explicitada a seguir:

- Operador de energia cinética nuclear

$$\hat{T}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_A \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 \quad (1.2)$$

- Operador de energia cinética eletrônica

$$\hat{T}_e = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 \quad (1.3)$$

- Operador de energia potencial de repulsão núcleo-núcleo

$$\hat{V}_{NN} = \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B e'^2}{r_{AB}} \quad (1.4)$$

- Operador de energia potencial de atração núcleo-elétron

$$\hat{V}_{Ne} = -\sum_A \sum_i \frac{Z_A e'^2}{r_{Ai}} \quad (1.5)$$

- Operador de energia potencial de repulsão elétron-elétron

$$\hat{V}_{ee} = \sum_j \sum_{i>j} \frac{e'^2}{r_{ij}} \quad (1.6)$$

Onde os índices A e B se referem aos núcleos e i e j são referentes aos elétrons. A letra r representa a distância entre as partículas indicadas em seu índice. O número atômico é indicado por Z, e as massas nuclear e eletrônica por M e m_e respectivamente. Para simplificar as constantes da lei de Coulomb foi escrito $e' = e/(4\pi\epsilon_0)^{1/2}$ em que e é a carga do próton e ϵ_0 é a permissividade do vácuo.

A resolução da equação de Schrödinger contendo o Hamiltoniano descrito pela equação 1.1 é complicada e não possui solução analítica para sistemas polieletrônicos e/ou polinucleares. Desta forma, para uma resolução aproximada, recorre-se ao cálculo numérico. Esse tipo de cálculo pode ser bastante dispendioso e por isso são utilizados artifícios para a simplificação dessas

operações. Uma das formas mais utilizadas para simplificar essa resolução é a aproximação de Born-Oppenheimer. Os elétrons, que são muito mais leves que os núcleos, se movem a uma velocidade muito maior que estes. Assim, a aproximação de Born-Oppenheimer considera os núcleos fixos em uma dada posição enquanto os elétrons se movimentam. Deste modo, para essa aproximação, são omitidos os termos de energia cinética nuclear de forma a obter a equação de Schrödinger para o movimento eletrônico (LEVINE, 2008b).

Ao compararmos os operadores Hamiltonianos da água com o da água pesada percebemos que suas diferenças estão apenas nos termos que envolvem a massa dos núcleos, ou seja, nos termos de energia cinética nuclear. Desta forma, ao utilizarmos a aproximação de Born-Oppenheimer esses termos de energia cinética são desconsiderados e as superfícies de energia potencial obtidas ao se resolver a equação de Schrödinger serão as mesmas para as moléculas de água e de água pesada. Isso ocorre, pois os termos eletrostáticos não sofrem mudanças quando o hidrogênio é substituído por deutério, a densidade eletrônica é a mesma e, conseqüentemente a superfície de energia potencial eletrônica também não se modificará.

Desta forma, ao utilizarmos esse modelo quântico consideramos que os átomos que constituem tanto a H₂O quanto a D₂O vibram numa mesma superfície de potencial. A diferença no modelo dessas moléculas está na frequência vibracional dada pela equação 1.7:

$$\nu = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}, \quad \mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (1.7)$$

Onde h é a constante de Planck e ν a frequência vibracional. A letra k representa a constante elástica e μ é a massa reduzida de um par de partículas.

A frequência vibracional reflete (no modelo do oscilador harmônico) nas energias dos níveis ν da seguinte forma:

$$E_\nu = \left(\nu + \frac{1}{2} \right) h\nu, \quad \nu = 0, 1, 2, \dots \quad (1.8)$$

Por serem inversamente proporcionais às massas reduzidas, as energias dos níveis vibracionais da água pesada serão menores do que as da água. A figura 1.8 mostra como exemplo a energia de ponto zero.

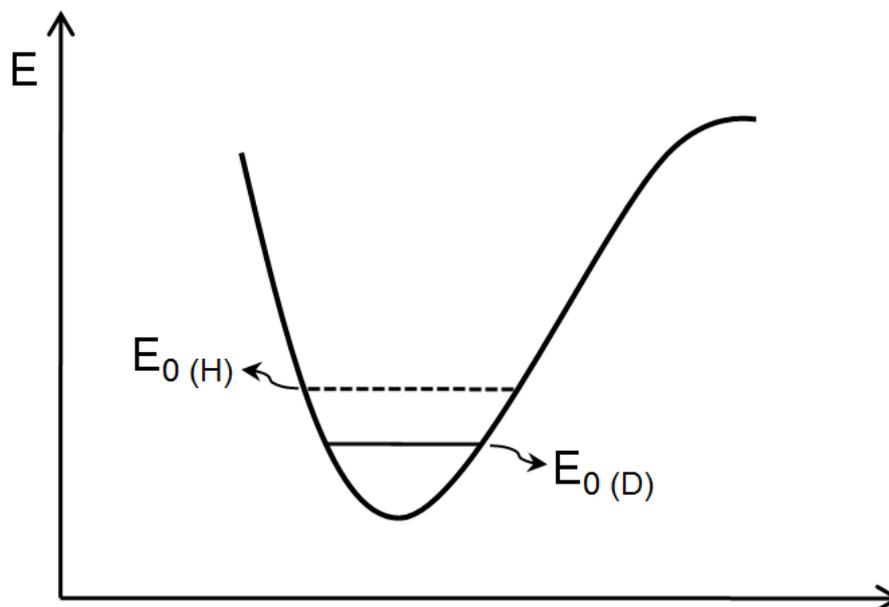


FIGURA 1.8 – Representação esquemática dos níveis energéticos vibracionais de ponto zero de uma ligação com deutério e com hidrogênio.

Além de calcularmos as energias vibracionais das moléculas, podemos também calcular as energias rotacionais. Resolvendo a equação de Schrödinger para um rotor rígido linear obteremos os seguintes valores quantizados de energia rotacional:

$$E_J = \frac{h^2}{8\pi^2 I} J(J+1); J = 0, 1, 2, \dots; I = \mu r^2 \quad (1.9)$$

Em que J é o número quântico rotacional, h é a constante de Planck e I representa o momento de inércia onde r é a distância entre os núcleos e μ é a massa reduzida. É sabido que as moléculas de água e de água pesada não são lineares, mas apresentamos o caso linear por simplicidade.

Desta forma podemos perceber que a massa das partículas também interfere em suas energias rotacionais. Ou seja, quanto maior for a massa reduzida da partícula menor será sua energia em um determinado nível.

Sendo assim, a mecânica quântica na aproximação de Born-Oppenheimer, exceto pelos deslocamentos nos níveis energéticos, considera a molécula de água igual à molécula de água pesada, ou seja, com a mesma superfície de energia potencial eletrônica.

Apesar do modelo se simplificar bastante com a aproximação de Born-Oppenheimer, o cálculo quântico é, ainda, computacionalmente dispendioso. Sendo assim utilizaremos essa mesma aproximação descrita nesta seção, ou seja, a mesma estrutura eletrônica para ambas as substâncias, mas realizando a abordagem da termodinâmica estatística com o modelo clássico.

1.4.2 - Modelo baseado na termodinâmica estatística

Outra abordagem que pode ser utilizada para resolver problemas desta natureza é a termodinâmica estatística.

Através dos valores dos níveis energéticos obtidos pelos Hamiltonianos descritos na seção anterior, esta ferramenta permite extrair informações termodinâmicas dos sistemas em uma dada temperatura, a partir do conhecimento da função de partição.

Podemos definir a função de partição como a distribuição de energia dos diferentes microestados que constituem o sistema em uma dada temperatura T . Matematicamente a função de partição pode ser expressa, por exemplo, no *ensemble* canônico:

$$Q(N,V,T) = \sum_j g_j \exp\left(-\frac{E_j}{k_B T}\right) \quad (1.10)$$

Onde g indica a degenerescência de um determinado nível, k_B é a constante de Boltzmann e E_j é a energia de um microestado do sistema.

Pelo sistema ser constituído por vários corpos e devido às interações entre eles, não podemos resolver a equação 1.10. Desta forma podemos lançar mão da dinâmica molecular (que utiliza a abordagem da termodinâmica estatística) para trabalharmos o problema. Essa metodologia será discutida na seção 2.

Apesar de não podermos resolver a equação 1.10 exatamente, é possível analisar qualitativamente o efeito das massas atômicas a partir de um modelo de gás ideal. Segundo este modelo a energia total do sistema (E_{tot}) é dada pela soma das energias das moléculas:

$$E_{\text{tot}} = e_1 + e_2 + e_3 + \dots + e_N \quad (1.11)$$

Cada molécula pode possuir diferentes tipos de energia, entre elas, translacional, rotacional, vibracional e eletrônica:

$$e_{\text{tot}} = e_{\text{trans}} + e_{\text{rot}} + e_{\text{vib}} + e_{\text{el}} \quad (1.12)$$

Como visto na equação 1.10 a função de partição está relacionada com a energia através de uma função exponencial. Isso indica que a função de partição total deverá ser descrita através da multiplicação das diferentes funções de partição e não por meio da soma, como é feito com as energias. Desta forma, a função de partição molecular é dada por:

$$q_{\text{tot}} = q_{\text{trans}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}} q_{\text{el}} \quad (1.13)$$

Em que cada um dos termos (para gases poliatômicos) está explicitado abaixo:

- Função de partição translacional:

$$q_t = V \frac{[2\pi(\sum_i m_i)k_B T]^{3/2}}{h^3} \quad (1.14)$$

Onde V é o volume que contém a molécula, m indica a massa dos átomos que constituem a molécula, k_B é constante de Boltzmann, T é a temperatura que se encontra o gás e h é a constante de Planck.

- Função de partição rotacional para moléculas não lineares:

$$q_r = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 I_A k_B T}{h^2} \right)^{1/2} \left(\frac{8\pi^2 I_B k_B T}{h^2} \right)^{1/2} \left(\frac{8\pi^2 I_C k_B T}{h^2} \right)^{1/2} \quad (1.15)$$

Onde σ é o número de simetria e I_A , I_B e I_C são os momentos principais de inércia da molécula ($I=mr^2$, sendo r a distância da partícula de massa m ao eixo de inércia considerado).

- Função de partição vibracional para moléculas não lineares:

$$q_v = \prod_{i=1}^{3N-6} \frac{\exp\left(-\frac{\Theta_i}{2T}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{\Theta_i}{T}\right)} \quad (1.16)$$

Em que Θ_i é a temperatura característica de vibração e é dada por: $\Theta_i = hv_i/k_B$ onde v_i é a frequência vibracional. A expressão $3N-6$ indica os graus de liberdade da molécula em estudo sendo N o número de átomos que a constitui.

- Função de partição eletrônica:

$$q_{el} = \sum g_j \exp(-\varepsilon_j/k_B T) \quad (1.17)$$

Em que g_j é a degenerescência e ε_j são os níveis eletrônicos de energia (HILL, 1987).

No presente estudo podem ser desconsideradas as transições eletrônicas devido à sua alta energia em relação a $k_B T$.

Dessa forma, tendo o número de partículas constituintes do sistema (N) pode-se calcular a função de partição do sistema através da seguinte equação:

$$Q(N, V, T) = \frac{[q(V, T)]^N}{N!} \quad (1.18)$$

Uma grande vantagem desta abordagem é a possibilidade de prever as propriedades do sistema em diferentes temperaturas.

Este modelo baseado na termodinâmica estatística diferencia a água da água pesada através da massa (contida na função de partição translacional), dos momentos de inércia (contidos na função de partição rotacional) e da temperatura

característica de vibração (contida na função de partição vibracional), em concordância com o que foi descrito na seção anterior.

Desta forma é esperado que haja algum efeito isotópico ao substituímos o isótopo ^1H por ^2H nas moléculas de água, mesmo estando em uma mesma superfície de potencial. Para avaliarmos se esse efeito é significativo podemos fazer uso de simulações de dinâmica molecular.

Consideramos que o sistema é ergódico, ou seja, as propriedades médias obtidas para o *ensemble* são consideradas iguais às médias no tempo de uma medida experimental. Além disso, assumimos que uma amostra configuracional de uma simulação computacional relativamente longa é representativa do *ensemble*, de modo que a média da simulação seja igual à média de ensemble e, portanto igual à média temporal.

1.5 - Objetivos

O objetivo deste trabalho é o estudo, através de simulações computacionais, de sistemas modelo contendo moléculas de 3-metilpiridina interagindo com água e água pesada em diferentes composições e temperaturas.

Esta investigação visa verificar possíveis efeitos isotópicos e a sua significância na solubilidade da 3-metilpiridina, bem como efeitos de temperatura e/ou composição nos sistemas simulados.

Capítulo 2 – Metodologia

Neste capítulo estão expostos alguns fundamentos teóricos sobre a metodologia utilizada que formam a base para o entendimento dos resultados que serão discutidos no capítulo 4.

2.1 - Dinâmica molecular

A modelagem computacional é bastante abrangente e atinge várias áreas de atuação além da química, como ciências biológicas, economia e engenharias. Esta técnica consiste na aplicação de um modelo matemático para o estudo de um sistema. Na química as técnicas mais familiares de simulação são a Dinâmica Molecular (método determinístico) e o método de Monte Carlo (método estocástico). Estes métodos estão sendo cada vez mais utilizados para prever e explicar resultados obtidos experimentalmente.

O método da Dinâmica molecular foi introduzido por ALDER e WAINRIGHT na década de 50. Em 1969 RAHMAN foi um dos primeiros cientistas a obter sucesso em uma simulação de dinâmica molecular com modelo realista, quando, através de seus cálculos computacionais, estudou as propriedades do argônio líquido ao aplicar o potencial de Lennard-Jones.

A dinâmica molecular é um método de simulação computacional que utiliza o movimento de moléculas individuais para modelar sistemas em estado sólido, líquido ou gasoso. A chave deste modelo é a ideia clássica de movimento que descreve como as posições e velocidades dos corpos mudam no tempo. (HAILE, 1997). Ao realizar uma simulação de dinâmica molecular, esse conjunto de informações em determinado tempo é obtido formando uma trajetória. Tal trajetória é gerada através da integração das equações clássicas de movimento de Newton, Lagrange ou Hamilton. Essas integrações são realizadas numericamente por meio de algoritmos bem conhecidos, conforme descrito no fluxograma contido na figura 2.1.

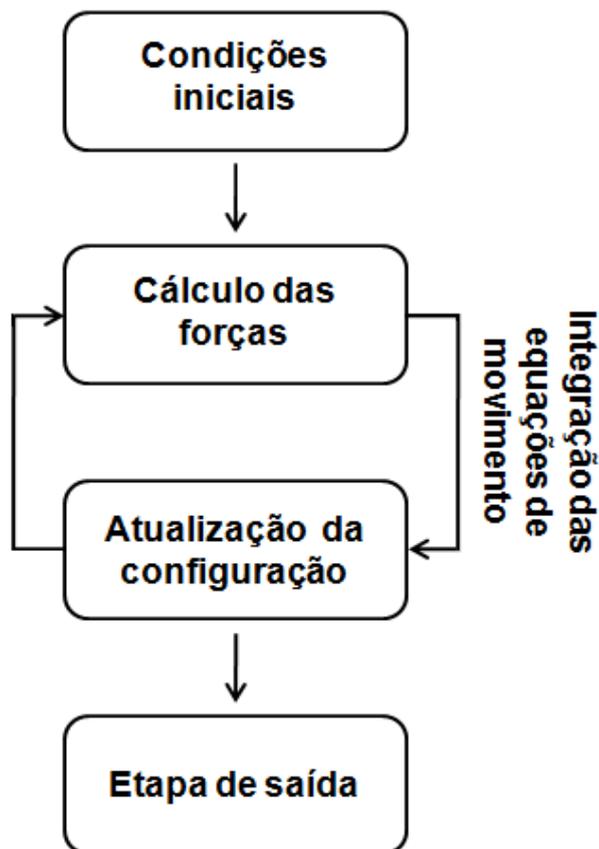


FIGURA 2.1 – Fluxograma de um algoritmo genérico de Dinâmica Molecular.

As subseções seguintes detalharão cada passo do algoritmo apresentado no fluxograma anterior.

2.1.1 - Condições iniciais

Neste primeiro passo são inseridas todas as condições que descrevem inicialmente o sistema e a simulação de forma geral: as posições (ou coordenadas) de cada uma das partículas, suas velocidades, a temperatura e pressão do sistema, o número de passos de integração, os parâmetros do campo de força, etc.

2.1.2 - Cálculo das forças

Todas as partículas do sistema estão sujeitas a interações promovidas por diferentes potenciais: potencial harmônico de estiramento (V_E), potencial angular

(V_θ) e potencial de diedro (V_ϕ) e/ou por interações de partículas não-ligadas: potencial de Lennard-Jones (V_{LJ}) e potencial de Coulomb (V_C). As interações entre as partículas não ligadas estão presentes tanto para os sítios em uma mesma molécula quanto para aqueles que se encontram em moléculas diferentes como mostra a figura 2.2.

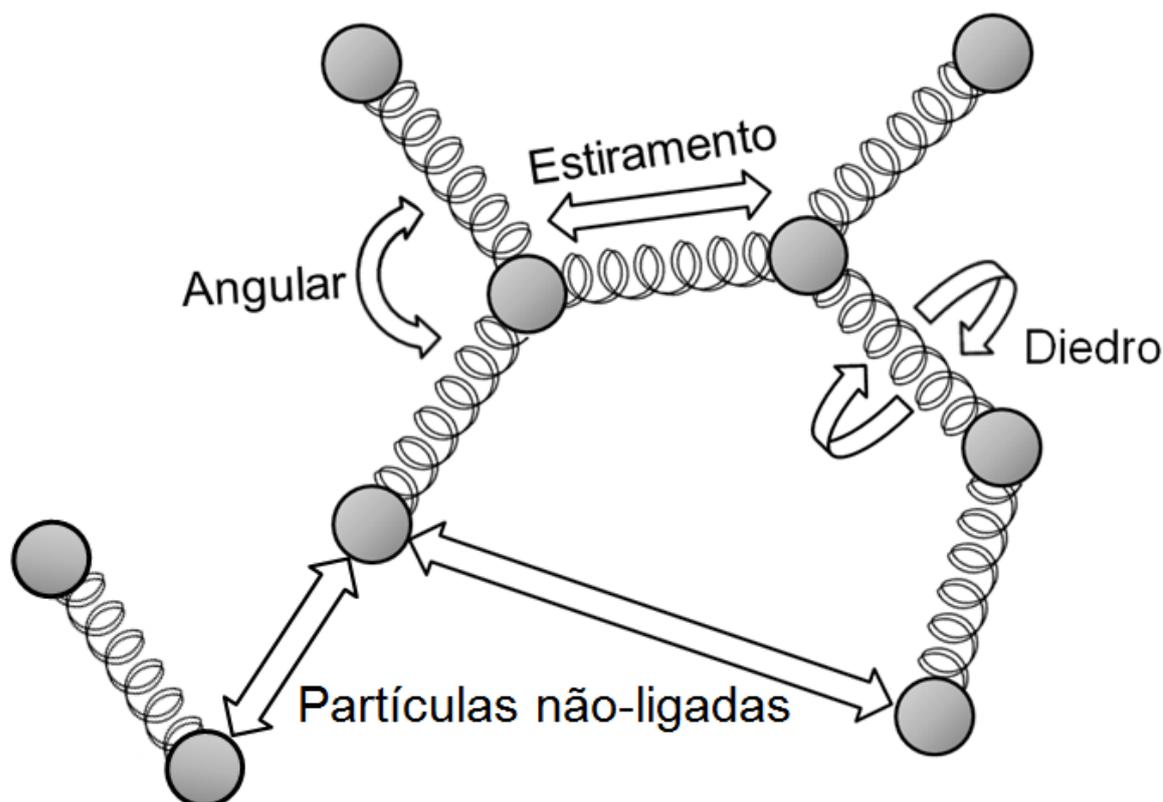


FIGURA 2.2 – Ilustração dos diferentes tipos de potenciais que podem atuar nas partículas.

A soma de todas essas interações forma o campo de força ou superfície de potencial, que nada mais é do que uma função de potencial total (V_T) que depende da posição (r) de cada uma das n partículas que constituem o sistema (r_1, r_2, \dots, r_n):

$$V_T(r_1, r_2, \dots, r_n) = \sum V_E + \sum V_\theta + \sum V_\phi + \sum V_{LJ} + \sum V_C \quad (2.1)$$

Cada um desses potenciais será detalhado nas subseções seguintes.

Para sistemas conservativos, através da superfície de potencial pode-se calcular a força que atua em cada átomo por meio da seguinte equação conhecida da física clássica:

$$F_i = - \frac{\partial V_T(r_1, r_2, \dots, r_n)}{\partial r_i} \quad (2.2)$$

Em que F_i é a força que atua sobre a partícula i .

Tendo força atuante podemos encontrar, também, a aceleração (a) de cada uma das partículas. Para tal, utilizamos a segunda Lei de Newton:

$$F_i = m_i a_i \Rightarrow a_i = \frac{F_i}{m_i} \quad (2.3)$$

Em que, da mecânica clássica:

$$a_i = \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} \quad (2.4)$$

Onde m_i é a massa do átomo i e t é o tempo.

Desta forma, nosso problema se resume à resolução de uma equação diferencial ordinária de segunda ordem. Ao resolvê-la (que pode ser feito integrando-a por duas vezes) obteremos a nova posição da partícula passado o tempo t . Tal processo é repetido várias vezes até que tenhamos a posição das partículas no tempo de simulação requerido. Na prática essa equação não pode ser integrada analiticamente e deve ser resolvida de forma numérica utilizando algoritmos conhecidos. Essa forma de integração será abordada na seção 2.1.3.

2.1.2.1 - Potencial Harmônico de estiramento

Podemos representar classicamente a ligação química por uma mola que une dois átomos. Essa mola pode ser linearmente esticada ou comprimida de acordo com a figura 2.3.

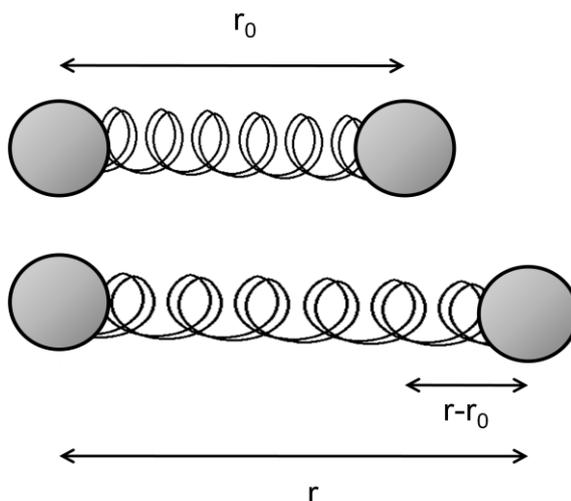


FIGURA 2.3 – Representação do potencial de estiramento.

Desta forma é bastante intuitivo representar o potencial harmônico linear utilizando a lei de Hooke:

$$V_E = \frac{1}{2} k_E (r - r_0)^2 \quad (2.5)$$

Em que k_E representa a constante de força de estiramento, r é a distância em que um átomo está em relação ao outro e r_0 é a posição de equilíbrio.

2.1.2.2 - Potencial Harmônico Angular

O potencial harmônico angular representa a abertura ou fechamento de um ângulo θ formado pelos átomos **a**, **b** e **c** como mostra a figura 2.4.

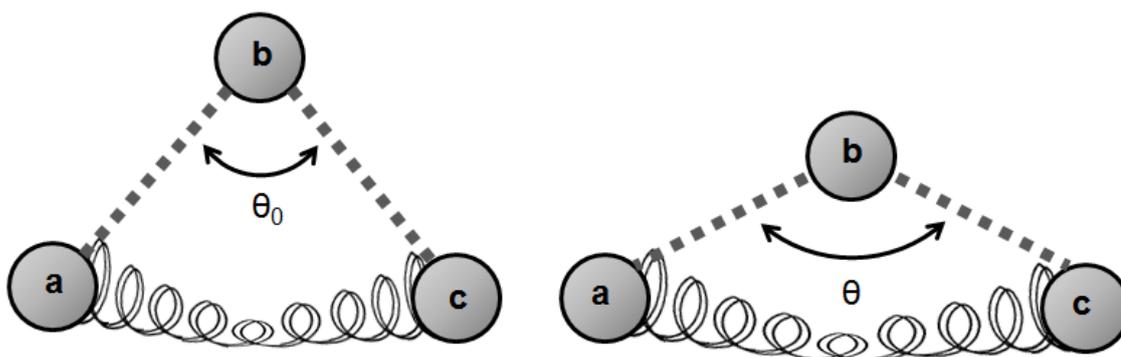


FIGURA 2.4 – Representação do potencial angular.

Para representá-lo matematicamente podemos utilizar a mesma ideia do potencial harmônico linear, de onde vem a seguinte expressão:

$$V_{\theta} = \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (2.6)$$

Onde k_{θ} é a constante de força e θ_0 é o ângulo de equilíbrio entre os átomos **a**, **b** e **c**.

2.1.2.3 - Potencial de Diedro

O potencial de diedro descreve a torção de uma ligação. Os ângulos de diedro são definidos de acordo com a convenção da IUPAC/IUB, onde φ é o ângulo entre os planos formados pelos átomos **abc** e **bcd** (vide figura 2.5) de forma que o zero corresponde à configuração cis, em que **a** e **d** estão do mesmo lado (LINDAHL *et al.*, 2011).

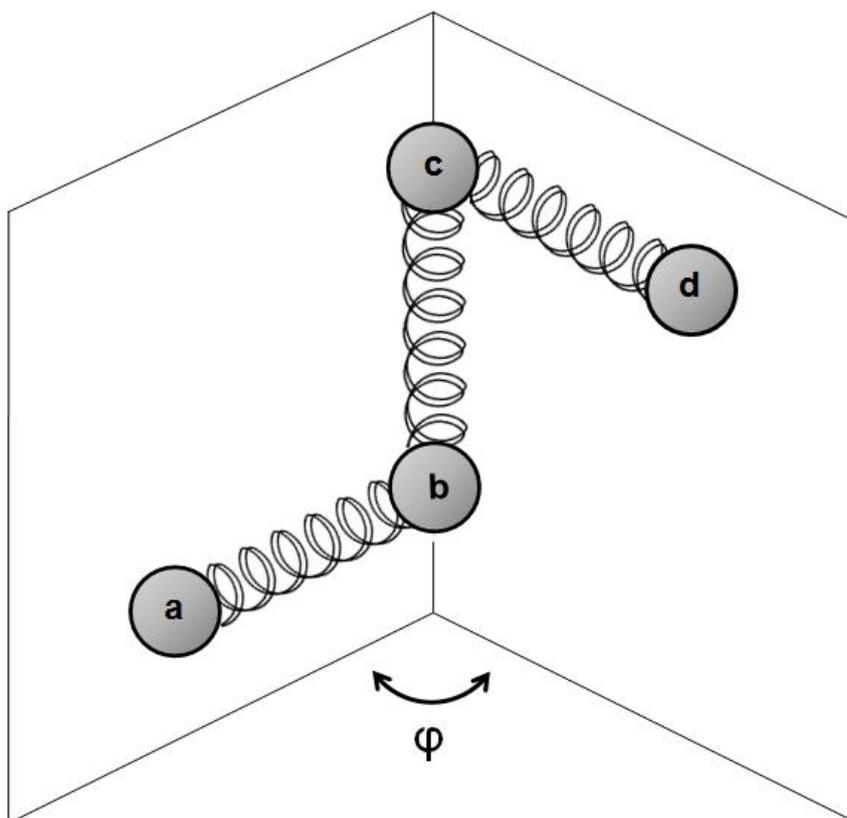


FIGURA 2.5 – Representação do potencial de diedro.

Existem dois tipos de potencial de diedro: o impróprio e o próprio. O potencial de diedro impróprio é um potencial harmônico como os citados anteriormente. A função deste potencial é manter a geometria de certos grupos planares rígidas (como anéis aromáticos) ou impedir que grupos girem.

Já o potencial de diedro próprio possibilita a rotação dos grupos e pode ser descrito por uma série de Fourier truncada no terceiro termo, como mostra a expressão abaixo:

$$\sum_{\text{Diedro}} \left[V_0 + \sum_{n=1}^3 V_n \cos(n\varphi + \psi) \right]$$

Onde n é o número de mínimos para a torção de uma determinada ligação química, φ é o ângulo diedral indicado na figura 2.5 e ψ é a defasagem do ângulo diedral.

2.1.2.4 - Potencial de Lennard-Jones

O potencial de Lennard-Jones representa as interações de van der Waals entre os átomos (ou moléculas) **a** e **b** não ligados e possui a seguinte forma:

$$V_{LJ} = 4\epsilon_{ab} \left[\left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] \quad (2.7)$$

Onde r_{ab} representa a distância entre os átomos **a** e **b** e os parâmetros ϵ_{ab} e σ_{ab} variam dependendo do átomo/molécula envolvido(a) na interação. O primeiro deles é referente à profundidade do poço de potencial (ou mínimo da curva) e o segundo indica o valor de r_{ab} quando V_{LJ} é nulo. A figura 2.6 mostra o potencial de Lennard-Jones e seus parâmetros.

Quando a distância r_{ab} é pequena, há uma sobreposição de densidades eletrônicas originando uma interação repulsiva (representada pela primeira parcela da equação 2.7). Já para distâncias um pouco maiores, prevalece a atração originada por interações de dipolo induzido.

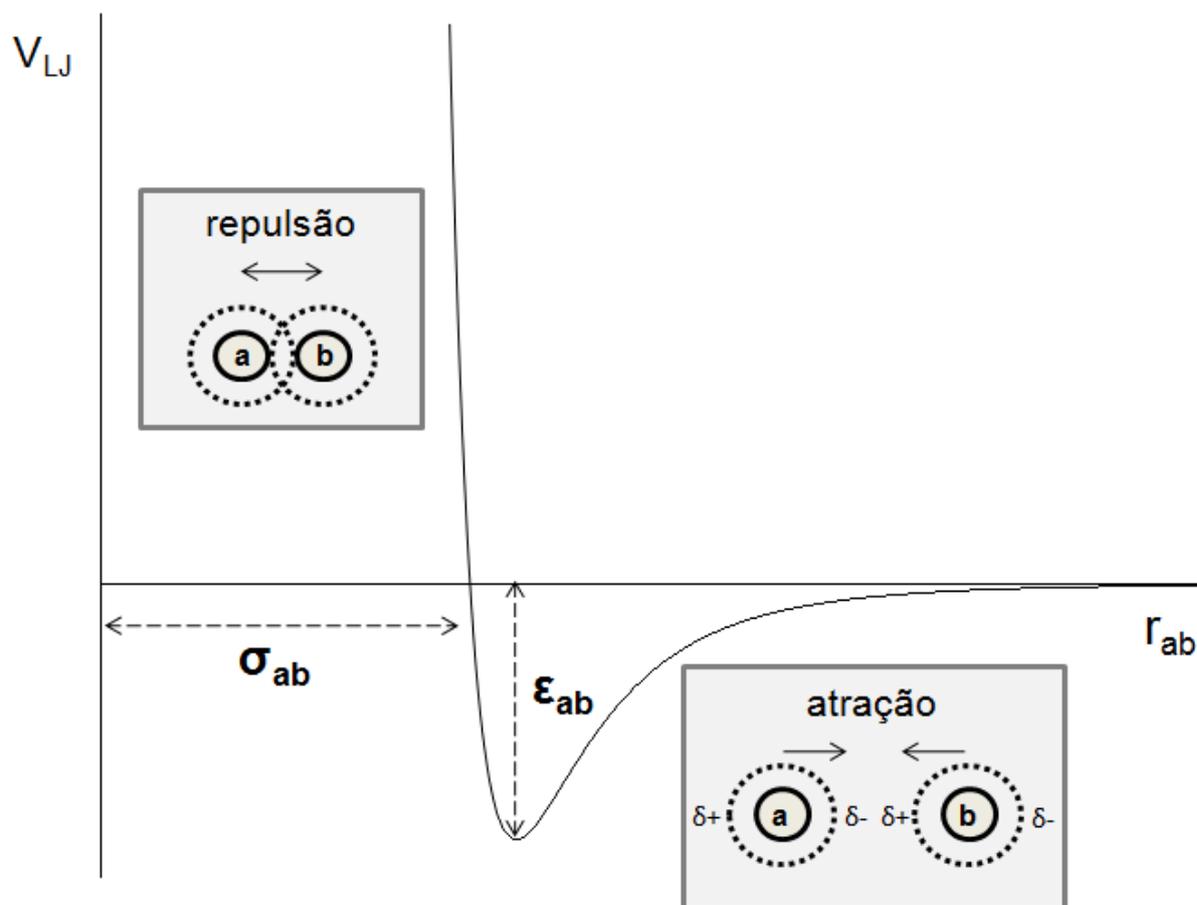


FIGURA 2.6 – Representação do potencial de Lennard-Jones.

2.1.2.5 - Potencial de Coulomb

O potencial de Coulomb descreve as interações eletrostáticas entre um par de partículas **ab** separadas por uma distância r_{ab} , carregadas com cargas pontuais q_a e q_b respectivamente. A equação que representa este potencial é dada por:

$$V_C = \frac{q_a q_b}{4 \pi \epsilon_0 r_{ab}} \quad (2.8)$$

Onde ϵ_0 é a constante de permissividade do vácuo.

2.1.3 - Integração das equações de movimento

Como mostrado na seção 2.1.2, devemos resolver as equações de Newton para encontrarmos as coordenadas das novas posições transcorrido um pequeno intervalo de tempo δt . É sabido da física que, por descrever um problema de N corpos, a equação 2.4 não possui solução analítica. Sendo assim, devemos utilizar um algoritmo para termos uma aproximação numérica da solução requerida.

Atualmente são conhecidos diversos algoritmos para resolução de problemas de dinâmica molecular. Entre os mais usados estão: o algoritmo de VERLET (1967) e o de *leap-frog* que serão apresentados nas próximas subseções.

2.1.3.1 - Algoritmo de Verlet

Como as partículas estão em movimento, escrevemos suas posições r em função de um determinado tempo t : $r(t)$. Para encontrarmos as coordenadas das novas posições transcorrido um pequeno intervalo de tempo δt , podemos escrever a posição da seguinte forma: $r(t+\delta t)$. Analogamente, podemos também escrever a posição anterior ao tempo δt : $r(t-\delta t)$. Ambas as funções posição podem ser expandidas em séries de Taylor:

$$r(t + \delta t) = r + \dot{r} \delta t + \left(\frac{1}{2}\right) \ddot{r} (\delta t)^2 + \left(\frac{1}{6}\right) \dddot{r} (\delta t)^3 + \dots \quad (2.9)$$

$$r(t - \delta t) = r - \dot{r} \delta t + \left(\frac{1}{2}\right) \ddot{r} (\delta t)^2 - \left(\frac{1}{6}\right) \dddot{r} (\delta t)^3 + \dots \quad (2.10)$$

Em que no lado direito da equação r e suas derivadas estão em função do tempo t e \ddot{r} é a aceleração da partícula em determinado tempo t .

Somando as equações 2.9 e 2.10, temos

$$r(t + \delta t) = 2 r(t) + a (\delta t)^2 - r(t - \delta t) + O[(\delta t)^4] \quad (2.11)$$

Onde $O[(\delta t)^4]$ é o erro de quarta ordem em δt referente ao truncamento das séries.

Se substituirmos a aceleração dada pela equação 2.3, teremos a seguinte expressão:

$$r(t + \delta t) = 2 r(t) + \frac{F(t)}{m} (\delta t)^2 - r(t - \delta t) + O[(\delta t)^4] \quad (2.12)$$

Sendo assim, tendo uma posição inicial $r(t)$, e assumindo a força constante no intervalo δt , poderemos encontrar os novos valores das posições de cada partícula decorrido o tempo $t + \delta t$. Esse processo pode ser repetido por diversas vezes até encontrarmos as posições das partículas no intervalo de tempo total requerido.

A equação 2.12 mostra que, a partir deste algoritmo, não é possível calcular diretamente os valores das velocidades, mas, quando requerido, podem ser obtidos através da diferença das posições em $t + \delta t$ e $t - \delta t$ no intervalo de tempo $2\delta t$, como mostra a equação 2.13.

$$v(t) = \frac{r(t + \delta t) - r(t - \delta t)}{2\delta t} \quad (2.13)$$

2.1.3.2 - Algoritmo *leap-frog*

O método de integração utilizado neste trabalho foi o *leap-frog* que é uma variação do algoritmo de Verlet. Esse algoritmo calcula as posições das partículas no tempo t e suas velocidades na metade do intervalo de integração como mostra a figura 2.7.

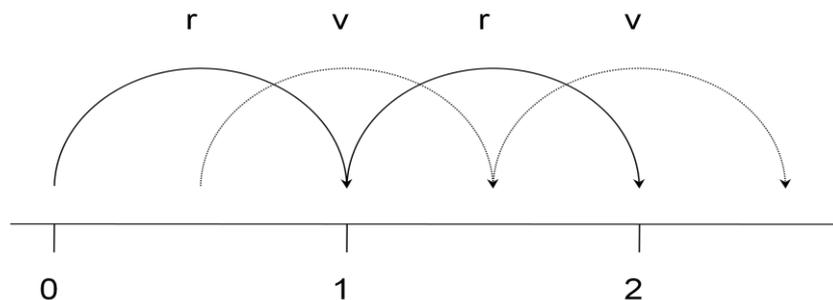


FIGURA 2.7 – Representação esquemática do algoritmo de *leap-frog* das posições e velocidades no tempo.

Realizando-se a mesma expansão em séries proposta para o algoritmo de Verlet, obtém-se a seguinte equação de velocidade:

$$v\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) = v\left(t - \frac{\delta t}{2}\right) + \frac{F(t)}{m} \delta t \quad (2.14)$$

A partir da velocidade, pode ser calculada a posição da partícula fazendo:

$$r(t + \delta t) = r(t) + v\left(t - \frac{\delta t}{2}\right) \delta t \quad (2.15)$$

Como no algoritmo de Verlet, esses passos podem ser repetidos diversas vezes até que sejam encontradas as posições das partículas no tempo requerido. (LINDAHL *et al.* 2008).

As vantagens deste método são: a rapidez na realização dos cálculos e a aparição natural da velocidade no próprio algoritmo, diferente do método de Verlet. Entretanto, como mostra a figura 2.7, a velocidade encontrada estará sempre em defasagem com a posição e conseqüentemente não será possível ter a posição e a velocidade da partícula ao mesmo tempo.

2.1.4 - Atualização da configuração

Nesta etapa é verificado se as condições impostas no input estão satisfeitas. Se não estiverem, é realizado um novo cálculo das forças atuantes sobre cada partícula e outro processo de integração é iniciado com os valores de posição recém obtidos. Por outro lado, caso as condições do input tenham sido satisfeitas, é iniciada uma nova etapa: a etapa de saída, que será tratada no próximo item.

2.1.5 - Etapa de saída

Nesta fase final são escritas as posições e velocidades no tempo de integração requerido. Através dessas informações pode-se calcular a média das propriedades do sistema como energias, temperatura, pressão, etc.

2.1.6 - Aspectos importantes a serem considerados em uma simulação de Dinâmica Molecular

2.1.6.1 - Condições periódicas de contorno

Os experimentos realizados em laboratório visam obter propriedades macroscópicas da matéria. Assim, os sistemas em estudo contam com um grande número de partículas, geralmente da ordem do número de Avogadro (10^{23}). Para reproduzir esses sistemas computacionalmente seria necessário (para a tecnologia atual) um tempo inviável de cálculo. Por outro lado, quando reduzimos o tamanho do sistema produzimos efeitos de superfície. Para lidar com esse problema são usadas condições periódicas de contorno.

Esse método promove a interação das moléculas das superfícies do sistema com as imagens da própria caixa, como mostrado na figura 2.8. Desta forma, as condições periódicas de contorno consistem em replicar o sistema a ser simulado infinitas vezes em todas as direções do espaço.

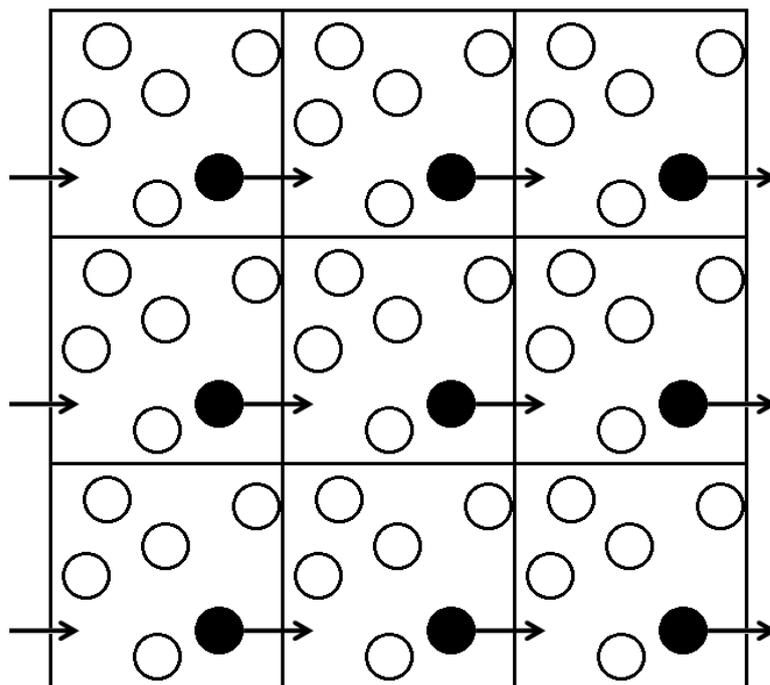


FIGURA 2.8 – Representação das condições periódicas de contorno.

Assim, se uma das partículas se movimentar de forma a sair por um dos lados da caixa, ela imediatamente entra no lado oposto àquele de sua saída com a mesma velocidade que possuía anteriormente.

2.1.6.2 - Raio de corte

A introdução das condições periódicas de contorno pode fazer com que uma partícula interaja com ela mesma através de sua imagem, ou ainda, que ela interaja mais de uma vez com as partículas vizinhas, também por meio de condições periódicas de contorno. Isso não reproduziria bem o comportamento físico real do sistema e geraria artefatos.

A fim de impedir tais interações duplas é utilizado um raio de corte $R \leq L/2$, em que L é o comprimento da aresta da caixa cúbica. Desta forma as interações intermoleculares ocorrem apenas quando a distância entre as partículas é menor do que R , como mostrado na figura 2.9.

Assim, as partículas nunca interagem com mais de uma imagem de seus vizinhos. A esse truncamento das interações dá-se o nome de convenção da

imagem mínima e é aplicado principalmente para interações de curto alcance como o potencial de Lennard-Jones (eq. 2.7), pois decai rapidamente com o aumento da distância entre as partículas e o truncamento causado não seria tão abrupto. Para interações de longo alcance como o potencial Coulômbico (eq. 2.8), também se aplica a convenção de imagem mínima, mas em geral $R \leq L/2$ é muito menor do que o alcance da interação, o que produz mudanças abruptas de energia e de forças, sendo necessário se aplicar correções para suavizar essa descontinuidade. As correções mais comumente utilizadas são a soma de Ewald (EWALD, 1921) e particle-mesh Ewald (PME) (DARDEN *et al.*, 1993). As deduções desses algoritmos fogem do escopo deste trabalho e, portanto não serão tratadas aqui.

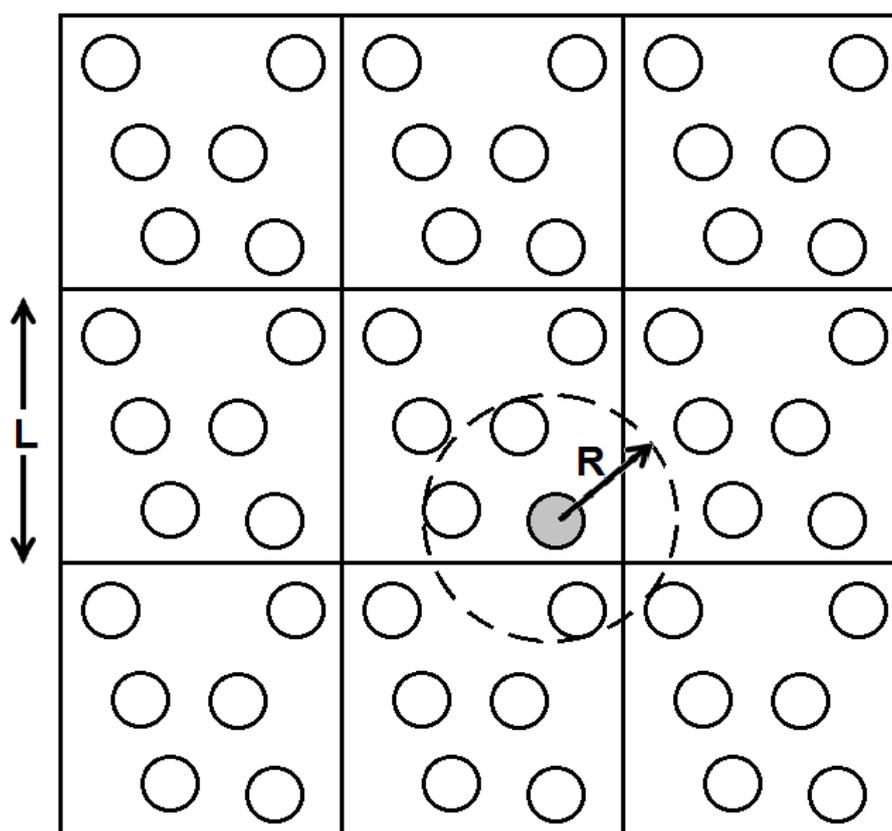


FIGURA 2.9 – Representação do raio de corte e da convenção de imagem mínima.

2.1.6.3 - Ensemble

Um *ensemble* é uma idealização proposta por J. W. Gibbs em 1878 que consiste em um conjunto de várias réplicas de um sistema. Tais réplicas

possuem os mesmos parâmetros termodinâmicos macroscópicos, mas condições iniciais distintas microscópicas, ou seja, as velocidades e posições de todas as suas partículas. Assim, apesar de os sistemas serem idênticos de um ponto de vista termodinâmico, eles não são iguais no nível molecular.

Desta forma, a média de uma variável mecânica no sistema termodinâmico de interesse é igual à média dessa propriedade nos *ensembles*. (HILL, 1987).

Existem vários tipos de *ensemble* entre os mais utilizados para simulações computacionais estão:

- Canônico - são fixas as propriedades termodinâmicas: N, V, T .
- Microcanônico - são fixas as propriedades termodinâmicas: N, V, E .
- Grand canônico - são fixas as propriedades termodinâmicas: μ, V, T .
- Isobárico-isotérmico - são fixas as propriedades termodinâmicas: N, p, T .

Sendo N o número de partículas do sistema, V o volume, T a temperatura, E a energia, μ o potencial químico e p a pressão.

Computacionalmente são utilizados algoritmos para obedecer às condições impostas pelo *ensemble*, por exemplo, para simular banhos térmicos e de pressão podem ser usados os algoritmos de acoplamento fraco de Berendsen (BERENDSEN *et al.*, 1984).

2.1.7 - Análises

2.1.7.1 - Função de distribuição radial

A função de distribuição radial de pares (RDF – sigla em inglês) ou função de correlação de pares, $g(r)$, descreve a distribuição de partículas B ao redor de uma determinada partícula A, que está simbolizada na figura 2.10 pelo círculo central.

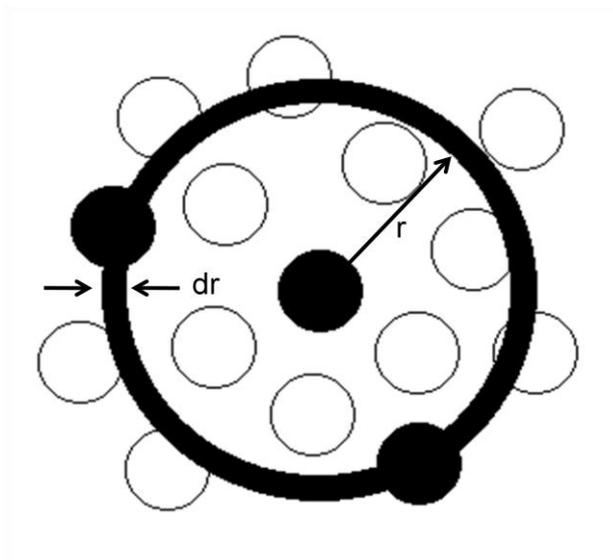


FIGURA 2.10 – Esquematização de partículas numa região para o cálculo da $g(r)$.

As funções de distribuição radial podem ser obtidas não só através de técnicas experimentais de espalhamento (entre elas a difração de nêutrons e a de raios-X), como por meio do cálculo da probabilidade de se encontrar uma partícula B (isto é, seu centro) a uma distância entre r e $r+dr$ a partir do centro da partícula A. Equacionando essa ideia para o espaço tridimensional temos:

$$g_{AB}(r) = \frac{\langle \rho_B(r) \rangle}{\langle \rho_B \rangle} \quad (2.16)$$

Em que $\langle \rho_B(r) \rangle$ é a média da densidade das partículas do tipo B (ou seja, número de partículas B pelo volume da casca esférica) a uma distância r das partículas A, e $\langle \rho_B \rangle$ é a média da densidade das partículas B no sistema (N_B/V). Geralmente o valor do raio máximo ($r_{\text{máx}}$) é estipulado como sendo metade do comprimento da caixa (LINDAHL *et al.*, 2008), devido às condições periódicas de contorno, pois a partir desta distância a mesma partícula seria contada duas vezes, introduzindo artefatos no resultado.

2.2 - Concentração local

As análises de $g(r)$ são importantes para entendermos melhor a estrutura de distribuição dos líquidos no sistema, porém essa análise, em algumas

situações, não é suficientemente sensível para diferenciar as concentrações muito próximas das partículas ao redor de um sítio. Uma maior sensibilidade na comparação da estrutura local das moléculas de água e de água pesada foi obtida analisando ambas conjuntamente através do cálculo da concentração local relativa delas, na forma de uma fração molar de água pesada ao redor dos átomos da molécula orgânica. As análises de concentração local, que serão discutidas no capítulo 4, foram realizadas através do programa *lab made* Concentration (DE MOURA, 2011a).

2.3 - Tempos de ligação

A análise dos tempos de ligação pode ser realizada a partir da integração das funções de correlação das partículas no tempo. O programa *lab made* Residence (DE MOURA, 2011b) calcula a função de correlação de pares no tempo, analisando estatisticamente a distribuição de tempos de correlação.

Capítulo 3 – Simulações computacionais

Dos vários problemas encontrados pelos cientistas, apenas alguns podem ser resolvidos exatamente, sem qualquer aproximação. Para todos os outros, pode-se recorrer ao uso de computadores, os quais auxiliam os pesquisadores a obter uma solução numérica relativamente rápida para as equações estabelecidas pelo modelo em questão.

A simulação computacional atua como uma ponte entre os resultados obtidos experimentalmente e as teorias desenvolvidas para tentar explicar a natureza. Simulações computacionais são muito úteis e de importância fundamental em estudos de sistemas que são de difícil reprodução em laboratório, por exemplo, reações a altíssimas pressões ou temperaturas. Outra grande vantagem desse método que deve ser observada, é a não utilização direta de reagentes, o que implica em uma baixa produção de resíduos químicos e/ou poluentes.

Visando minimizar o tempo de cálculo, para as simulações químicas normalmente são utilizados sistemas contendo relativamente poucos átomos ou moléculas. Porém essa quantidade deve ser representativa de um todo macroscópico, pois, somente assim, os resultados podem ser expandidos para a escala macroscópica sem que as propriedades do sistema se alterem.

Este capítulo visa a caracterização específica dos modelos utilizados para este trabalho e a descrição dos cálculos computacionais realizados, garantindo, assim, que essas condições possam ser reproduzidas por qualquer pessoa que tenha acesso a computadores e programas similares.

3.1 - Características do sistema modelo

Para a realização deste trabalho, foram realizadas simulações de dinâmica molecular em diversos sistemas contendo 3-metilpiridina, água e água pesada em diferentes composições e temperaturas, de modo que as concentrações de água e água pesada fossem sempre as mesmas em cada sistema em todos os instantes das simulações. Desta forma, pode-se fazer um estudo de solvatação preferencial, em que será possível verificar se há competição na solvatação das

moléculas orgânicas. As frações molares da 3-metilpiridina variaram de 0,1 a 0,9 com intervalos de 0,1 entre uma composição e a seguinte, sendo que para cada composição foram estudadas seis temperaturas variando de 280 a 380 K em intervalos de 20 K. Desta forma, foram realizadas, ao todo, 54 simulações.

Para cada simulação foram criadas caixas de simulação cúbicas contendo 500 moléculas, conforme descrito na tabela 3.1, que representa as composições dos sistemas modelo em cada temperatura estudada.

TABELA 3.1 – Composição dos sistemas estudados.

Fração molar de 3-metilpiridina	N° de moléculas de 3-metilpiridina	N° de moléculas de H₂O	N° de moléculas de D₂O
0,1	50	225	225
0,2	100	200	200
0,3	150	175	175
0,4	200	150	150
0,5	250	125	125
0,6	300	100	100
0,7	350	75	75
0,8	400	50	50
0,9	450	25	25

Para a criação das caixas foi utilizado o programa *lab made* RANDOMBOX (DE MOURA e FREITAS, 2004) que, a partir de informações de densidades, quantidades de moléculas, raios de corte e massas molares, distribui aleatoriamente as moléculas especificadas na caixa e escreve todas as informações de topologia molecular, para uso tanto em simulações de dinâmica molecular quanto de Monte Carlo.

3.2 - Condições das simulações

Para iniciar uma simulação de dinâmica molecular é necessário um arquivo de topologia que indica o campo de força e descreve os parâmetros

moleculares (cargas atômicas, distância entre os átomos, ângulos, etc) que serão utilizados no cálculo das forças descrito na seção 2.1.2.

Para descrever tanto as molécula de água quanto as de água pesada foi utilizado o modelo TIP3P descrito por JORGENSEN *et al.* em 1983. A única diferença da parametrização entre a água e a água pesada foi a massa do deutério; uma vez que estamos assumindo como válida a aproximação de Born-Oppenheimer. A figura 3.1 resume a caracterização de alguns parâmetros da água/água pesada. Para esse trabalho, foi empregado o modelo flexível apresentando todos os graus de liberdade internos para ambos os tipos de moléculas de água.

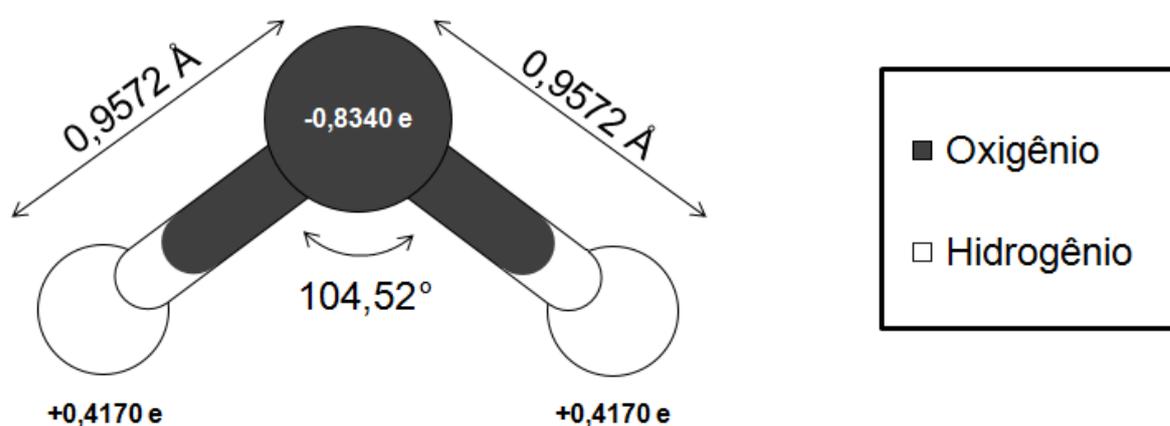


FIGURA 3.1 – Modelo da água TIP3P.

Já para a descrição das moléculas de 3-metilpiridina foi utilizado o campo de força OPLS-AA (JORGENSEN *et al.*,1996). A estrutura desta molécula orgânica e a numeração dos sítios atômicos (que serão citadas nas próximas seções) estão esquematizadas na figura 3.2.

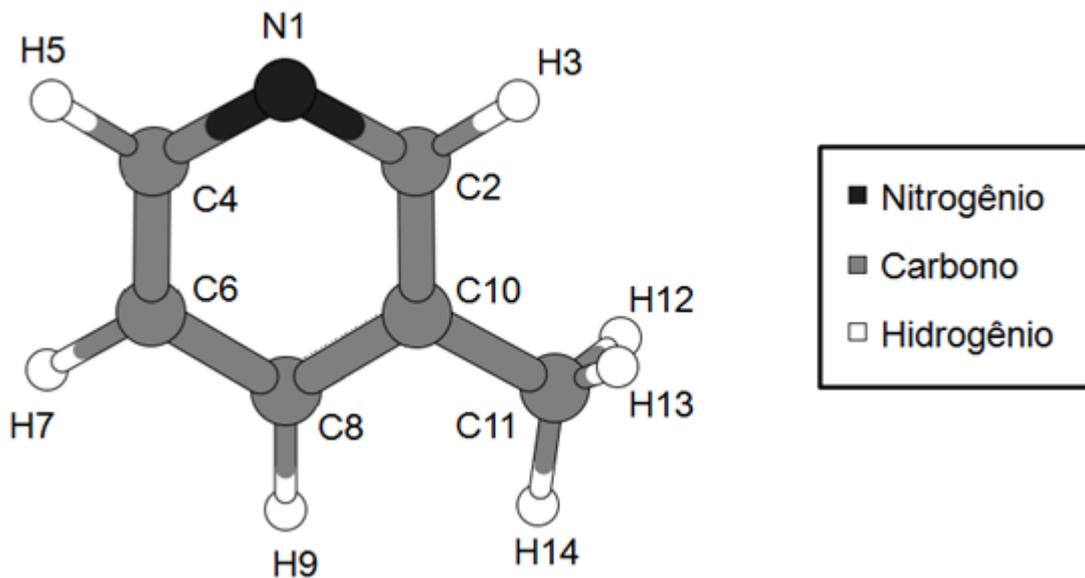


FIGURA 3.2 – Descrição dos sítios atômicos da 3-metilpiridina.

A molécula orgânica foi descrita com as seguintes cargas mostradas na tabela 3.2.

TABELA 3.2 – Carga dos átomos da 3-metilpiridina

Átomo	Carga
N1	-0,603
C2	0,280
H3	0,058
C4	0,344
H5	0,051
C6	-0,372
H7	0,160
C8	-0,007
H9	0,130
C10	0,010
C11	-0,414
C12	0,121
C13	0,121
C14	0,121

Os resultados apresentados no Capítulo 4 foram obtidos utilizando o pacote computacional GROMACS versão 4.0.5 (LINDHAL *et. al.*, 2008). Todas as simulações foram realizadas no *ensemble* NpT. Um resumo com as principais características de simulação encontra-se na tabela 3.2.

TABELA 3.3 – Principais características das simulações

Método empregado: Dinâmica Molecular
Passo de integração: 1,0 fs
Tempo total de cada simulação: 15 ns
Correção de longo alcance: particle-mesh Ewald (PME)
Raio de corte de van der Waals: 1,2 nm
Raio de corte de Coulomb: 1,2 nm
Banho termostático: v-rescale (BUSSI <i>et al.</i> 2007)
Banho barostático: acoplamento fraco de Berendsen (BERENDSEN, 1984)

3.3 - Características computacionais

Todas as simulações foram rodadas em computadores Quad-core com sistema operacional Linux Ubuntu e demoraram cerca de dois meses para rodar.

Capítulo 4 – Resultados e discussão

Este capítulo encontra-se dividido em cinco seções. Na primeira delas serão descritas as estruturas finais dos sistemas simulados; na segunda serão apresentados e discutidos os resultados obtidos através das análises de distribuição radial de pares (RDF); na terceira seção serão discutidas as concentrações locais das moléculas; no quarto tópico serão apresentados os tempos de ligação de hidrogênio/deutério e, por fim, uma quinta e última seção fará uma crítica às simulações realizadas.

Antes do início das discussões, é importante explicitarmos que todas as análises realizadas no presente trabalho foram embasadas em conceitos de termodinâmica de equilíbrio. Desta forma, foi verificado através de gráficos de energia total do sistema (figura 4.1) se o equilíbrio foi atingido.

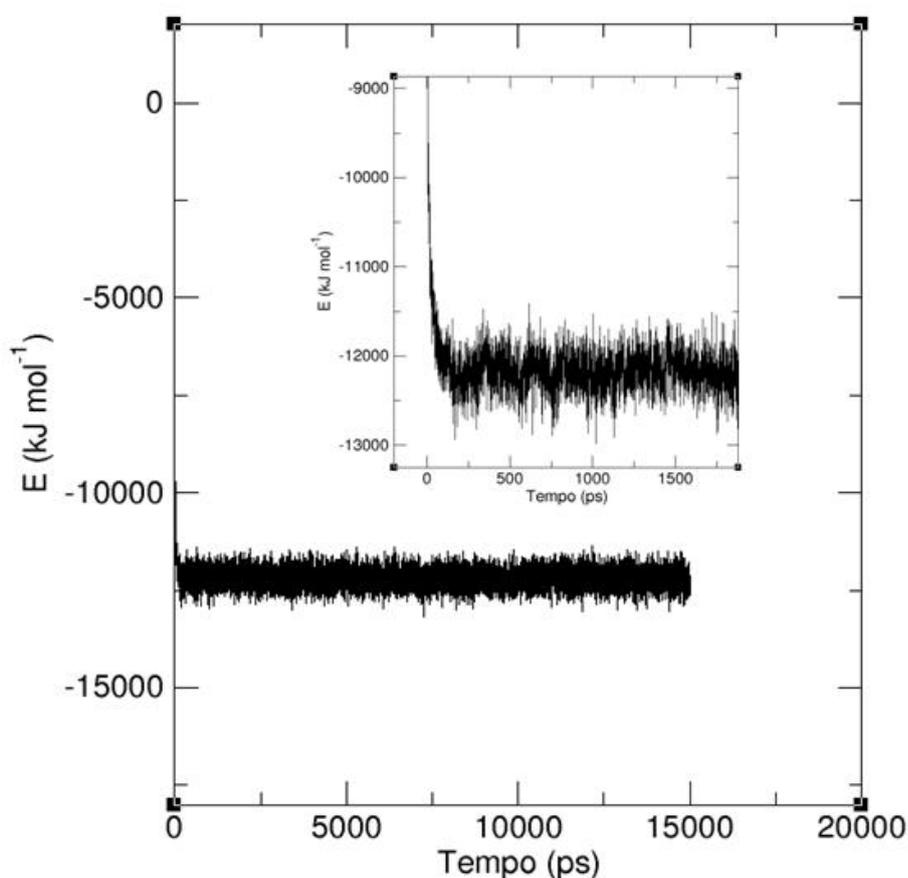


FIGURA 4.1 – Gráfico da energia total do sistema de fração molar igual a 0,1 referente à 3-metilpiridina, a 280 K. Outras composições e temperaturas apresentam comportamento semelhante.

O gráfico da figura 4.1 indica uma grande variação de energia total no sistema no início da simulação, porém há uma relaxação bastante rápida no primeiro nanossegundo de simulação. Assim, para garantir que as análises das próximas subseções fossem realizadas no equilíbrio, os primeiros 5 nanossegundos de simulação foram descartados.

Foi verificado também que os volumes dos sistemas estavam equilibrados.

O comportamento descrito na Figura 4.1 é representativo dos demais sistemas simulados.

4.1 - Estrutura final dos sistemas

Inicialmente as moléculas foram colocadas de forma aleatória em caixas de simulação para cada um dos 54 sistemas estudados como mostra a figura 4.2.

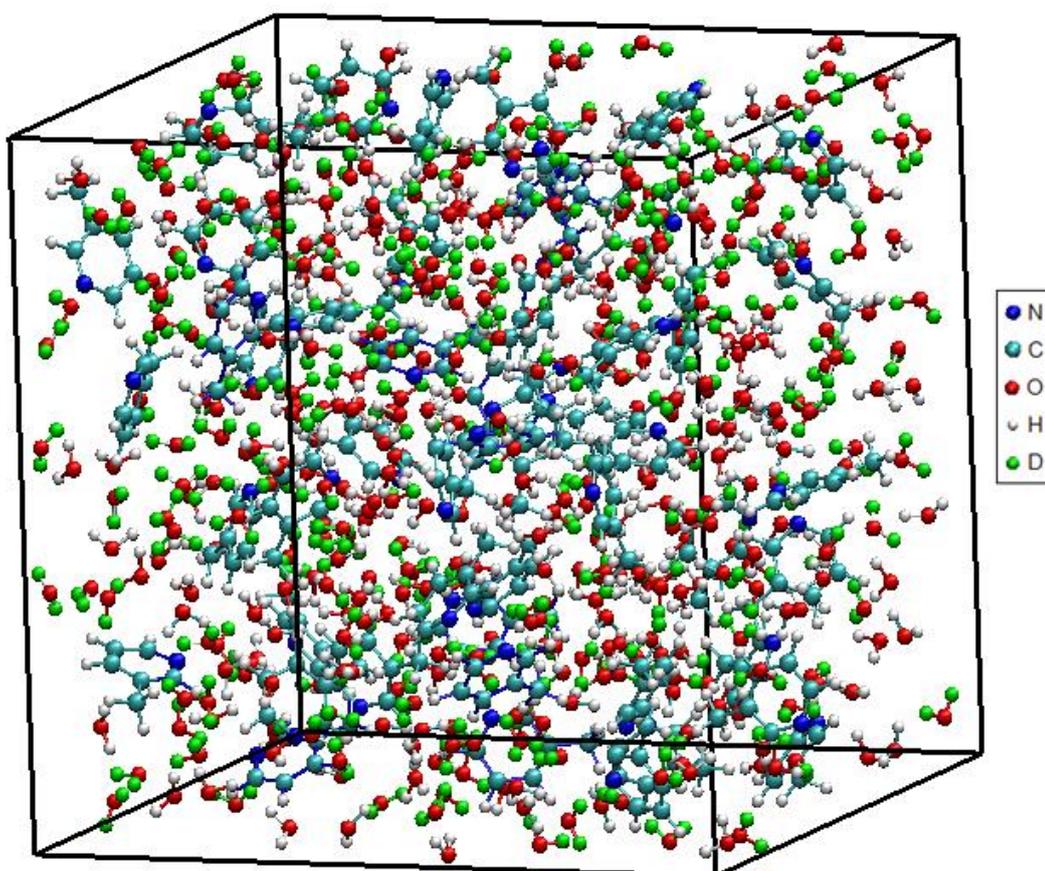


FIGURA 4.2 – Estrutura inicial do sistema de fração molar igual a 0,1 referente à 3-metilpiridina.

Após os 15 ns de simulação foi observado que todos os sistemas apresentaram agregados das moléculas de 3-metilpiridina, como representado na figura 4.3.

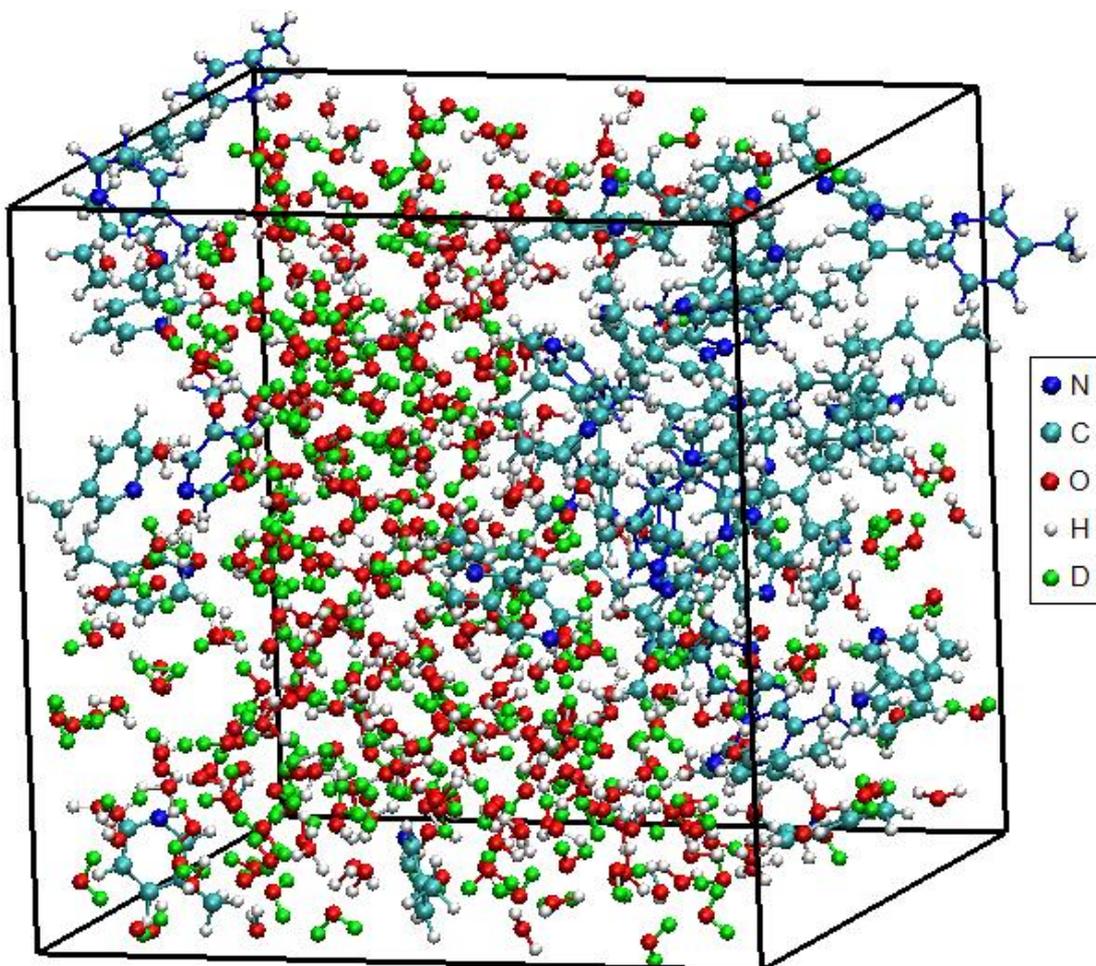


FIGURA 4.3 – Estrutura final do sistema de fração molar igual a 0,1 referente à 3-metilpiridina a 280 K.

A figura 4.3 é um primeiro indício de que o sistema tende à heterogeneidade, mas análises mais profundas, que serão descritas nas próximas seções, devem ser realizadas para que se tenha um melhor entendimento da estruturação dos líquidos na mistura estudada.

4.2 - Distribuição Radial de Pares

Conforme a justificativa apresentada no início deste capítulo, para as análises de distribuição radial de pares dos 15 ns de simulação, os primeiros 5 ns foram descartados de forma a garantir que os sistemas estivessem em equilíbrio.

Todas as simulações feitas nesta pesquisa foram realizadas em caixas contendo tanto água quanto água pesada de forma que ambos os líquidos estivessem dentro de um mesmo volume ao longo de todas as simulações. Esse fato é extremamente importante para as análises de $g(r)$ visto que o cálculo dessas curvas leva em consideração o volume da caixa (implícito na densidade), como descrito no capítulo 2. Desta forma, se fossem realizadas simulações da 3-metilpiridina em água e 3-metilpiridina em água pesada separadamente, teríamos dificuldade em saber se as possíveis diferenças obtidas seriam devidas ao efeito isotópico ou, se seriam provenientes das oscilações dos volumes das caixas de simulação.

Para este trabalho foram calculadas as funções de distribuição radial (RDFs) dos pares **3MPYR-A**, em que **3MPYR** se refere a cada um dos átomos das moléculas de 3-metilpiridina com exceção dos átomos de hidrogênio, e **A** faz referência a um dos sítios de interação da água ou da água pesada, ou seja, os hidrogênios/oxigênios das moléculas de água ou os deutérios/oxigênios das moléculas de água pesada. Sendo assim, foram gerados 28 gráficos de distribuição radial de pares (gráfico de $g(r)$ vs. distância (nm)) para cada sistema em estudo, totalizando 1512 gráficos desta natureza.

A figura 4.4 mostra um gráfico de distribuição radial de pares pela distância em nanômetros para o par N da molécula orgânica e H da molécula de água do sistema com fração molar de 0,9 referente à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K.

O gráfico contido na figura 4.4 é um exemplo típico de distribuição radial de pares em líquidos e descreve um primeiro pico estreito e de grande intensidade e outro mais largo e achatado. Em alguns gráficos, como o da figura 4.4, é ainda possível observar um terceiro pico bem menos definido.

A distribuição da figura 4.4 mostra que a uma distância de 0,19 nanômetros do átomo de nitrogênio da molécula orgânica existem átomos de hidrogênio das moléculas de água. Assim, podemos interpretar o primeiro pico

representado no gráfico como a primeira camada de hidratação do N. O segundo pico faz referência à camada formada pelo segundo hidrogênio da molécula de água juntamente com alguns hidrogênios das moléculas de água da segunda camada de hidratação.

Os gráficos de $g(r)$ mostram, também, o grau de organização das moléculas em torno de um sítio. Picos altos e estreitos indicam uma maior interação e organização das moléculas nas camadas. Assim, pode-se perceber que, para as composição e temperatura simuladas, a primeira camada de hidratação ao redor do nitrogênio é relativamente bem organizada.

O átomo de N é o mais polar da molécula orgânica, o que lhe garante uma carga parcial negativa. Desta maneira, para esse sítio, há uma tendência de formação de ligação de hidrogênio representada pelo primeiro pico do gráfico da figura 4.4.

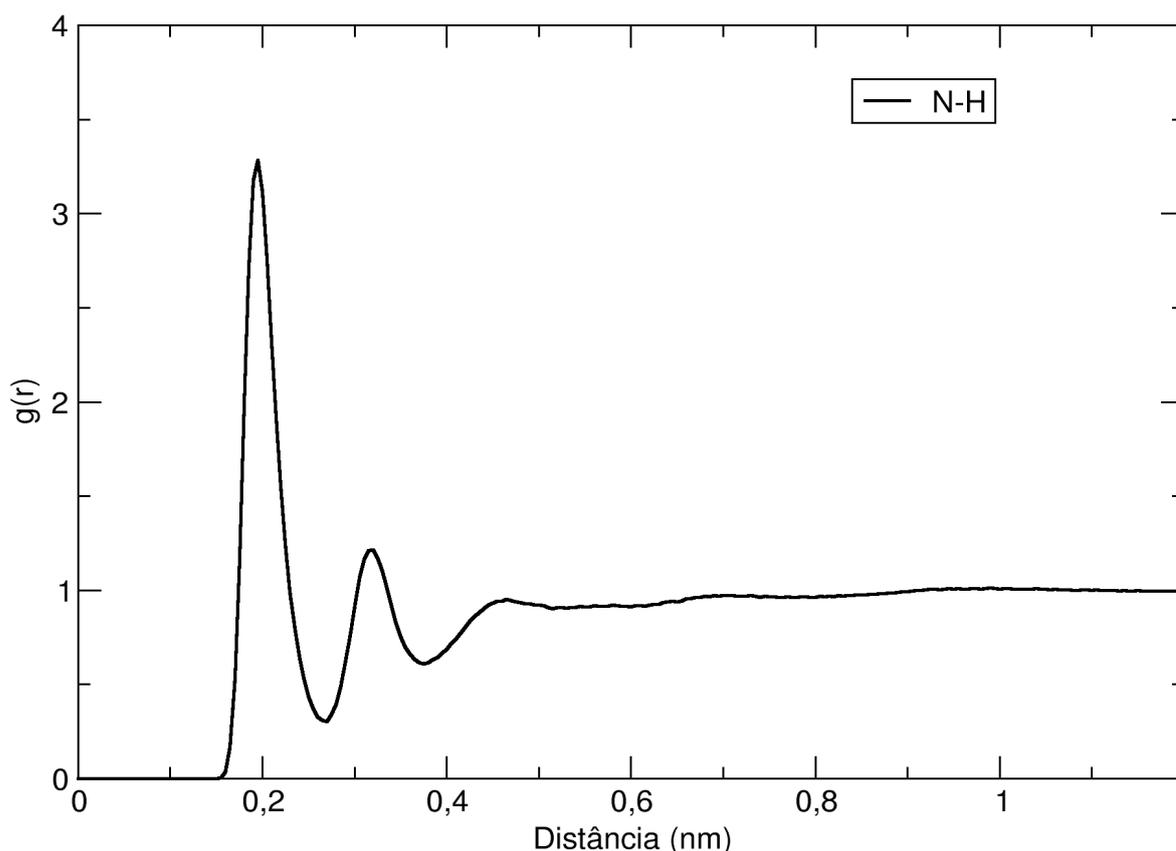


FIGURA 4.4 – Distribuição radial de pares entre os átomos de nitrogênio da 3-metilpiridina e os átomos de hidrogênio da água do sistema com fração molar de 0,9 referente à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K.

Outra observação interessante, ainda referente ao gráfico da figura 4.4, é que a curva de $g(r)$ tende a 1. Isso acontece, pois, a grandes distâncias do sítio de interesse, as interações (tanto atrativas quanto repulsivas) perdem a sua significância e a distribuição se aproxima da de um gás ideal. Este comportamento pode ser corroborado pela expressão do cálculo de distribuição radial, dada pela equação 2.16, onde, a grandes distâncias, a densidade de partículas ao redor de um sítio se aproxima à densidade das partículas distribuídas no líquido, obtendo-se uma razão próxima da unidade.

É importante ressaltar que o gráfico de $g(r)$ apresentado na figura 4.4 é apenas para os hidrogênios das moléculas de água em sistemas que contêm também água pesada. Porém os resultados obtidos para o par nitrogênio – deutério são bastante semelhantes com o exposto anteriormente, como compara a figura 4.5.

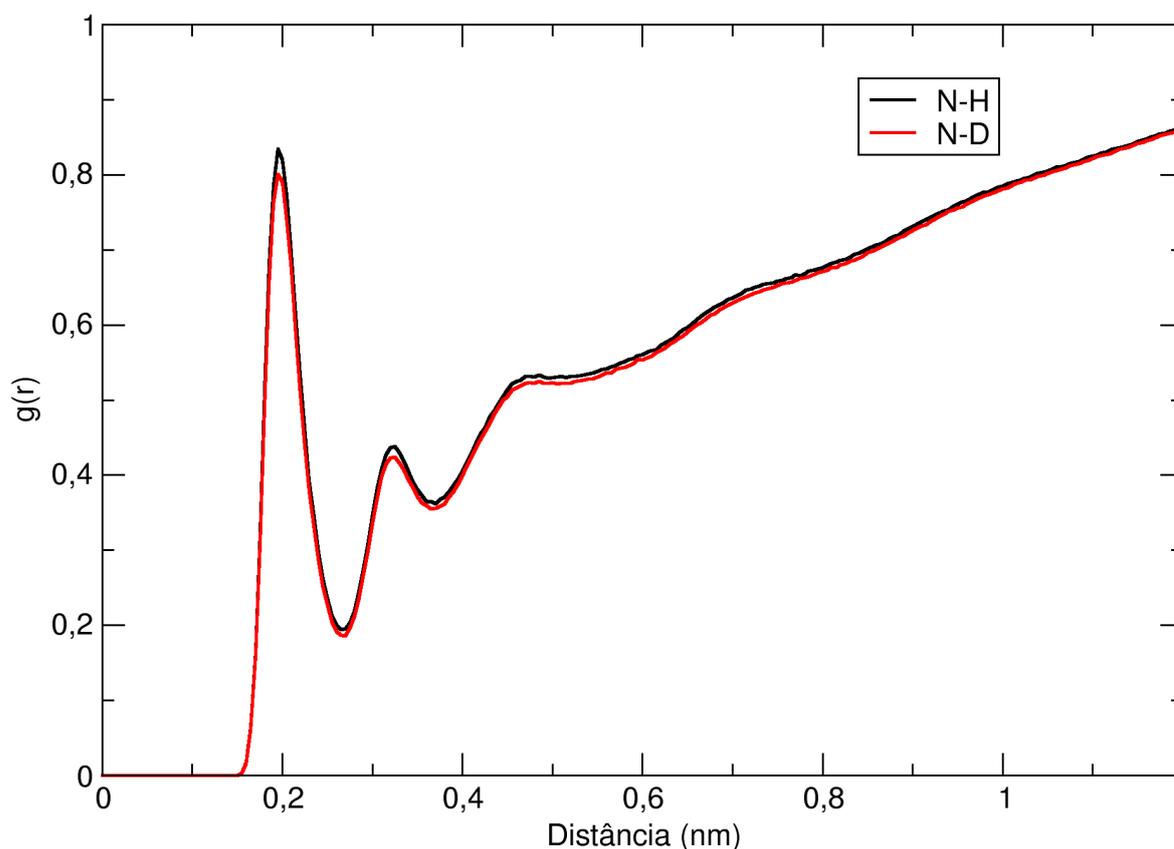


FIGURA 4.5 – Curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o hidrogênio da água (curva preta) e o nitrogênio e deutério (curva vermelha) no sistema com fração molar de 0,5 referente à 3-metilpiridina na temperatura de 340 K.

Como podemos facilmente perceber, a figura 4.5 mostra uma pequena diferença nos gráficos de distribuição radial de pares entre o par N e D (curva vermelha) e o par N e H da água (curva preta). As próximas subseções mostram o comportamento dos $g(r)$ de ambos os pares para outras composições e temperaturas. A seção 4.3 discutirá mais a fundo a significância da diferença entre as curvas de $g(r)$.

4.2.1 - Análise da concentração com a temperatura constante

Para a análise do efeito da composição do diagrama de fases foram mantidas fixas as temperaturas do sistema. Desta maneira pôde-se gerar 6 conjuntos de gráficos, um para cada temperatura simulada (280, 300, 320, 340, 360 e 380 K). Cada conjunto de gráficos contém nove curvas de distribuição radial, uma para cada composição (frações molares de 0,1 a 0,9 de 3-metilpiridina).

A figura 4.6 mostra os nove gráficos de distribuição radial para o par N e H da água obtidos em cada um dos sistemas simulados na temperatura fixa de 280 K.

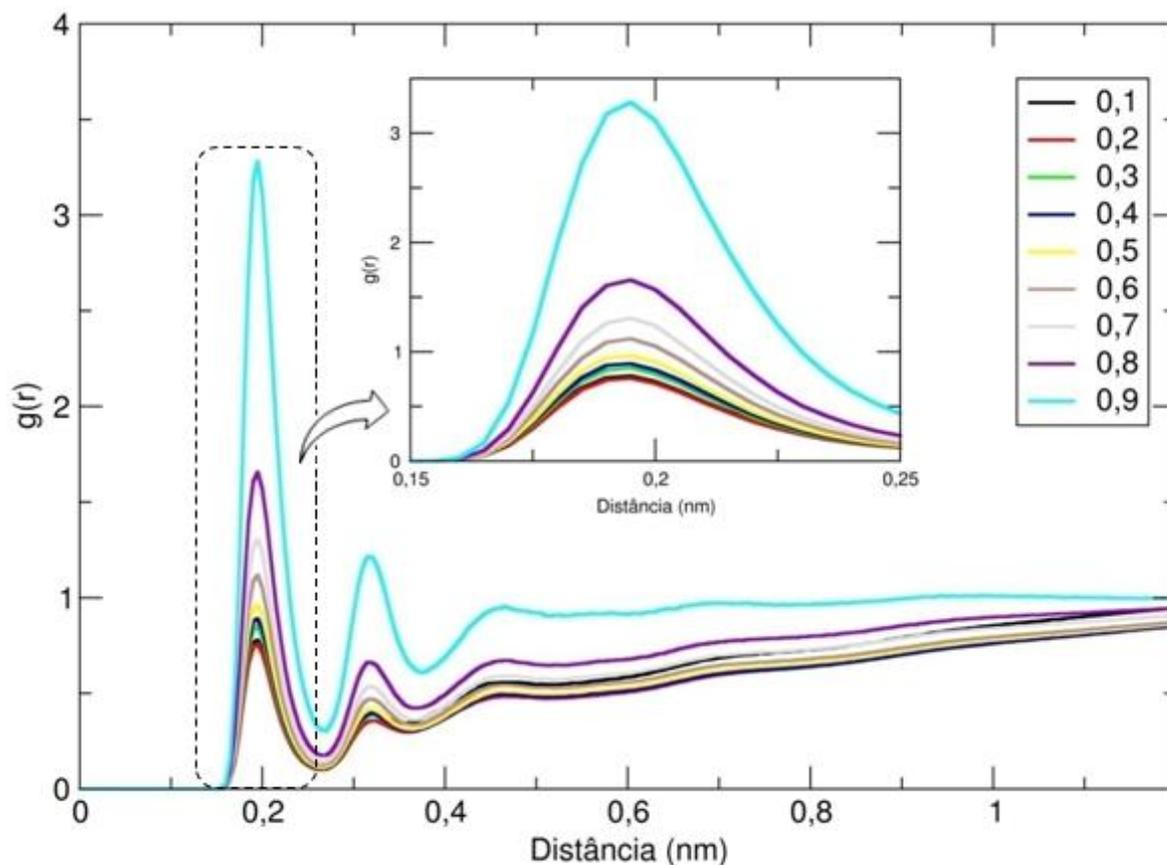


FIGURA 4.6 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o hidrogênio da água em sistemas com diferentes frações molares referentes à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K – Par N-H_{água}.

Os gráficos contidos na figura 4.6 mostram composições que variam de 0,1 a 0,9 molar em relação à 3-metilpiridina. Ao analisarmos a figura 4.6 percebemos claramente uma tendência que varia com a composição: a altura dos picos aumenta com a concentração de 3-metilpiridina, ou seja, quanto maior a fração molar da molécula orgânica no sistema, mais fortes e direcionadas são as interações dos hidrogênios das moléculas de água da primeira camada de hidratação com o sítio do nitrogênio da molécula orgânica.

A figura 4.7 apresenta o mesmo tipo de gráfico daquele da figura 4.6, mantendo-se a temperatura fixa em 280 K e variando a composição, mas, desta vez, o gráfico apresenta as distribuições radiais para o par N da molécula orgânica e D da água pesada.

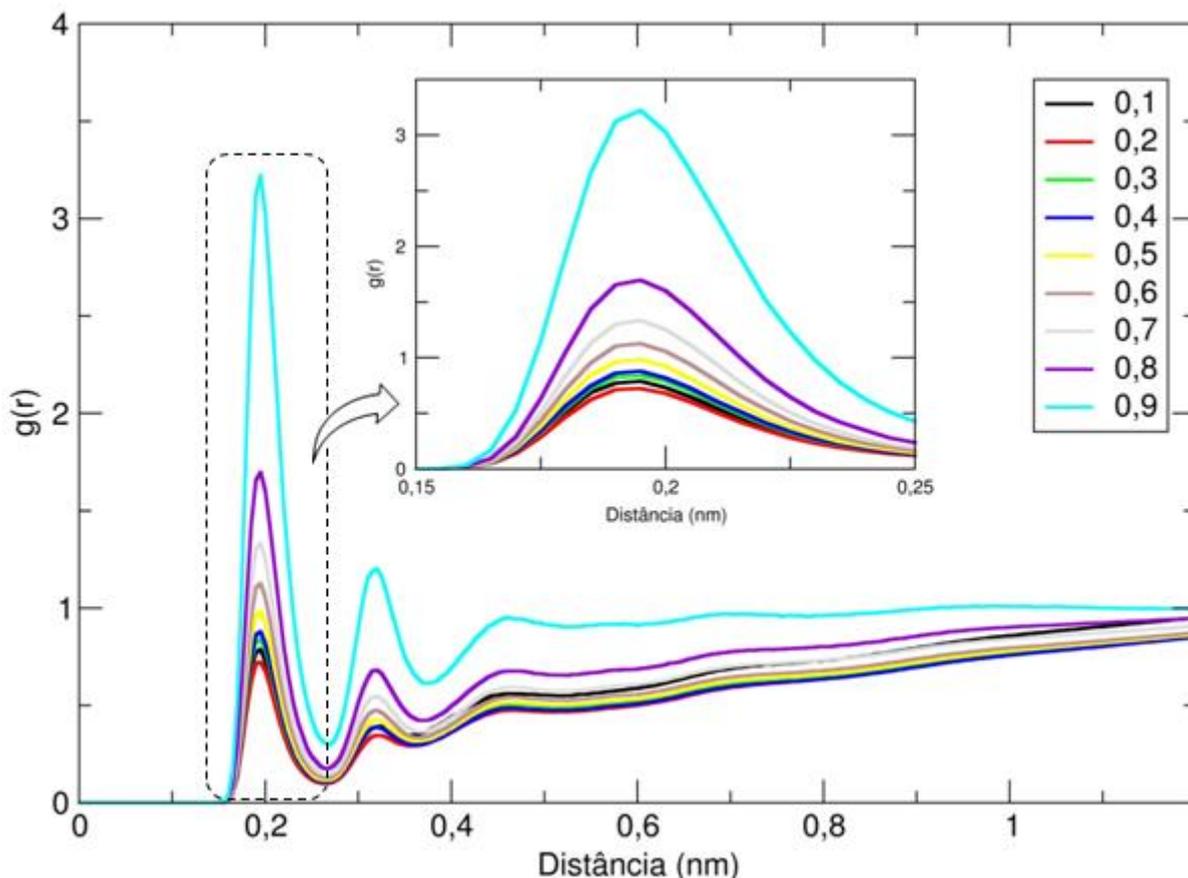


FIGURA 4.7 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o deutério da água pesada em sistemas com diferentes frações molares referentes à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K – Par N-D.

As mesmas tendências da figura 4.6 são observadas na figura 4.7: também para o par N-D há uma maior organização e um maior crescimento das interações entre os nitrogênios e os deutérios da primeira camada de solvatação conforme é aumentada a fração molar da 3-metilpiridina na temperatura de 280 K.

As mesmas tendências foram verificadas também para os conjuntos de gráficos de distribuição radial de pares nas outras cinco temperaturas simuladas tanto para a água quanto para a água pesada.

4.2.2 - Análise da temperatura com a composição constante

Para a análise do efeito da temperatura foram mantidas fixas as composições do sistema. Desta maneira pôde-se gerar 9 conjuntos de gráficos, um para cada composição (0,1 a 0,9 molar de 3-metilpiridina). Cada conjunto de gráficos

contém seis curvas de distribuição radial para um determinado par, uma para cada temperatura simulada (280, 300, 320, 340, 360 e 380 K).

A figura 4.8 é um exemplo de gráfico de distribuição radial do par nitrogênio da molécula orgânica – hidrogênio da água. Esses gráficos foram plotados para os sistemas de fração molar da 3-metilpiridina igual a 0,4.

Ao compararmos os gráficos contidos na figura 4.8 é possível observar claramente a seguinte tendência: na medida em que diminuimos a temperatura, a altura dos primeiros picos aumenta, ou seja, quanto menor a temperatura do sistema, maior a probabilidade de encontramos os hidrogênios da água ao redor do nitrogênio, e mais estruturada é a camada de hidratação formada pelas ligações de hidrogênio entre o hidrogênio da água e o nitrogênio da molécula orgânica.

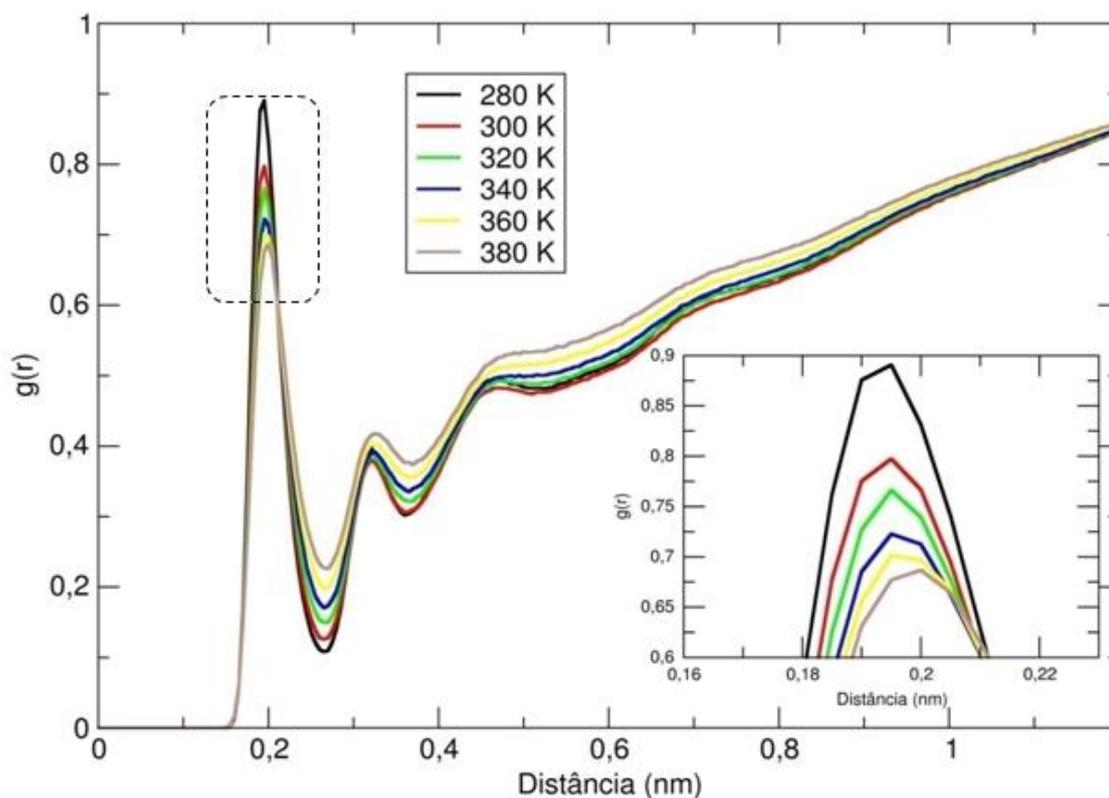


FIGURA 4.8 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o hidrogênio da água em sistemas com diferentes temperaturas na fração molar de 0,4 referente à 3-metilpiridina – Par N-H_{água}.

Essa análise de temperatura nos permite perceber que o aumento da temperatura desestrutura o solvente na primeira camada de hidratação, mas o estrutura nas demais camadas. Podemos realizar o mesmo tipo de gráfico para o par N-D, como mostra a figura 4.9.

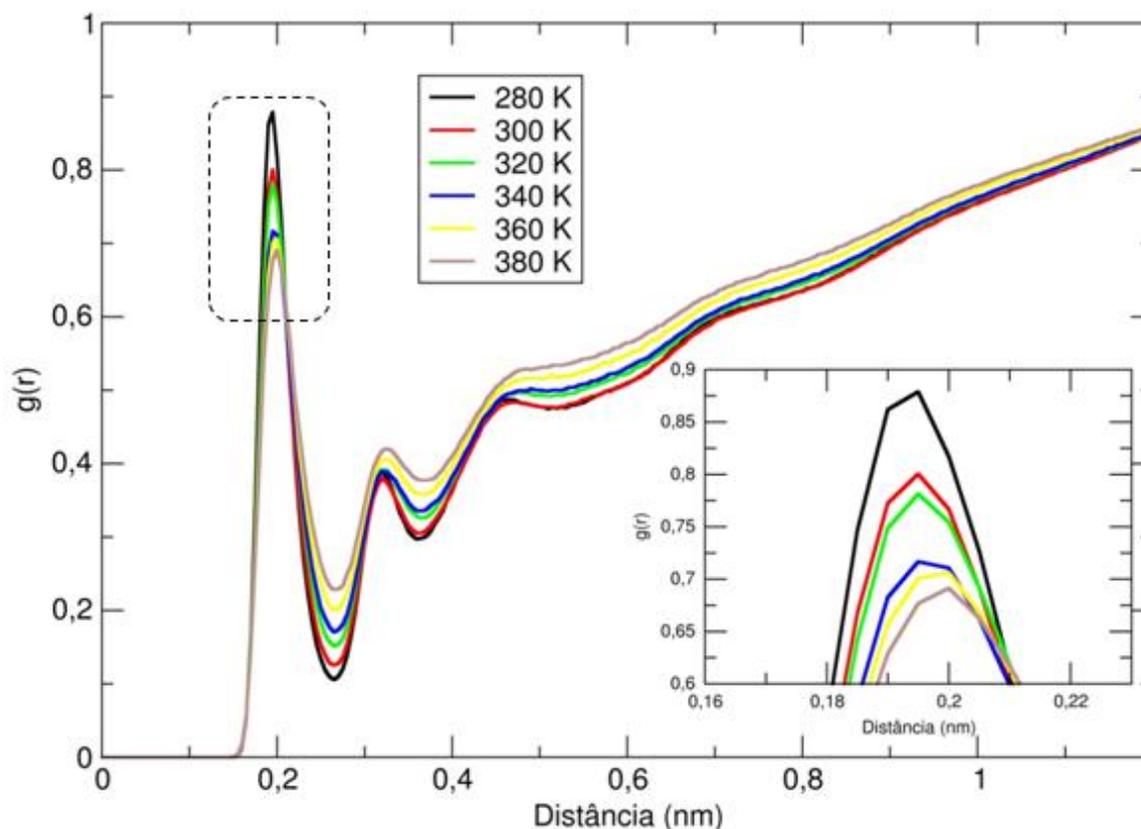


FIGURA 4.9 – Gráfico comparativo das curvas de distribuição radial de pares entre o nitrogênio e o deutério da água peada em sistemas com diferentes temperaturas na fração molar de 0,4 referente à 3-metilpiridina – Par N-D.

As mesmas tendências de variação das distribuições radiais com a temperatura são verificadas também para os pares N-D, ou seja, quanto menor a temperatura do sistema, mais fortes serão as ligações de deutério e mais organizada será a primeira camada de hidratação. Essa tendência também é observada para as outras 8 composições estudadas.

Outro aspecto interessante que pode ser notado tanto na figura 4.8 quanto na figura 4.9 é o fato das alturas dos picos estarem abaixo de 1. Esse fato mostra que, para a fração molar de 0,4 de 3-metilpiridina, a distribuição de densidade de água ao redor do N é menor na primeira camada de hidratação em comparação com a densidade média da água no sistema como um todo. Esse dado mostra que há tendências a não homogeneidade da mistura e indica, também, uma possível agregação das moléculas orgânicas.

As figuras 4.10 e 4.11 são gráficos de três dimensões que resumem as alturas obtidas nas distribuições radiais de pares em função das frações molares de 3-metilpiridina e temperaturas para os pares N-H_{água} e N-D.

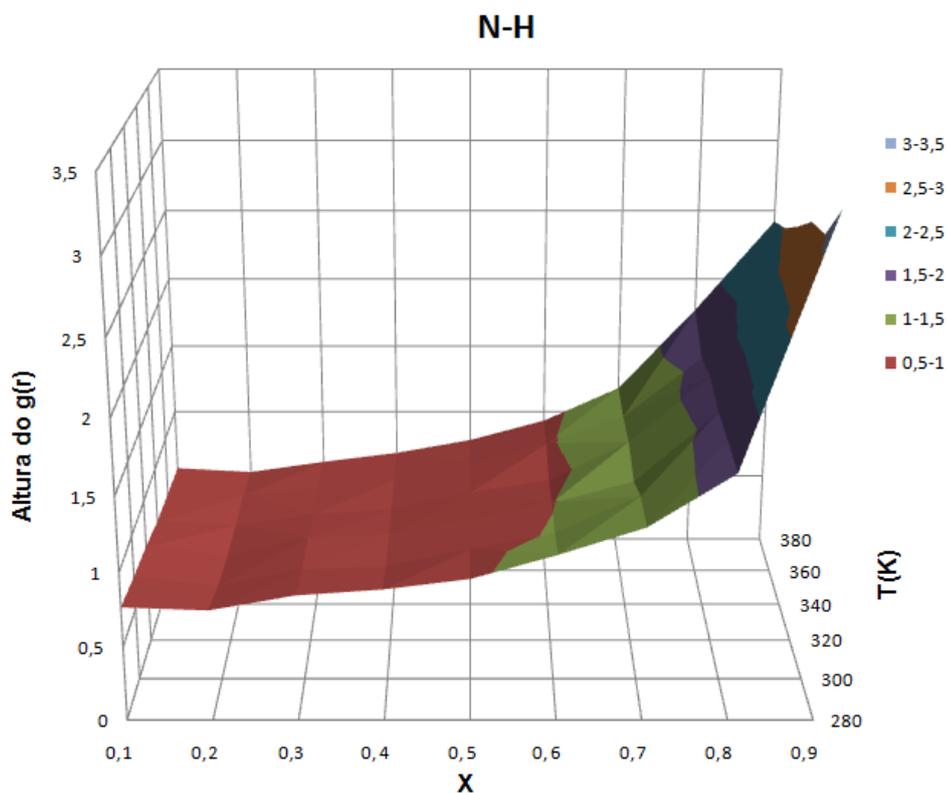


FIGURA 4.10 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par N-H_{água} em diferentes temperaturas e composições.

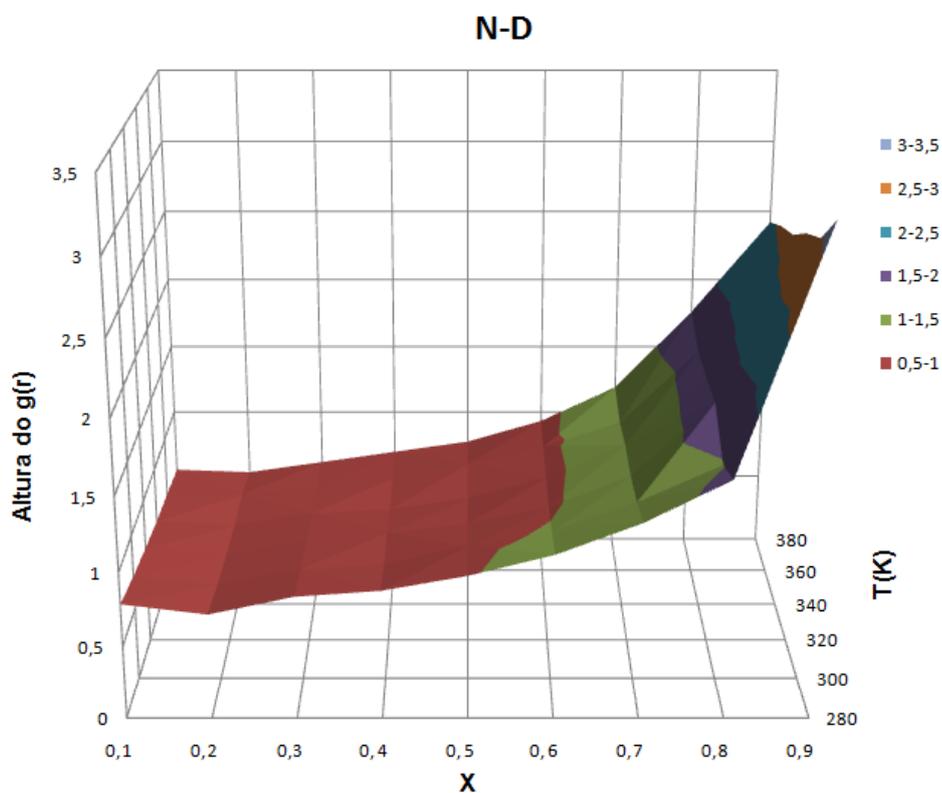


FIGURA 4.11 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par N-D em diferentes temperaturas e composições.

As simulações mostram tendências muito parecidas para a estruturação do solvente na primeira camada de coordenação tanto para a água quanto para a água pesada ao redor do nitrogênio, corroborando a análise realizada na figura 4.5.

Ao integrarmos as curvas de distribuição radial do par nitrogênio – oxigênio da água até o primeiro mínimo podemos quantificar o número de oxigênios da água em torno do N, esse número corresponde também ao número médio de moléculas de água da primeira camada de hidratação ao redor do sítio orgânico citado. Sendo assim, o gráfico da figura 4.12 estima a quantidade de moléculas de água da primeira camada de hidratação em função da composição e temperatura do sistema.

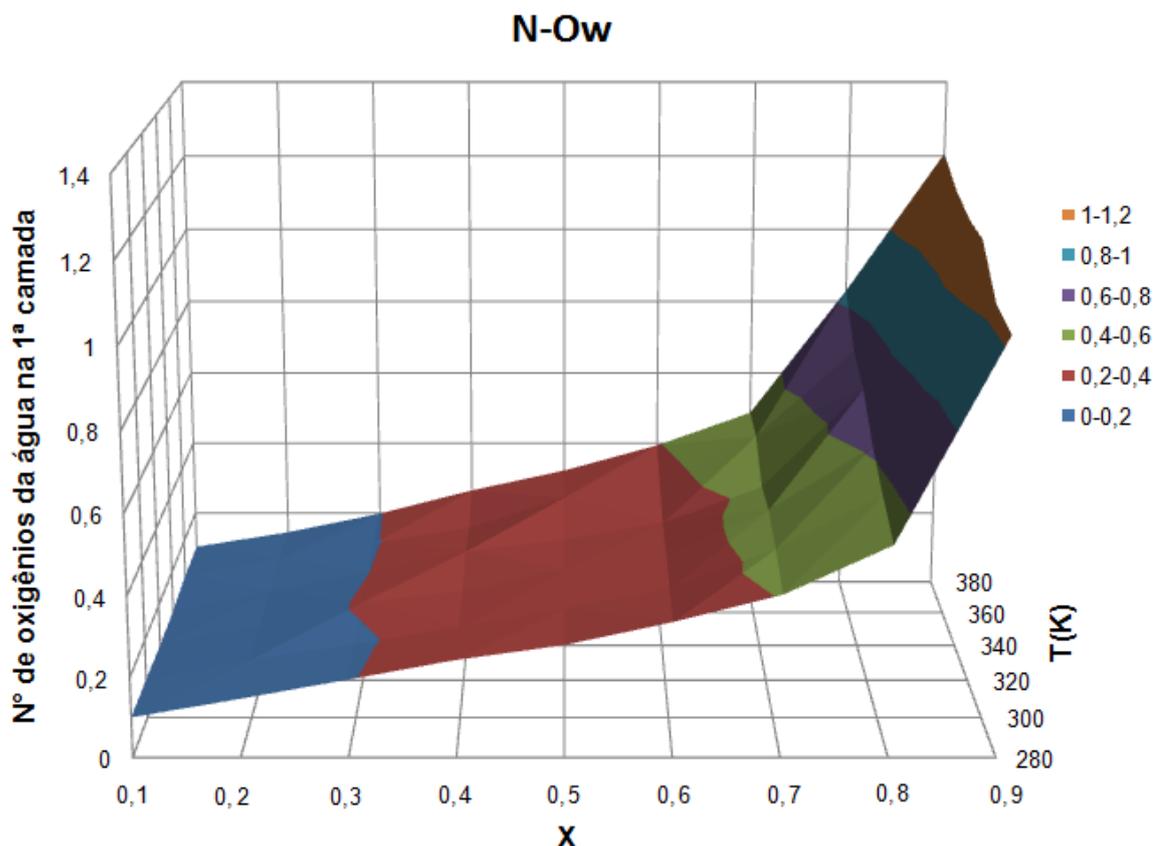


FIGURA 4.12 – Número médio de oxigênios da água ao redor do nitrogênio em diferentes frações molares de 3-metilpiridina e temperaturas.

Ao analisarmos a figura 4.12 fica claro que há mais moléculas de água em torno do nitrogênio para concentrações mais altas da molécula orgânica em questão. Outro ponto interessante que os gráficos em 3D nos mostram é que a

concentração de 3-metilpiridina parece influenciar mais na altura do pico, e conseqüentemente na solvatação das moléculas orgânicas (tanto pela água quanto pela água pesada) do que a temperatura do sistema, visto que a variação na temperatura não traz grandes mudanças no número de oxigênios ao redor do sítio como acontece ao variarmos a fração molar da 3-metilpiridina. O mesmo comportamento pode ser observado para os oxigênios das moléculas de água pesada, como indica a figura 4.13.

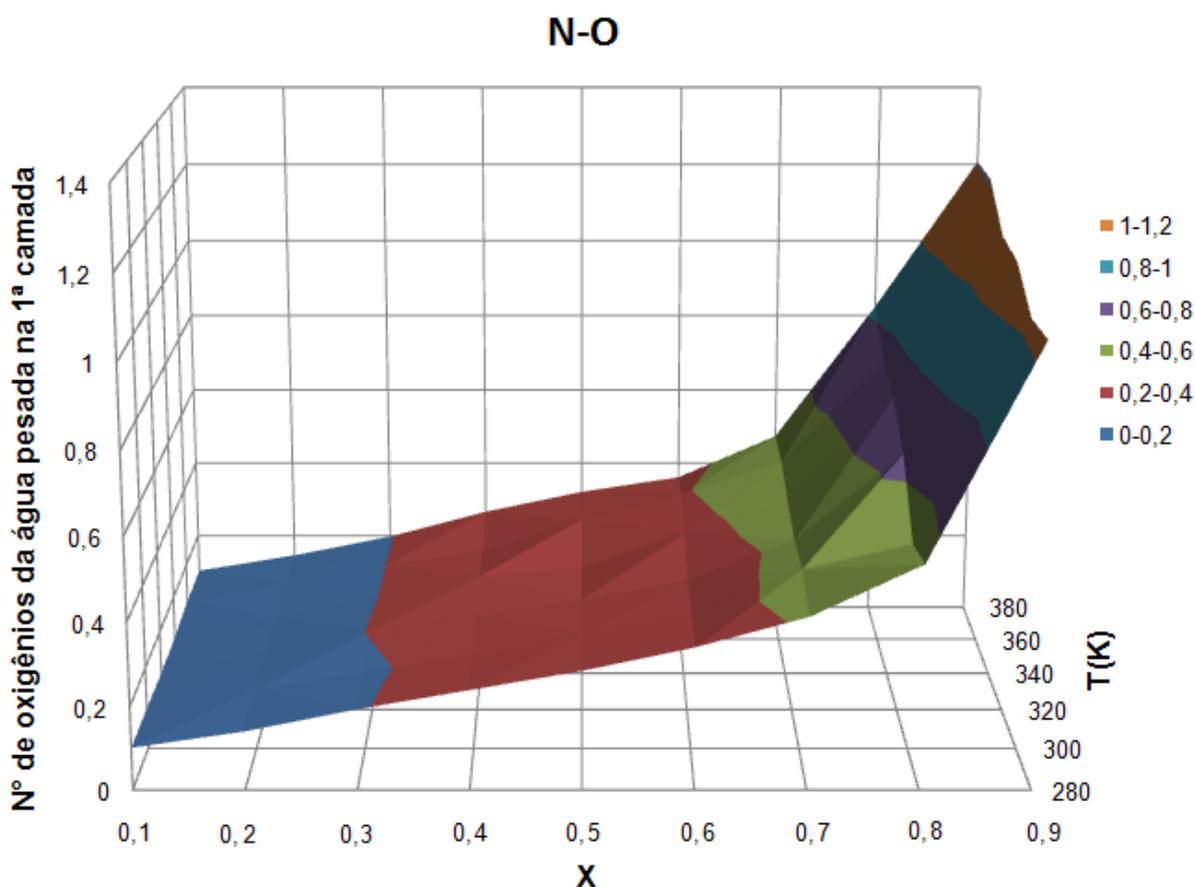


FIGURA 4.13 – Número médio de oxigênios da água pesada ao redor do nitrogênio em diferentes frações molares de 3-metilpiridina e temperaturas.

O gráfico da altura do primeiro pico de $g(r)$ em função da fração molar de 3-metilpiridina e da temperatura do sistema foi plotado para todos os carbonos da molécula orgânica. As figuras 4.14 e 4.15 exemplificam esses gráficos para o carbono C11, ou seja, o carbono da metila presente na molécula de 3-metilpiridina (vide figura 3.2) e os oxigênios, tanto para o oxigênio da água quanto para o da água pesada.

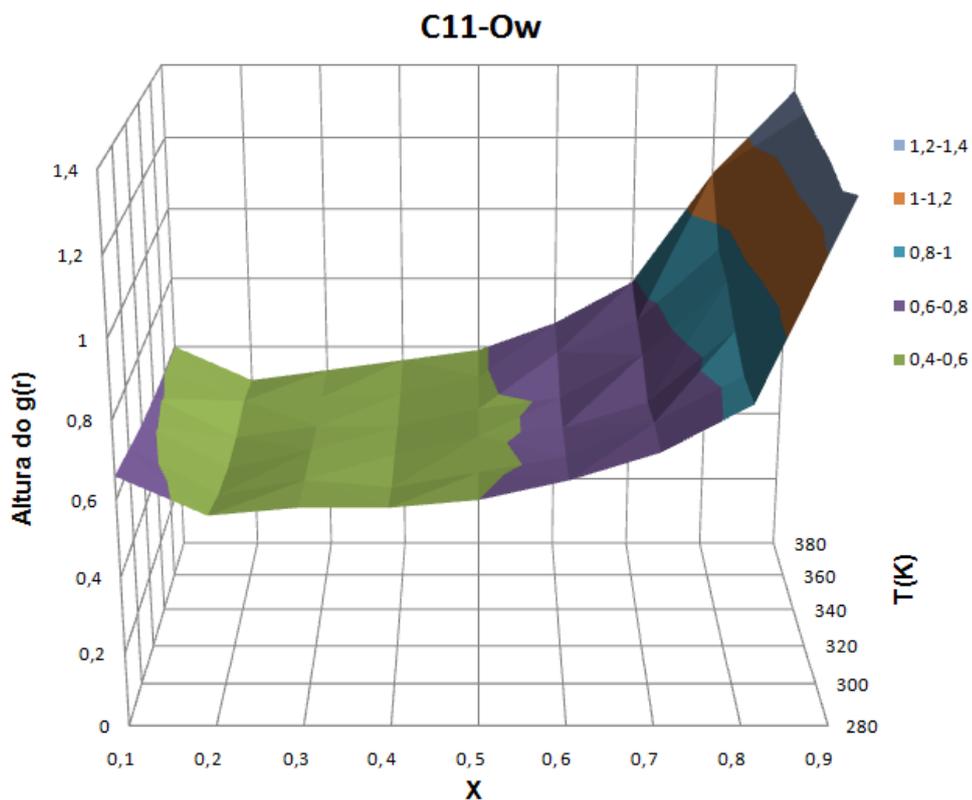


FIGURA 4.14 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par $C_{\text{metila-O}\text{água}}$ em diferentes temperaturas e composições.

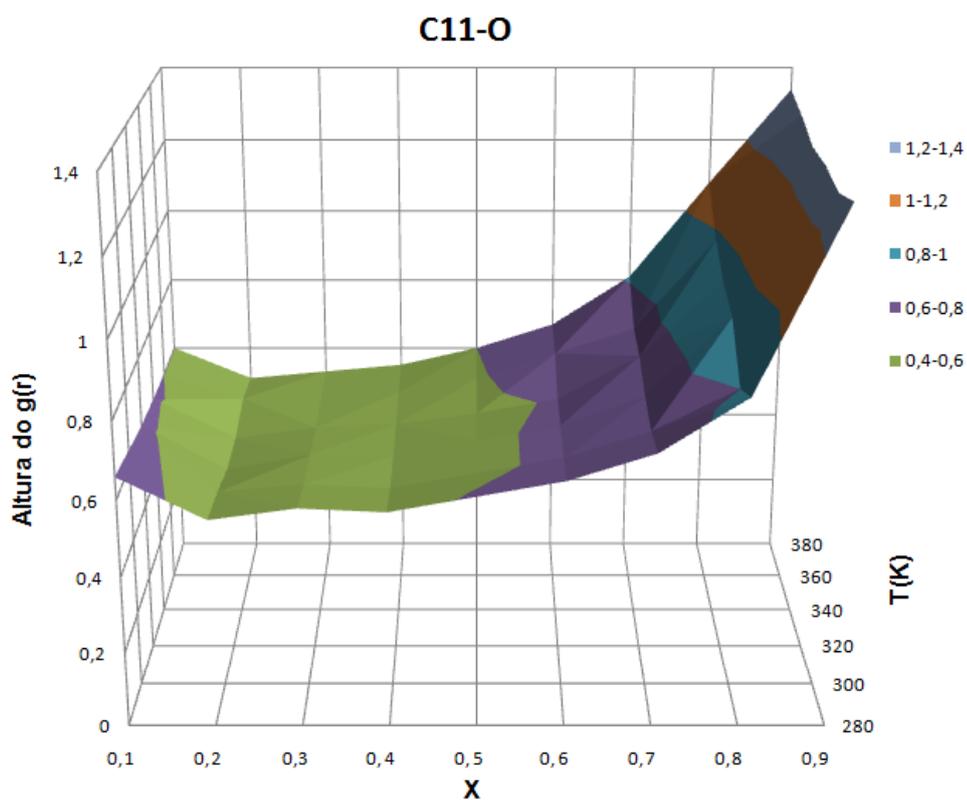


FIGURA 4.15 – Gráfico das alturas do primeiro pico das distribuições radiais para o par $C_{\text{metila-O}\text{água pesada}}$ em diferentes temperaturas e composições.

Também neste caso as tendências de temperatura e composição para a água e para a água pesada são bastante parecidas. Para baixas concentrações da molécula orgânica são encontrados valores mais baixos e menores que a unidade nas alturas dos primeiros picos nos gráficos de $g(r)$, indicando uma interação mais fraca do solvente ao redor da metila. Já para as frações molares maiores de 3-metilpiridina, ocorre um aumento da organização das moléculas do solvente em torno do C11.

É interessante notarmos que a amplitude das alturas dos primeiros picos das distribuições radiais de pares é consideravelmente menor para os gráficos do carbono da metila do que para o nitrogênio. Esse resultado já era esperado visto que o N é capaz de interagir fortemente através de ligações de H/D com a água/água pesada, enquanto o carbono da metila possui uma pequena carga parcial positiva e interage mais fracamente com o oxigênio da água/água pesada.

Os gráficos em 3D nos mostram que as diferenças nas tendências de solvatação da molécula orgânica pela água e pela água pesada são pequenas. Mas para avaliarmos se elas podem ou não ser significativas devemos realizar uma análise mais sensível para quantificar a diferença de concentração entre H e D ao redor dos sítios atômicos das moléculas de 3-metilpiridina. Essa análise é a fração molar de um dos solventes pela distância e será descrita na próxima seção.

4.3 - Concentração local das moléculas

Esta subseção nos permite avaliar as diferenças de concentração entre o H da água e o D da água pesada ao redor do átomo de nitrogênio presente nas moléculas de 3-metilpiridina através do cálculo da fração molar de água pesada no solvente binário água/água pesada em função da distância dos sítios da molécula orgânica. Admite-se que uma solução ideal, portanto sem efeito isotópico, teria um solvente com fração molar igual a 0,5 para ambos componentes em todas as distâncias. Logo, qualquer desvio em relação a esse valor será indicativo de ocorrência de efeitos isotópicos.

Conforme a justificativa apresentada no início deste capítulo, para as análises de concentração local das moléculas, dos 15 ns de simulação, os primeiros

5 ns foram descartados de forma a garantir que os sistemas estivessem em equilíbrio.

O gráfico seguinte (figura 4.16) expressa a fração molar de deutério em relação ao H da água pela distância para o sistema com fração molar de 0,9 referente à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K.

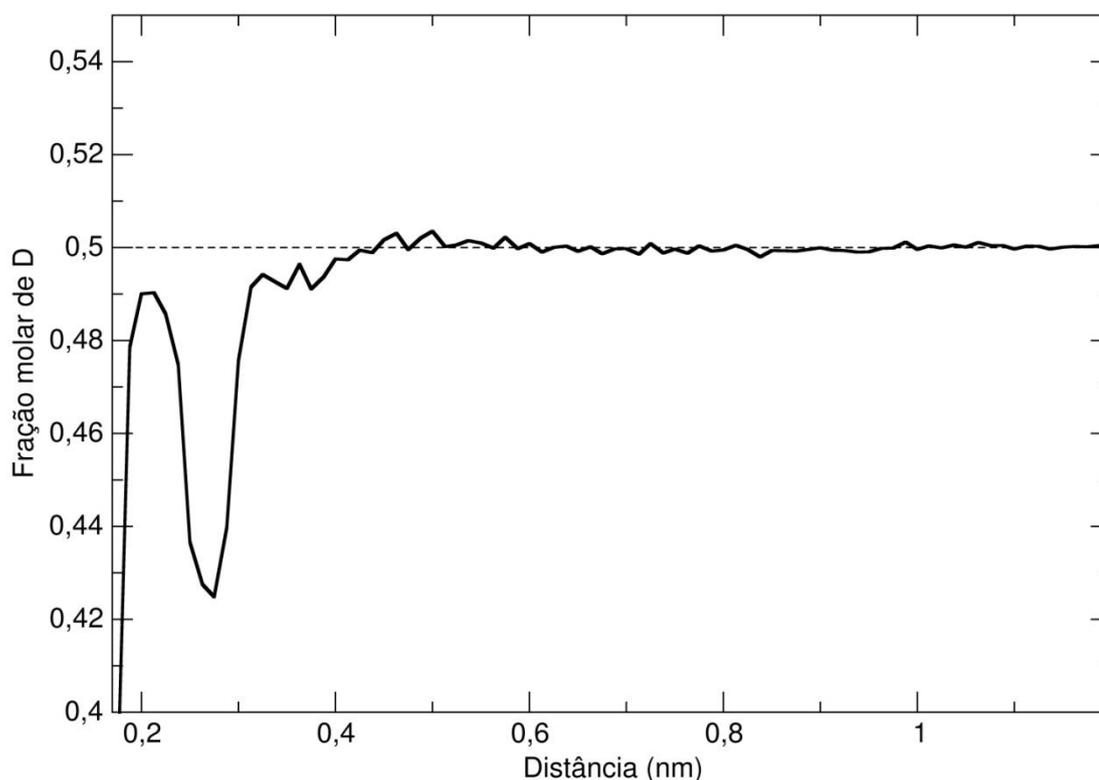


FIGURA 4.16 – Fração molar de D em relação ao H da água pela distância do N da molécula orgânica no sistema com fração molar de 0,9 referente à 3-metilpiridina a uma temperatura de 280 K.

O gráfico anterior (figura 4.16) mostra que a grandes distâncias do centro de referência, no caso o átomo de nitrogênio da molécula orgânica, a fração molar do D é de 0,5 em relação ao H da água, ou seja, a longas distâncias há uma mesma concentração de água e de água pesada ao redor do N, o que condiz com a composição do sistema.

Para distâncias intermediárias é possível verificar o aparecimento de um vale, indicando que a aproximadamente 0,28 nm de distância do N há uma queda acentuada na fração molar de deutério e um conseqüente aumento na fração molar do H da água. Essa diferença pode chegar a 18% molar para determinadas temperaturas e composições.

Para o sistema descrito na figura 4.16 é possível perceber também que a distâncias mais curtas, que descrevem a região das ligações de H/D, há um aumento na fração molar de D, mas ainda assim, a concentração do mesmo nas proximidades do N é mais baixa do que a do H da água.

O gráfico 4.16 mostra que a diferença entre as frações molares de H e D ocorre apenas para distâncias curtas, onde se localiza a primeira camada de hidratação. Para distâncias maiores de 0,4 nm as frações molares de água e água pesada se equiparam, não havendo diferenças significativas nas interações destes solventes com o átomo de N contido na molécula orgânica.

Em distâncias muito menores do que 0,2 nm os números de coordenação são pequenos, o que torna o gráfico bastante ruidoso e sem informação significativa. Essa constatação era já prevista visto que, devido às fortes interações repulsivas, não se espera encontrar partículas a distâncias menores do que a da ligação de hidrogênio ao redor do N.

É possível verificarmos o efeito da temperatura e composição também na diferença local de concentração entre D e H da água. A figura 4.17 ilustra o efeito da composição mantendo-se a temperatura constante em 280 K.

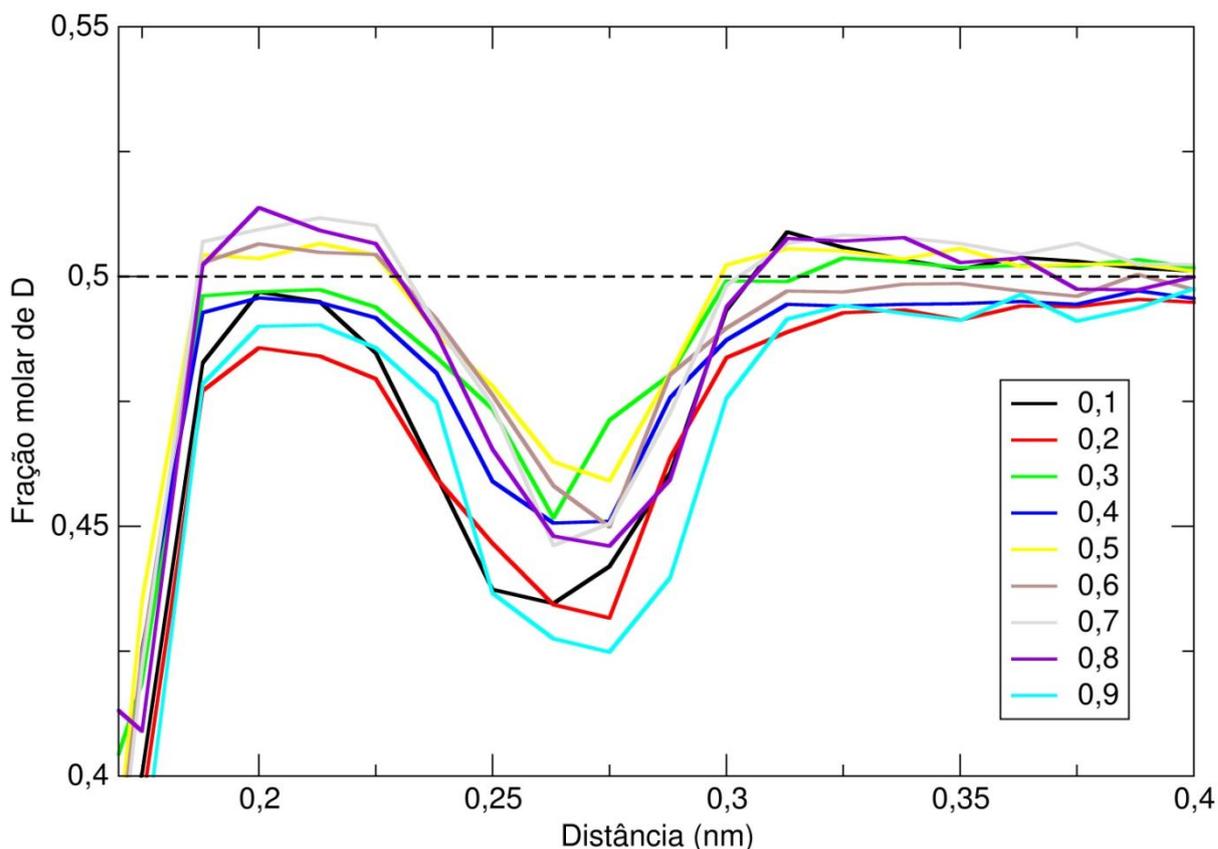


FIGURA 4.17 – Gráfico comparativo das frações molares de D em relação ao H da água pela distância do N da molécula orgânica em diferentes composições nos sistemas com temperatura de 280 K.

Nos gráficos da figura 4.17 observa-se o vale nos valores de fração molar indicando a diferença entre concentração do deutério da água pesada e do hidrogênio da água nas bordas da primeira camada de hidratação do sítio do nitrogênio da molécula orgânica.

Os gráficos mostram um efeito pouco claro de composição na temperatura estudada. O mesmo tipo de comportamento é encontrado para as outras 5 temperaturas simuladas.

Análises semelhantes à anterior podem ser realizadas ao fixarmos uma composição e avaliarmos os efeitos de temperatura. A figura 4.18 mostra um desses gráficos.

As curvas da figura 4.18 apresentam as mesmas características dos gráficos descritos anteriormente (figuras 4.17 e 4.16) sendo possível observar uma maior concentração de H da água na parte final da primeira camada de hidratação ao redor do nitrogênio da 3-metilpiridina. Porém, em nenhuma das composições

estudadas pode-se perceber, através desse tipo de gráfico, efeitos de temperatura claros.

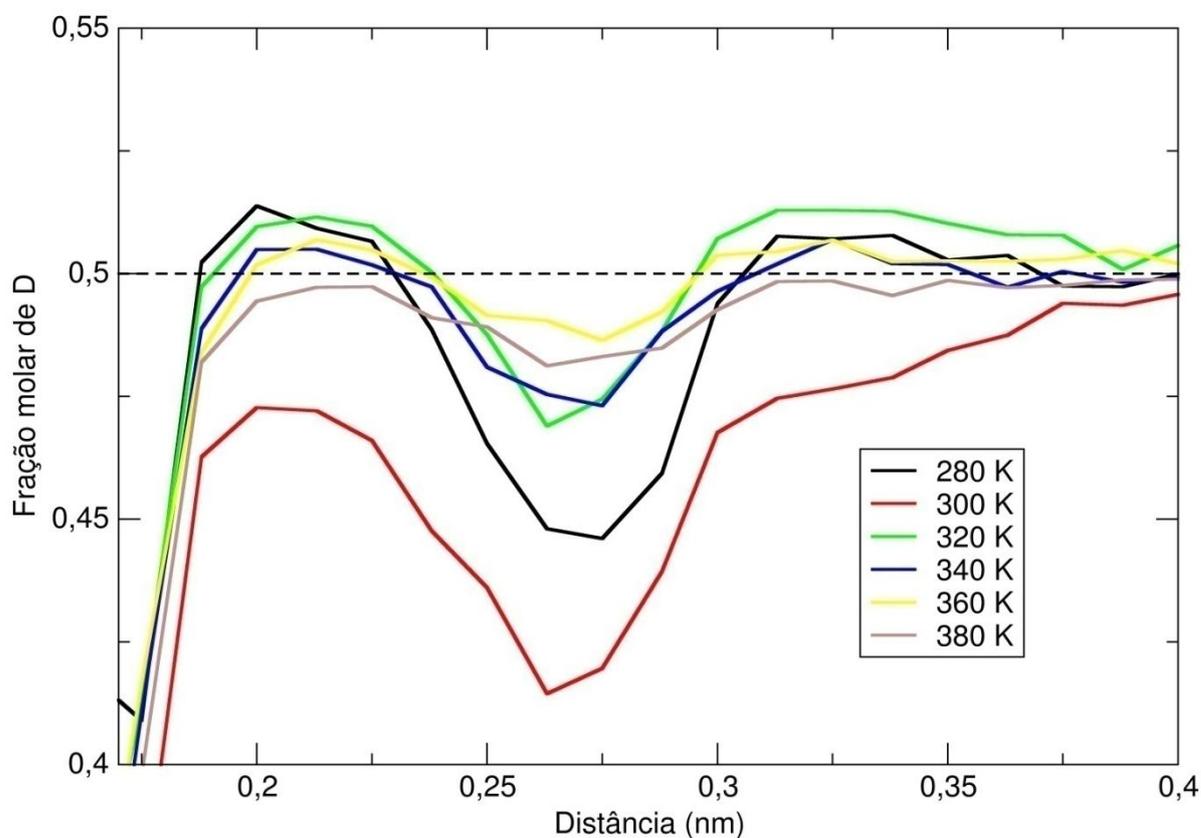


FIGURA 4.18 – Gráfico comparativo das frações molares de D em relação ao H da água pela distância do N da molécula orgânica em diferentes temperaturas nos sistemas com frações molares de 0,8 em relação a 3-metilpiridina.

Para uma melhor análise dos efeitos de temperatura e composição pode-se utilizar uma representação tridimensional dos dados de fração molar de forma a analisar as diferenças de fração molar de D e H da água em função destas variáveis (temperatura e composição).

A figura 4.19 mostra a fração molar de deutério a distâncias de aproximadamente 0,19 nm que corresponde à ligação de H/D.

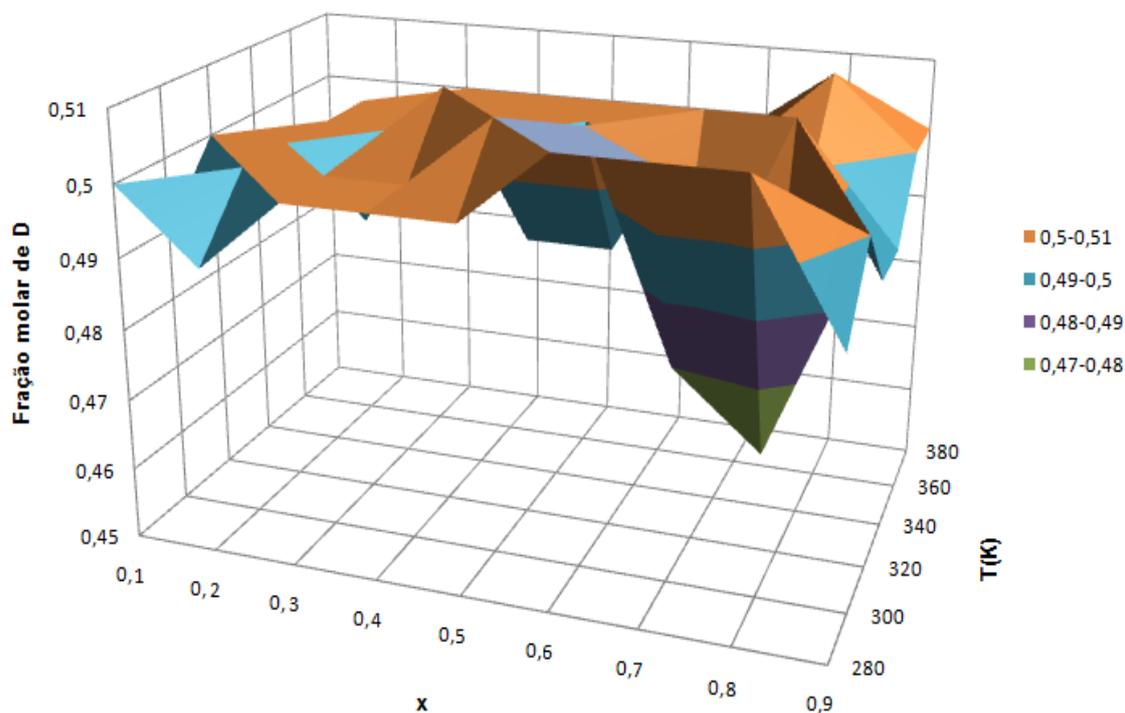


FIGURA 4.19 – Gráfico da diferença de fração molar entre deutério e hidrogênio da água na distância de 0,19 nm.

A superfície contida na figura 4.19 indica que existem variações na concentração de D próximo ao sítio do N. Em sistemas com altas frações molares de 3-metilpiridina e baixas temperaturas, há uma maior tendência à formação de ligação de H em detrimento das ligações de D. Essa diferença pode chegar a 6% molar, mostrando que em certas composições e temperaturas pode haver uma preferência da molécula orgânica à formação de ligações de hidrogênio em detrimento das de deutério.

A mesma análise pode ser feita para os valores de fração molar do D obtidos para os vales da curvas de forma a analisarmos as variações da concentração de D no fim da primeira camada de hidratação, a aproximadamente 0,27 nm do N, conforme mostra a figura 4.20.

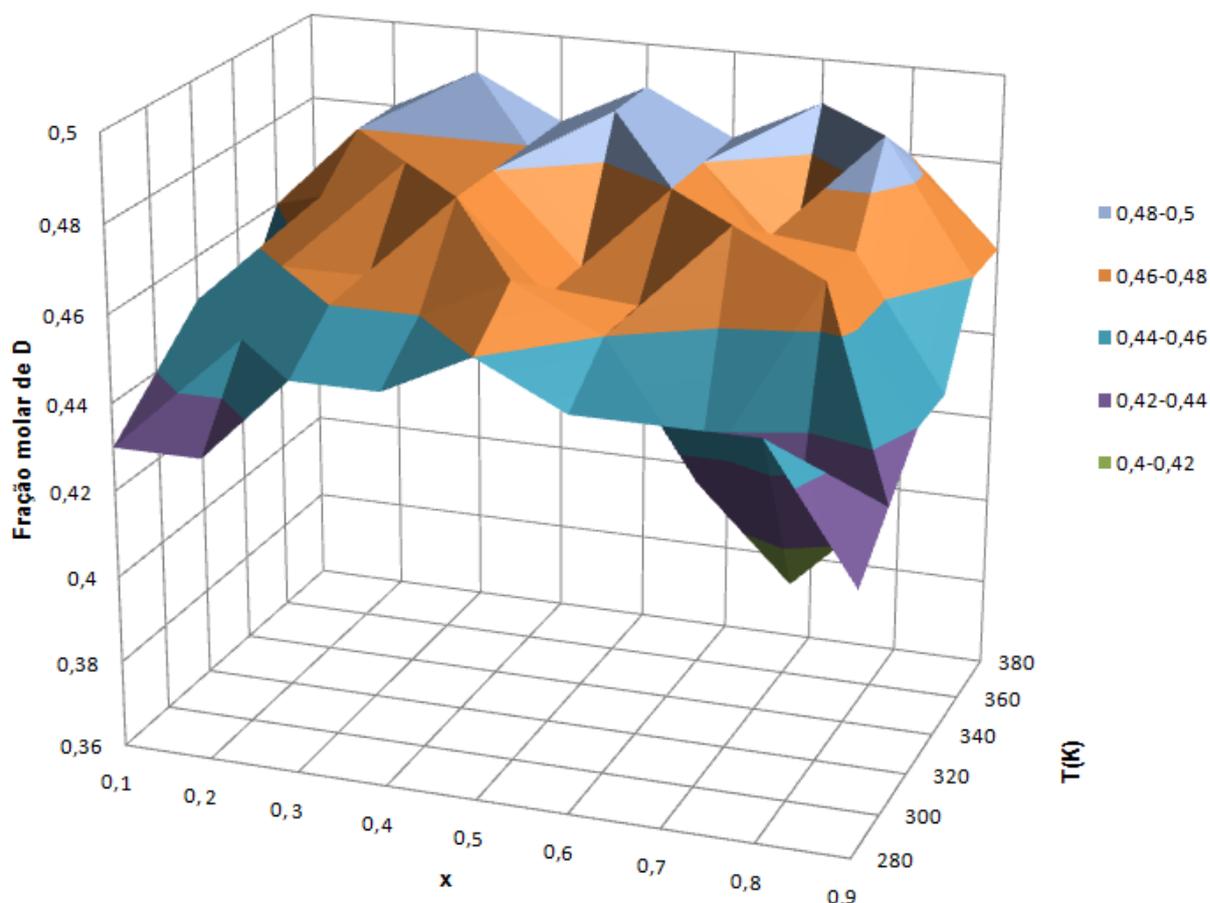


FIGURA 4.20 – Gráfico da diferença de fração molar entre deutério e hidrogênio da água na distância de 0,27 nm.

A superfície apresentada na figura 4.20, apesar de ruidosa, mostra uma tendência: para sistemas com baixas e principalmente altas frações molares de 3-metilpiridina e baixas temperaturas há uma maior concentração de H da água em detrimento do deutério a distâncias de cerca de 0,27 nm do nitrogênio da molécula orgânica. Essa diferença pode chegar a 18% molar a mais de H da água na distância referida.

Como foi discutido anteriormente, é possível perceber nas figuras 4.16, 4.17 e 4.18 que há uma clara queda na concentração do D da água pesada no fim da primeira camada de hidratação, esse fato pode indicar uma preferência à solvatação da molécula orgânica pela água em detrimento da água pesada, porém análises detalhadas devem ser realizadas para confirmar ou descartar essas tendências.

Uma análise interessante que pode ser realizada para confirmarmos ou não se há uma maior quantidade de água ou de água pesada em torno do sítio do

nitrogênio é a da fração molar de oxigênio da água pesada em relação ao oxigênio da água pela distância, indicada pela figura 4.21.

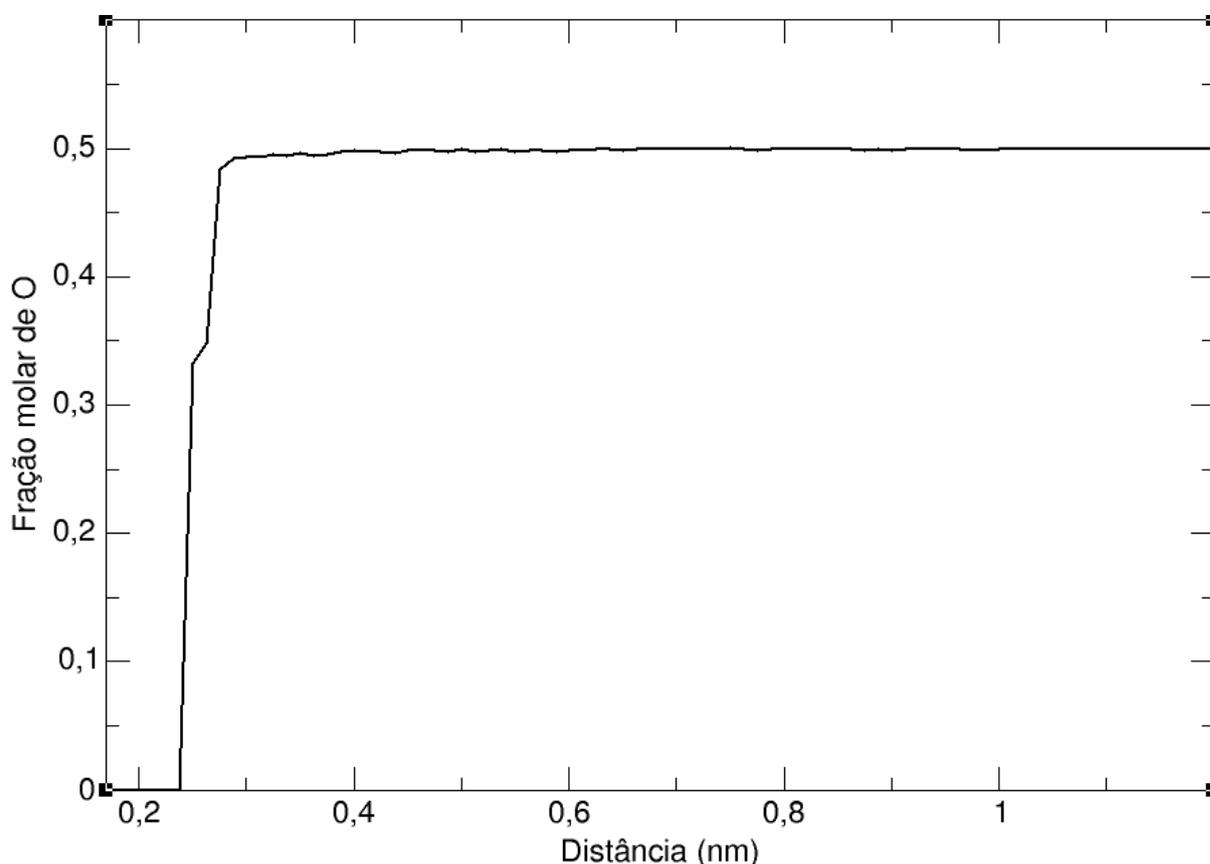


FIGURA 4.21 – Gráfico da fração molar de O da água pesada em relação ao O da água pela distância do N da molécula orgânica no sistema com fração molar de 0,6 em relação a 3-metilpiridina na temperatura de 320 K.

O gráfico contido na figura 4.21 mostra que, diferentemente do $H_{\text{água}}/D$ praticamente não há variação na concentração de oxigênio da D_2O em relação ao oxigênio da H_2O . Desta forma constatamos que não existem diferenças locais de concentração entre a água e a água pesada ao redor do sítio de interesse. Assim, podemos explicar a diferença local na concentração de D em relação ao H por uma possível diferença de orientação das moléculas de solvente na primeira camada de hidratação que provavelmente facilita a ligação de hidrogênio com o nitrogênio em detrimento da ligação de deutério.

Gráficos semelhantes ao da figura 4.21 foram plotados tendo como centro de referência os 6 carbonos que constituem a 3-metilpiridina. Para esses

gráficos não foram identificadas variações significativas da fração molar de D em relação ao H da água ou de O da água pesada em relação ao O na água.

4.4 - Tempos de ligação de H/D

Outra análise que pode ajudar a definir a significância do efeito isotópico é a comparação dos tempos de ligação de hidrogênio ou de deutério entre o nitrogênio presente na molécula de 3-metilpiridina e os hidrogênios/deutérios das moléculas de água/água pesada. Para essa análise de tempos de ligação de H/D os últimos 8,5 ns foram utilizados. A tabela 4.1 faz uma comparação dos tempos de ligação.

TABELA 4.1 – Tempos de ligação de H/D com o nitrogênio da 3-metilpiridina para o sistema com fração molar de 0,1 referente à molécula orgânica (valores em ps).

Temperatura	N-D	N-H
280 K	2,30	2,29
300 K	2,39	2,36
320 K	1,70	1,68
340 K	1,67	1,65
360 K	1,54	1,52
380 K	1,32	1,31

Ao compararmos os tempos de ligação de hidrogênio e deutério do nitrogênio das moléculas orgânicas com o H da água e o D da água pesada constatamos que a diferença não é estatisticamente significativa. O mesmo padrão de resultados também é observado em outras composições.

Um aspecto interessante que pode ser notado é a relação inversa entre temperatura e tempo de ligação, isto é: quanto maior a temperatura, menor o tempo de correlação. Isso ocorre, pois a maior temperatura implica num acréscimo na velocidade média das moléculas e conseqüentemente um aumento nos valores das

suas energias cinéticas. Isso faz com que as colisões sejam mais rápidas e, portanto o tempo de interação das moléculas diminui.

4.5 - Análise crítica

Após a realização das análises das tendências de temperatura e composição dos sistemas, cabe uma crítica aos pontos do diagrama de fases escolhidos para a realização das simulações.

Para este trabalho foram realizadas 54 simulações em diferentes temperaturas e composições. Cada um dos sistemas estudados pode ser representado por um único ponto em um diagrama de temperatura pela composição molar, como indica a figura 4.22.

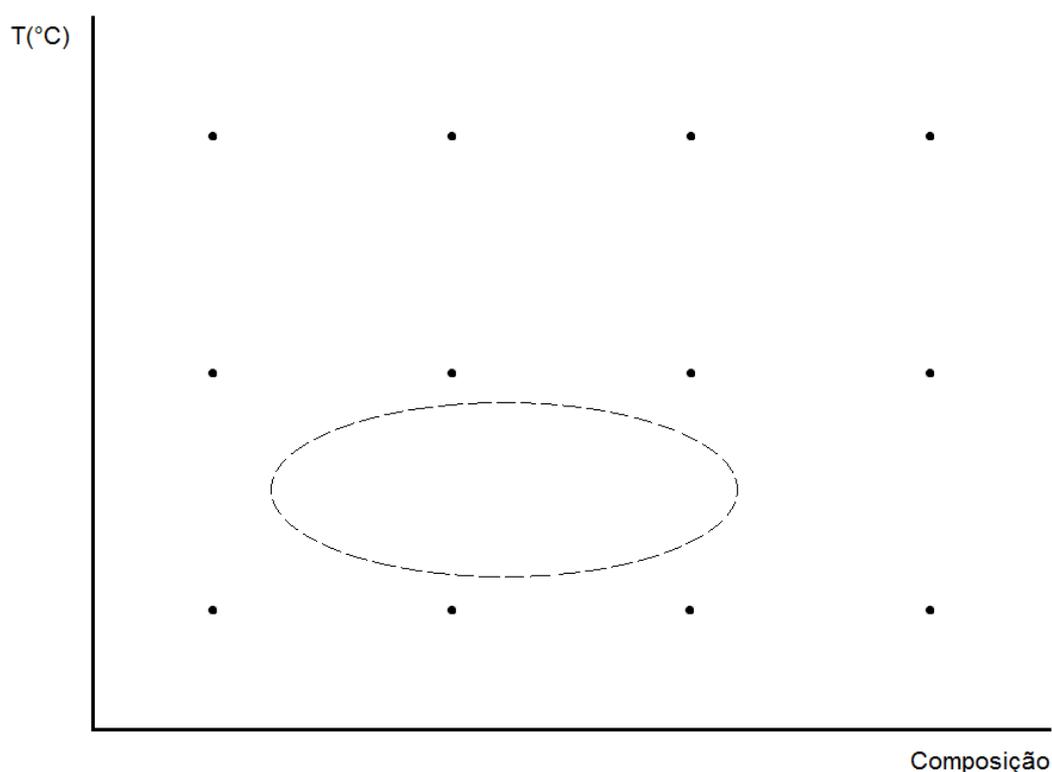


FIGURA 4.22 – Diagrama de fases ilustrativo dos sistemas simulados.

Cada um desses sistemas nos fornece dados que podem nos dar uma percepção geral de tendências do comportamento microscópico da mistura água, água pesada e 3-metilpiridina.

Neste trabalho fizemos simulações com intervalos de 0,1 na fração molar da 3-metilpiridina e de 20 K na temperatura do sistema. Tais intervalos podem ser considerados grandes para a análise de um diagrama de fases, sendo assim, apesar de termos uma percepção geral do comportamento dos sistemas, muitas informações de efeitos de temperatura e composição podem ter sido perdidas por estarem em regiões não simuladas, indicada simbolicamente pela linha tracejada da figura anterior.

Desta forma, para uma análise detalhada dos diagramas de fases, um número muito maior de sistemas em temperaturas e composições distintas deveria ser simulado.

É interessante destacarmos também que para que a opalescência possa ser vista pelo olho humano, devem haver aglomerados com tamanhos da ordem dos comprimentos de onda localizados na região visível do espectro.

Neste trabalho as caixas de simulação possuem cerca de 4 nm de aresta, ou seja, duas ordens de grandeza menor do que um comprimento de onda na região visível do espectro. Desta forma não podemos ter certeza se o sistema apresentaria ou não opalescência, visto que aglomerados com tamanhos da ordem de 10^2 nm não são formados.

Sendo assim, o que observamos nas análises realizadas são tendências microscópicas de organização dos líquidos. Tais tendências são importantes para que se tenha uma ideia do comportamento macroscópico do sistema, porém a extrapolação dos resultados obtidos para sistemas macroscópicos deve ser bastante cautelosa.

A partir do exposto acima podemos entender que para uma análise do possível aparecimento de opalescência em decorrência dos efeitos de temperatura e composição devem-se realizar simulações de dinâmica molecular em sistemas maiores.

Capítulo 5 – Conclusões

Este trabalho mostra análises cinéticas e termodinâmicas que ajudam a compreender melhor como a concentração e a temperatura podem aumentar ou diminuir a solubilidade de uma molécula orgânica.

É importante destacar que os resultados aqui contidos mostram apenas tendências, visto que os sistemas estudados contêm apenas 500 moléculas. Para uma análise mais criteriosa devem-se fazer simulações com uma quantidade maior de moléculas e parâmetros de simulação mais rígidos, como simulações mais longas, integrações de dupla precisão, etc.

As análises realizadas mostraram que a solubilidade em água da 3-metilpiridina se deve principalmente às ligações de hidrogênio entre o nitrogênio da molécula orgânica e o deutério/hidrogênio da água e tende a ser maior com o crescimento da fração molar da molécula orgânica no sistema.

As ligações de H/D tendem a ser mais fortes e mais estruturadas quanto maior for a concentração de 3-metilpiridina e mais baixa for a temperatura do sistema.

A análise de concentração local das moléculas permitiu avaliar mais profundamente as diferenças de concentração entre a água e a água pesada ao redor do átomo de nitrogênio presente nas moléculas de 3-metilpiridina. Esse estudo constatou que a primeira camada de hidratação do N possui a mesma quantidade de água do que de água pesada, mas há uma provável diferença estrutural que favorece as ligações de H em detrimento das de D. A significância desta diferença parece variar com a temperatura e a composição do sistema.

As diferenças de tempo de ligação da água e água pesada em relação ao N da molécula orgânica não é estatisticamente significativa. Outro aspecto notado é a relação inversa entre temperatura e tempo de ligação, isto é: quanto maior a temperatura, menor o tempo de correlação. Isso ocorre, pois a maior temperatura implica num acréscimo na energia cinética das moléculas, fazendo com que as colisões sejam mais rápidas e, portanto o tempo de interação das moléculas diminui.

Capítulo 6 – Trabalhos futuros

Não existe trabalho totalmente terminado. Tudo pode ser aprimorado.

A próxima etapa deste trabalho é o cálculo e a comparação das energias de Gibbs de associação em sistemas contendo 3-metilpiridina/água e 3-metilpiridina/água pesada.

Simulações contendo outros modelos de água/água pesada podem ser utilizadas de forma a comparar os resultados do presente trabalho.

Uma maior quantidade de sistemas em diferentes composições e temperaturas e/ou sistemas maiores podem ser simulados de forma a comparar os resultados com os resultados experimentais de COX (1952) e FLASCHNER (1909).

Capítulo 7 – Referências bibliográficas

ALDER, B. J. & WAINWRIGHT, T. E. "Phase Transition for a Hard Sphere System". *The Journal of Chemical Physics*, **27**: 5, p. 1208-1209, 1 nov. 1957.

ANDON, R. J. L. & COX, J. D. "Phase relationships in the pyridine series. Part I. The miscibility of some pyridine homologues with water". *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, p. 4601, 1952.

ATKINS, P. & DE PAULA, J. Atkins Físico-química, LTC, 7ª ed., 2002

BARBOUR, H. G. & TRACE, J. "The Pharmacological Action of Deuterium Oxide I. Toxicity and Symptoms; Metabolic Rate; Water Exchanges". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **58**: 4, p. 460-482, 12 jan. 1936.

BENJAMIN, L. & BENSON, G. C. "A Deuterium isotope effect on the excess enthalpy of methanol—water solutions¹". *J. Phys. Chem.*, **67**: 4, p. 858-861, 1963.

BERENDSEN, H. J. C. POSTMA, J. P. M.; VAN GUNSTEREN, W. F.; DINOLA, A. & HAAK, J. R. "Molecular dynamics with coupling to an external bath". *The Journal of Chemical Physics*, **81**: 8, p. 3684, 1984.

BREITUNG, E. M.; VAUGHAN, W. E. & MCMAHON, R. J. "Measurement of solute dipole moments in dilute solution: A simple three-terminal cell". *Review of Scientific Instruments*, **71**: 1, p. 224-227, 1 jan. 2000.

BUSSI, G. e DONADIO, D. & PARRINELLO, M. "Canonical sampling through velocity rescaling". *The Journal of Chemical Physics*, **126**: 1, p. 014101, 7 jan. 2007.

CHAPLIN, M.

Disponível em < <http://www.lsbu.ac.uk/water/data.html> >

Acesso em 14 out. 2012.

COX, J. D. "Phase relationships in the pyridine series. Part II. The miscibility of some pyridine homologues with deuterium oxide". *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, p. 4606, 1952.

DARDEN, T.; YORK, D. & PEDERSEN, L. "Particle mesh Ewald: An N·log(N) method for Ewald sums in large systems". *The Journal of Chemical Physics*, **98**: 12, p. 10089, 1993.

DE MOURA, A. F. & FREITAS, L. C. G. Programa Randombox, Universidade Federal de São Carlos, 2004

DE MOURA, A. F.; Programa Concentration, Universidade Federal de São Carlos 2011a.

DE MOURA, A. F.; Programa Residence, Universidade Federal de São Carlos, 2011b.

EISENBERG, D. & KAUZMANN, W. "The Structure and Properties of Water". Oxford University Press, USA, 2005.

EWALD, P. "Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale". *Annalen der Physik*, **369**: 3, p. 253-287, 1921.

FENBY, D. V.; KOONER, Z. S. & KHURMA, J. R. "Deuterium isotope effects in liquid—liquid phase diagrams: A review". *Fluid Phase Equilibria*, **7**: 3–4, p. 327-338, 1981.

FLASCHNER, O. "The miscibility of the pyridine bases with water and the influence of a critical-solution point on the shape of the melting-point curve". *Journal of the Chemical Society*, **95**: 0, p. 668-685, 1 jan. 1909.

FRANKS, F. *Water: A Matrix of Life*. Royal Society of Chemistry, 2000. p. 18

GREENWOOD, N. N. & EARNSHAW, A. *Chemistry of the elements*. Pergamon Press, 1984.

HAILE, J. M. *Molecular Dynamics Simulation: Elementary Methods*. Wiley, 1997.

HAYNES, W. M. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 91^a ed. CRC Press, 2010.

HILL, T. L. *An Introduction to Statistical Thermodynamics*. Dover Publications, 1987.

IAPWS, *Guideline on the Use of Fundamental Physical Constants and Basic Constants of Water*. 2001.

Disponível em: <<http://www.iapws.org/relguide/fundam.pdf>>

Acesso em junho de 2012.

IAPWS, *Release on the IAPWS Formulation 2011 for the Thermal Conductivity of Ordinary Water Substance*. 2011.

Disponível em: <<http://www.iapws.org/relguide/ThCond.pdf>>

Acesso em junho de 2012.

IAPWS, *Revised Release on Viscosity and Thermal Conductivity of Heavy Water Substance*, 2007.

Disponível em: <<http://www.iapws.org/relguide/TransD2O-2007.pdf>>

Acesso em junho de 2012.

JANCOSO, G. & HOOK, W. A. VAN. "Condensed phase isotope effects". *Chem. Rev.*, **74**: 6, p. 689-750, 1974.

JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry*. 2^a ed. Wiley, 2006.

JOB, & G. HERRMANN, F. "Chemical potential—a quantity in search of recognition". *European Journal of Physics*, **27**: 2, p. 353-371, 1 mar. 2006.

JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D.; IMPEY, R. W. & KLEIN, M. L. "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water". *The Journal of Chemical Physics*, **79**: 2, p. 926-935, 15 jul. 1983.

JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S. & TIRADO-RIVES, J. "Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids". *J. Am. Chem. Soc.*, **118**: 45, p. 11225-11236, 1996.

KRISHNAN, C. V. & FRIEDMAN, H. L. "Enthalpies of alkylammonium ions in water, heavy water, propylene carbonate, and dimethyl sulfoxide". *J. Phys. Chem.*, **74**: 22, p. 3900-3907, 1970.

KUSHNER, D. J.; BAKER, A. & DUNSTALL, T. G. "Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds". *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **77**: 2, p. 79-88, fev. 1999.

LEVINE, I. N. *Quantum Chemistry*. 6^a ed. Prentice Hall India, 2008b. p. 369-370

LEVINE, I. *Physical Chemistry*. 6^a ed. McGraw-Hill Science/Engineering/Math, 2008a. p. 370-371

LIDE, D. R. (ED.). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 80^a ed. CRC Press, 1999.

LINDAHL, E; HESS, B.; KUTZNER, C. & VAN DER SPOEL, D.; "Gromacs 4.0: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation", *J. Chem. Theory Comput.* 4, p. 435-447. 2008

LINDAHL, E; HESS, B.; KUTZNER, C.; VAN DER SPOEL, D.; APOL, E.; APOSTOLOV, R.; BERENDSEN, H. J.C; VAN BUUREN, A.; BJELKMAR, P.; VAN DRUNEN, R.; FEENSTRA, A.; GROENHOF, G.; KASSON, P.; LARSSON, P.; MEULENHOF, P.; MURTOLO, T.; PÅLL, S.; PRONK, S.; SCHULZ, R.; SHIRTS, M; SIJBERS, A. & TIELEMAN, P. "Gromacs user manual", v. 4.5.4, 2011

MURRELL, J. N. & JENKINS, A. D. "Properties of liquids and solutions". Wiley & Sons, 1994.

NAKAMURA, M.; TAMURA, K. & MURAKAMI, S. "Isotope effects on thermodynamic properties: mixtures of x(D₂O or H₂O) + (1 - x)CH₃CN at 298.15 K". *Thermochimica Acta*, 253, p. 127-136, 3 abr. 1995.

NIEHS - National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program.

Disponível em:

<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Picoline.pdf>

Acesso em junho de 2012.

NIST - National Institute of Standards and Technology, A gateway to the data collections.

Disponível em: <http://webbook.nist.gov>

Acesso em junho de 2012.

RAHMAN, A. "Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon". *Physical Review*, **136**: 2A, p. A405-A411, 19 out. 1964.

SZYDŁOWSKI, J. & MILEWSKA, A. "Deuterium isotope effect on miscibility of some binary mixtures containing acetonitrile or nitromethane". *Fluid Phase Equilibria*, **162**: 1-2, p. 181-191, ago. 1999.

TIMMERMANS, J. & POPPE, G," Id. dans les systèmes possédant une courbe de saturation negative". *Compt. rend.*, 201, p. 608, 1935

UREY, H. C.; BRICKWEDDE, F. G. & MURPHY, G. M. "A Hydrogen Isotope of Mass 2". *Physical Review*, **39**: 1, p. 164-165, 1 jan. 1932.

VERLET, L. "Computer 'Experiments' on Classical Fluids. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules". *Physical Review*, **159**: 1, p. 98-103, 5 jul. 1967.

WAGMAN, D. D.; EVANS, W. H.; PARKER, V. B.; SCHUMM, R. H; HALOW, I.; BAILEY S. M.,. CHURNEY, K. L. & NUTTALL, R. L. *The NBS tables of chemical thermodynamic properties: selected values for inorganic and C1 and C2 organic substances in SI units*. New York; Washington, D.C.: American Chemical Society and the American Institute of Physics for the National Bureau of Standards, 1982.

WAGNER, W.; COOPER, J. R.; DITTMANN, A.; KIJIMA, J.; H.; KRETZSCHMAR, J.; KRUSE, A.; MARE, R.; OGUCHI, K.; SATO, H.; STÖCKER, I.; ŠIFNER, O.; TAKAISHI, Y.; TANISHITA, I.; TRÜBENBACH, J.; & WILLKOMMEN, T. *The IAPWS industrial formulation for the thermodynamic properties of water and steam*. 122, p. 150-182, 2000.