

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

**Estudo Computacional do líquido GVL (Gama-valerolactona): influência da quiralidade nas propriedades termodinâmicas**

Felippe Mariano Colombari<sup>†</sup>

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: FÍSICO-QUÍMICA

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Gomide Freitas

<sup>†</sup> Bolsista CNPq

SÃO CARLOS - SP

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Felipe Mariano Colombari, realizada em 21/07/2017:

Prof. Dr. Luiz Carlos Gomides Freitas  
UFSCar

Profa. Dra. Quezia Bezerra Cass  
UFSCar

Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa  
UFSCar

Profa. Dra. Kaline Rabelo Coutinho  
USP

Prof. Dr. Rogério Custodio  
UNICAMP

*“Tudo que existe no universo é fruto do acaso e da necessidade.”*

*Demócrito*

*“São somente aqueles que nada fazem os que não cometem erros.”*

*Pyotr Kropotkin*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Gomide Freitas, pela oportunidade, pela orientação e pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. André Farias de Moura, por todo o suporte e pelas discussões ao longo do projeto.

À todos do Laboratório de Química Teórica (LQT) pelas discussões, que foram cruciais para meu aprendizado e para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química, ao Departamento de Química e à Universidade Federal de São Carlos pela infra-estrutura.

Ao Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC/MCTI - Brasil) por fornecer recursos computacionais de alta performance do supercomputador SDumont.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado e auxílios financeiros concedidos.

Aos meus pais, Ceile e Paulo; aos meus irmãos, Larissa e Rodrigo e à minha namorada, Caroline, pelo carinho, paciência e compreensão ao longo destes anos.

## Lista de Tabelas

TABELA 1.1 – Breve descrição de algumas interações moleculares relevantes em processos de reconhecimento quiral. . . . .	5
TABELA 3.1 – <i>Ensembles</i> termodinâmicos comumente utilizados em simulações computacionais. . . . .	14
TABELA 3.2 – Comparação entre as principais características dos métodos de Monte Carlo e de Dinâmica Molecular. . . . .	16
TABELA 4.1 – Subdivisão do espaço de fase $\xi$ para os PMFs realizados no vácuo. . . . .	33
TABELA 4.2 – Subdivisão do espaço de fase $\xi$ para os PMFs realizados em fase condensada. . . . .	34
TABELA 5.1 – Valores teóricos das propriedades termodinâmicas do GVL líquido obtidos via simulações de Dinâmica Molecular e de Monte Carlo, acompanhados dos valores experimentais. . . . .	36
TABELA 5.2 – Comparação das estruturas de equilíbrio dos enantiômeros RGVL e SGVL e dos dímeros RR, SS e RS obtidas via química quântica e via campo de forças reparametrizado. . . . .	37
TABELA 5.3 – Dados termodinâmicos de equilíbrio obtidos para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo. . . . .	52
TABELA 5.4 – Dados termodinâmicos fora do equilíbrio obtidos para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo. . . . .	55
TABELA 5.5 – Valores estimados para a entropia configuracional obtidos para a distribuição de probabilidade de uma molécula de GVL ao redor da molécula de GVL de referência. . . . .	58
TABELA 5.6 – Valores de energia livre de Gibbs para o processo de associação de moléculas de GVL em fase condensada quiral. . . . .	65
TABELA A.1 – Coordenadas cartesianas para a molécula SGVL. . . . .	70
TABELA A.2 – Parâmetros de potencial de estiramento de ligação para o GVL: $r_0$ obtido via química quântica e $k_r$ extraído do campo de forças OPLSAA. . . . .	70
TABELA A.3 – Parâmetros de potencial de deformação angular para o GVL: $\theta_0$ obtido via química quântica e $k_\theta$ extraído do campo de forças OPLSAA. . . . .	71

TABELA A.4 – Parâmetros de Rickaert-Bellemans para os diedros da molécula GVL extraído do campo de forças OPLSAA. . . . .	72
TABELA A.5 – Parâmetros de Lennard-Jones e cargas atômicas parciais ChelpG para a molécula GVL. . . . .	73
TABELA A.6 – Parâmetros de Lennard-Jones e cargas atômicas parciais ChelpG para a molécula 1-cloro-1-aminoetano. . . . .	73

## Lista de Figuras

FIGURA 1.1 – Enantiômeros S (à esquerda) e R (à direita) da molécula orgânica $\gamma$ -valerolactona (GVL). . . . .	3
FIGURA 1.2 – Representação dos diferentes pares GVL-GVL formados. . . . .	5
FIGURA 3.1 – Representação dos potenciais de estiramento de ligação, de deformação angular e de torção de diedro. . . . .	10
FIGURA 3.2 – Representação dos potenciais de interação intramoleculares 1,4 e intermoleculares. . . . .	11
FIGURA 3.3 – Representação das componentes coesivas e repulsivas do potencial de Lennard-Jones. . . . .	12
FIGURA 3.4 – Esquema genérico de um passo de Monte Carlo para sistemas rígidos. . . . .	18
FIGURA 3.5 – Esquema genérico de um passo de dinâmica molecular. . . . .	19
FIGURA 3.6 – Representação bidimensional de condições periódicas de contorno ao redor da caixa de simulação central. . . . .	25
FIGURA 4.1 – Metodologia de análise dos dímeros RR, SS e RS mais estáveis obtidos em uma mistura racêmica de GVL. . . . .	31
FIGURA 5.1 – Estrutura obtida para o enantiômero SGVL via otimização de geometria no nível DFT acompanhada de seus novos tipos atômicos empregados no processo de reparametrização do campo de forças OPLSAA. . . . .	35
FIGURA 5.2 – Estruturas dos dímeros RR, SS e RS de GVL obtidas via otimização de geometria no nível DFT. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização. . . . .	38
FIGURA 5.3 – Distribuição radial de pares (RDF) para as interações homoquirais e heteroquirais na mistura racêmica de GVL. À esquerda são apresentadas as correlações entre os carbonos quirais (C4) e à direita são apresentadas as correlações entre os oxigênios do anel (O1). . . . .	39
FIGURA 5.4 – Energias de interação calculadas via campo de força para os dímeros RR, SS e RS de menor energia coletados ao longo de simulação de Monte Carlo para a mistura racêmica de GVL. . . . .	40

FIGURA 5.5 – Energias de interação calculadas via HF-3c (à esquerda) e via PBEh-3c (à direita), para os dímeros RR, SS e RS de menor energia coletados ao longo de simulação de Monte Carlo para a mistura racêmica de GVL. . . . .	41
FIGURA 5.6 – Perfis de potencial químico obtidos para um modelo iônico monoatômico com carga positiva entre 0 e 2 e utilizando-se GVL ou água TIP4P como solventes. . . . .	43
FIGURA 5.7 – Perfis de potencial químico obtidos para um modelo iônico monoatômico com carga negativa entre 0 e -2 e utilizando-se GVL ou água TIP4P como solventes. . . . .	44
FIGURA 5.8 – Perfis de potencial químico obtidos para os enantiômeros R e S de 1-cloro-1-aminoetano utilizando-se GVL racêmico como solvente. . . . .	46
FIGURA 5.9 – Perfis de potencial químico obtidos para os enantiômeros R e S de 1-cloro-1-aminoetano utilizando-se SGVL como solvente. . . . .	48
FIGURA 5.10 – Perfis de energia livre de Helmholtz para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo (para T = 275 K, 300 K e 325 K) de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais. . . . .	49
FIGURA 5.11 – Componentes energéticas e de penalidade entrópica para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo (para T = 300 K) de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais. . . . .	51
FIGURA 5.12 – PMF quirodiastáltico obtido ao longo da coordenada $\xi$ para T = 275 K, 300 K e 325 K. . . . .	53
FIGURA 5.13 – Contribuições energéticas e de penalidades entrópicas obtidas para o PMF quirodiastáltico (para T = 275 K, 300 K e 325 K). . . . .	54
FIGURA 5.14 – Espaço de fase configuracional correspondente ao carbono quiral da molécula RGVL (à esquerda) e SGVL (à direita) na casca esférica de raio $\xi = 0,35$ nm ao redor do carbono quiral da molécula SGVL. . . . .	56
FIGURA 5.15 – Distribuição espacial de probabilidades (isovalores = $10^{-4}$ , $10^{-3}$ e $10^{-2}$ , da representação mais clara para a mais escura) correspondente à distribuição do carbono quiral de uma segunda molécula GVL ao redor do carbono quiral da molécula GVL de referência para a $\xi = 0,35$ nm. . . . .	57

FIGURA 5.16 – Mapa de probabilidades para as posições do carbono quiral dos enantiômeros RGVL ou SGVL ao redor do carbono quiral da molécula de referência SGVL dado em coordenadas esféricas, sendo $\xi = 0,35$ nm. . . . .	59
FIGURA 5.17 – Mapa de probabilidades para as posições do carbono quiral dos enantiômeros RGVL ou SGVL ao redor do carbono quiral da molécula de referência SGVL dado em coordenadas esféricas, sendo $\xi = 0,45$ nm. . . . .	60
FIGURA 5.18 – Mapa de probabilidades para as posições do carbono quiral dos enantiômeros RGVL ou SGVL ao redor do carbono quiral da molécula de referência SGVL dado em coordenadas esféricas, sendo $\xi = 1,80$ nm. . . . .	61
FIGURA 5.19 – Perfis de energia livre de Gibbs para o processo de associação de moléculas de GVL na presença de solvente quiral (RGVL ou SGVL) de modo a formar o dímero heteroquiral SR. . . . .	63
FIGURA 5.20 – Perfis de energia livre de Gibbs para o processo de associação de moléculas de GVL na presença de solvente quiral (RGVL ou SGVL) de modo a formar os dímeros homoquirais SS e RR. . . . .	64
FIGURA 5.21 – Representação da primeira camada de solvatação da molécula SGVL de referência para os dímeros SS na presença dos solventes SGVL (ciano, à esquerda) e RGVL (vermelho, à direita). Somente os carbonos quirais são mostrados. . . . .	66
FIGURA 5.22 – Distribuição radial de pares para a correlação entre o carbono quiral da molécula $GVL^{ref}$ e os carbonos quirais das moléculas de GVL na primeira camada de solvatação. . . . .	67

## Resumo

ESTUDO COMPUTACIONAL DO LÍQUIDO GVL (GAMA-VALEROLACTONA): INFLUÊNCIA DA QUIRALIDADE NAS PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS. A molécula orgânica Gama-valerolactona (GVL), além de possuir características que a classificam como “solvente verde”, é uma molécula quiral, apresentando potenciais aplicações em processos enantioseletivos diversos. Uma vez refinados os parâmetros de simulação adequados para o líquido, diferentes modelos computacionais foram empregados na investigação do efeito da quiralidade em suas propriedades termodinâmicas. No equilíbrio termodinâmico não foram observadas diferenças energéticas ou estruturais entre os líquidos enantiometricamente puros RGVL ou SGVL e a mistura racêmica. A análise dos pares de GVL mais estáveis extraídos de uma simulação de Monte Carlo da mistura racêmica foi capaz de revelar diferenças sutis nas energias de interação obtidas para pares homoquirais (RR e SS) e heteroquirais (RS e SR), mostrando um sutil favorecimento energético para os pares homoquirais. Por outro lado, uma discriminação quiral mais significativa foi obtida com a utilização de métodos fora do equilíbrio termodinâmico. O processo de solvatação dos enantiômeros R e S do soluto 1-cloro-1-aminoetano (CAE) no líquido quiral SGVL realizado via Perturbação Termodinâmica resultou em um potencial químico cerca de  $3,3 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor para enantiômero R-CAE em relação ao S-CAE, indicando que a utilização de GVL como líquido quiral tem a capacidade de aumentar o rendimento de processos que envolvam espécies quirais em fase condensada. O processo de associação de moléculas de GVL formando dímeros homoquirais (SS) e heteroquirais (SR) no vácuo, realizado com o método de *Umbrella Sampling*, mostrou que embora ambos os pares tenham apresentado valores praticamente iguais de energia livre de associação, diferenças significativas puderam ser observadas nos perfis de energia livre quando maior contato molecular é imposto pelo confinamento espacial do potencial de *Umbrella Sampling*. Tal processo de associação de moléculas de GVL também foi estudado na presença dos solventes RGVL e SGVL. Assim, embora valores significativamente menores de energia livre tenham sido obtidos, diferenças de aproximadamente 20 % puderam ser observadas em função da quiralidade do solvente.

**Palavras chave:** Gama-valerolactona, solvente verde quiral, Teoria de Perturbação Termodinâmica, potencial químico, Potencial de Força Média, PMF quirodiastáltico.

## *Abstract*

COMPUTATIONAL STUDY OF LIQUID GVL (GAMMA-VALEROLACTONE): INFLUENCE OF CHIRALITY IN THERMODYNAMIC PROPERTIES. Besides its properties as a “green solvent”, organic molecule Gamma-valerolactone is also a chiral compound, presenting potential applications in enantioselective processes. Once obtained the adequate parameters for liquid phase simulations, different computational models were employed in order to investigate how chirality influences its thermodynamic properties. Under thermodynamic equilibrium, neither energetic nor structural differences between GVL racemic mixture and its enantiomeric pure counterparts were observed. Analysis of the most stable dimers extracted from a Monte Carlo simulation of the racemic mixture revealed subtle interaction energy differences when homochiral (RR and SS) pairs were compared to heterochiral (RS and SR) pairs, which indicated a subtle energetic preference for the homochiral ones. On the other hand, significant chiral discrimination were obtained using nonequilibrium methods. Solvation process for both R and S enantiomers of 1-chloro-1-aminoethane (CAE) in liquid SGVL via Thermodynamic Perturbation Theory resulted in a chemical potential nearly  $3,3 \text{ kJ mol}^{-1}$  lower for R-CAE when compared to S-CAE, indicating that the utilization of GVL as a chiral liquid could increase the yield of processes involving chiral species in condensed phase. Binding process of GVL molecules giving rise to both homochiral (SS) and heterochiral (SR) dimers in vacuum, via Umbrella Sampling method, could show that although both pairs had similar binding free energy values, major differences could be observed on these free energy profiles when higher molecular contact was imposed by Umbrella Sampling spatial confinement. Such binding process of GVL molecules was also studied in both RGVL and SGVL liquids. Thus, although lower binding free energy values were obtained, a nearly 20 % difference could be observed due to solvent chirality.

**Keywords:** Gamma-valerolactone, chiral green solvent, Thermodynamic Perturbation Theory, chemical potential, Potential of Mean Force, chirodiastaltic PMF.

# Sumário

<b>1 – Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 – Gama-valerolactona: um líquido “verde” e quiral . . . . .	1
1.2 – Interações enantiosseletivas entre moléculas de GVL . . . . .	4
1.3 – Simulação computacional de líquidos . . . . .	7
<b>2 – Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>3 – Fundamentação teórica</b>	<b>10</b>
3.1 – O emprego da mecânica clássica: Mecânica Molecular . . . . .	10
3.2 – Obtenção de <i>ensembles</i> termodinâmicos . . . . .	13
3.2.1 – Método de Monte Carlo via algoritmo de Metropolis . . . . .	17
3.2.2 – Métodos de Dinâmica Molecular . . . . .	18
3.3 – Métodos fora do equilíbrio . . . . .	21
3.3.1 – Teoria da perturbação termodinâmica . . . . .	22
3.3.2 – Potencial de Força Média . . . . .	23
3.4 – Condições periódicas de contorno . . . . .	24
<b>4 – Metodologia</b>	<b>27</b>
4.1 – Otimização e validação de parâmetros de simulação . . . . .	28
4.1.1 – Simulações de Monte Carlo . . . . .	29
4.1.2 – Simulações de Dinâmica Molecular . . . . .	29
4.2 – Aplicações do Método de Monte Carlo . . . . .	31

4.2.1 – Energias de interação nos diferentes dímeros RR, SS e RS em fase condensada . . . . .	31
4.2.2 – Obtenção de potenciais químicos ( $\mu$ ) via Perturbação Termodinâmica . . . . .	32
4.3 – Aplicações de Dinâmica Molecular . . . . .	33
4.3.1 – Potencial de força médio entre enantiômeros de GVL . . . . .	33
<b>5 – Resultados</b>	<b>35</b>
5.1 – Obtenção e validação dos parâmetros para simulação clássica . . . . .	35
5.2 – Métodos de Monte Carlo . . . . .	40
5.2.1 – Energias de interação nos diferentes dímeros RR, SS e RS em fase condensada . . . . .	40
5.2.2 – Solvatação de íons em GVL . . . . .	43
5.2.3 – Solvatação de soluto quiral em GVL . . . . .	46
5.3 – Dinâmica Molecular . . . . .	49
5.3.1 – Associação de moléculas de GVL no vácuo . . . . .	49
5.3.2 – Associação de moléculas de GVL em fase condensada quiral . . . . .	62
<b>6 – Conclusões</b>	<b>68</b>
<b>A – Apêndice</b>	<b>70</b>
A.1 – Parâmetros de simulação para a molécula Gama-valerolactona . . . . .	70
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>74</b>

# 1 – Introdução

## 1.1 – Gama-valerolactona: um líquido “verde” e quiral

Os processos empregados nas diferentes áreas da química são majoritariamente realizados em solução, sendo os solventes responsáveis por funções como transporte de massa e de calor, além da promoção da dissolução e do contato entre os reagentes,<sup>1</sup> fatores que influenciam diretamente o rendimento das mais diferentes rotas reacionais. Os compostos empregados como solvente, por serem usualmente derivados do petróleo, são responsáveis por significativo impacto ambiental em todas as etapas de manuseio - desde a obtenção até a destinação final dos resíduos<sup>2</sup> - sendo potenciais contaminantes do solo, de corpos aquáticos e da atmosfera, oferecendo riscos à fauna, à flora e à saúde humana.

Tendo em vista que as principais rotas de destinação de tais resíduos envolvem a destilação ou a incineração, processos que demandam gasto energético considerável ou ainda podem gerar emissões atmosféricas, a crescente demanda por processos químicos leva a ciência e a tecnologia a um novo paradigma: o desenvolvimento de metodologias que apresentem impacto e riscos significativamente reduzidos. Assim, embora métodos que eliminem ou reduzam a utilização de solventes sejam preferíveis, tal feito não é possível para a grande maioria dos processos químicos usuais. Nesse contexto, novas orientações da química visam substituir os solventes amplamente utilizados na indústria por alternativas ecológica e economicamente viáveis, de modo a minimizar racionalmente os potenciais danos à saúde e ao ambiente decorrentes de processos químicos.

No início da década de 1990, foi definido o conceito de ‘Química Verde’ como o “design de processos e compostos químicos de maneira a reduzir ou eliminar o uso e geração de substâncias nocivas”.<sup>3</sup> A ‘Química Verde’ tem como diretriz 12 princípios<sup>3,4</sup>

- i.* Prevenção da geração de resíduos;
- ii.* Economia de átomos;
- iii.* Síntese de produtos menos nocivos;
- iv.* Elaboração de compostos mais seguros;
- v.* Solventes e compostos auxiliares mais seguros;
- vi.* Busca pela eficiência energética;

- vii.* Uso de matéria-prima renovável;
- viii.* Redução da geração de derivados;
- ix.* Uso de reagentes catalíticos;
- x.* Desenho para degradação;
- xi.* Análise em tempo real para prevenção da poluição;
- xii.* Química intrinsecamente segura para prevenção de acidentes.

que tem como objetivo o desenvolvimento e aplicação de métodos e processos, desde o nível molecular, que minimizem eventuais danos ambientais. No entanto, é importante ressaltar que estas práticas não são restritas à reduzida escala dos laboratórios de pesquisa, sendo também de extrema importância suas aplicações nas mais diversas ramificações do setor industrial além de promover o interesse de profissionais ligados ao meio ambiente e do público em geral.<sup>3</sup>

Baseados nas orientações enumeradas acima, nos últimos anos diferentes grupos de pesquisa têm demonstrado interesse na molécula orgânica gama-valerolactona (GVL), líquido que pode ser considerado uma alternativa sustentável aos solventes comumente utilizados na indústria química devido às suas propriedades físico-químicas ambientalmente compatíveis, à segurança nas etapas de manuseio e transporte, além de seu baixo custo de obtenção à partir de fontes renováveis (biomassa vegetal e resíduos lignocelulósicos).<sup>5,6</sup> Comparando-se as propriedades do GVL com as de outros solventes comumente utilizados, notam-se algumas vantagens relevantes, dentre as quais se destacam sua toxicidade reduzida, seu elevado ponto de ebulição (208 °C),<sup>5</sup> além de sua reduzida pressão de vapor até 80 °C, parâmetro de extrema importância no controle de emissões atmosféricas. Embora o GVL seja 100 % solúvel em água,<sup>7</sup> não se observa a formação de mistura azeotrópica, de modo que a separação de ambos os líquidos pode ser realizada em um processo de destilação simples,<sup>5</sup> demandando menor gasto energético quando comparado ao etanol, por exemplo. Ainda, é importante ressaltar que o composto não forma peróxidos sob condições ambientais padrão, fatores muito importantes para a segurança no armazenamento.

No que diz respeito à estabilidade química, tal composto, na ausência de água e catalisadores apropriados (ácidos ou bases), é estável por várias semanas a T = 150 °C. Na presença de água, temperaturas superiores a 60 °C favorecem a abertura reversível do anel de

modo a formar o composto ácido-4-hidroxicinâmico (4-HVA).<sup>8</sup> Assim, sob condições experimentais brandas, o líquido pode ser incorporado à lista dos chamados “solventes verdes”, líquidos moleculares alternativos que visam substituir os solventes derivados de petróleo em processos industriais.<sup>5,9</sup>

Com o crescente interesse neste composto nos últimos anos, aplicações nas mais diversas áreas da química vêm sendo reportadas. Assim, destacam-se a utilização como solvente no processamento de biomassa vegetal,<sup>10,11</sup> como aditivo em combustíveis e como intermediário para a produção de combustíveis avançados<sup>5,6</sup> e líquidos iônicos.<sup>12</sup> Ainda, ao buscar por aplicações menos recentes, encontram-se dados da utilização do GVL em outras sub-áreas da química, como na síntese de fármacos diversos<sup>13-16</sup> e de compostos agrícolas.<sup>17,18</sup>

Analisando-se a estrutura da molécula gama-valerolactona (Fig. 1.1), duas características importantes podem ser observadas:

- i.* A ausência de hidrogênio prótico, afetando diretamente suas interações intermoleculares e, conseqüentemente, suas propriedades como solvente;
- ii.* A presença de um carbono assimétrico, dando origem aos dois enantiômeros RGVL e SGVL, afetando diretamente suas interações com moléculas quirais e podendo exercer significativa influência em processos enantiosseletivos.

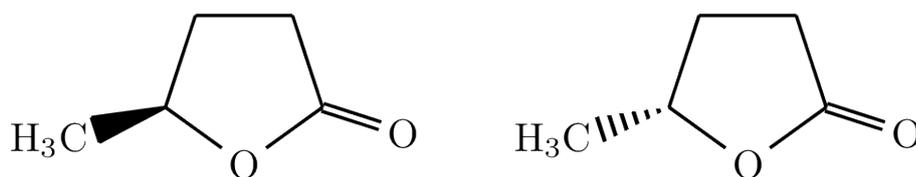


FIGURA 1.1 – Enantiômeros S (à esquerda) e R (à direita) da molécula orgânica  $\gamma$ -valerolactona (GVL).

De fato, grande parte das aplicações citadas até aqui são focadas no uso como solvente verde, enfatizando a primeira característica mencionada e deixando em segundo plano as possibilidades de uso como meio quiral para processos enantiosseletivos diversos. Somente em 2015, em nova revisão bibliográfica,<sup>19</sup> foi dado destaque às potencialidades do GVL como “meio reacional renovável e não tóxico para síntese assimétrica” bem como precursor quiral na síntese de líquidos iônicos quirais. Assim, de modo a se obter o GVL enantiomericamente enriquecido partindo-se da biomassa vegetal, métodos sintéticos começaram a ser estudados obtendo-se, através da utilização de catalisadores adequados, um excesso enantiomérico significativo do enantiômero SGVL.

## 1.2 – Interações enantiosseletivas entre moléculas de GVL

Embora ausentes na literatura, dados referentes à utilização da molécula GVL como líquido enantiomericamente puro podem trazer novas perspectivas de aplicações para o composto. Interações enantiosseletivas, induzidas pelas pequenas diferenças energéticas observadas em função da quiralidade, vêm exercendo papel fundamental na ciência moderna. Desde as interações **quiroidiastálticas**<sup>a</sup> existentes entre biomoléculas homoquirais (por exemplo, as proteínas formadas apenas por L-aminoácidos) e os fármacos quirais<sup>21</sup> até as mais recentes aplicações em biotecnologia impulsionadas pelo crescente avanço no desenvolvimento de nanomateriais quirais,<sup>22-25</sup> o papel dos solventes quirais no reconhecimento e na síntese de compostos assimétricos deve ser destacado.<sup>26</sup>

Um exemplo interessante encontrado na literatura é a utilização da molécula orgânica quiral carbonato de propileno (CProp) como meio reacional em processos organocatalíticos assimétricos.<sup>27</sup> Neste estudo foi mostrado que para a utilização do enantiômero R-prolina como catalisador, o rendimento reacional e a enantiosseletividade foram significativamente aumentadas quando a mistura racêmica do solvente foi substituída pelo líquido enantiomericamente puro R-CProp. Embora o carbonato de propileno, um líquido que também possui propriedades que o classifiquem como “verde”, tenha sido estudado em nosso laboratório,<sup>28,29</sup> suas potencialidades como solvente quiral não foram exploradas. Nesse contexto, nossa investigação pretende ir além, investigando as potenciais vantagens da utilização do GVL como solvente verde em processos enantiosseletivos com a utilização de simulações computacionais.

De modo geral, a discriminação quiral é um efeito ainda não totalmente compreendido. Sabendo-se que os dois enantiômeros da molécula de GVL devem apresentar as mesmas propriedades em meios aquirais, a separação destes consiste em uma tarefa difícil, sendo necessária a utilização de um seletor quiral capaz de reconhecer a configuração espacial de ambas as espécies, resultando em diferenças de energia de interação.<sup>30,31</sup> Estas diferenças, por sua vez, apresentam magnitude intrinsecamente reduzida e dependem diretamente dos tipos de interações intermoleculares envolvidas, conforme mostrado na Tabela 1.1, adaptada da literatura.<sup>30</sup>

---

<sup>a</sup>“que servem para distinguir”<sup>20</sup>

TABELA 1.1 – Breve descrição de algumas interações moleculares relevantes em processos de reconhecimento quiral.

Interação	Intensidade relativa		Distância de atuação ( $r$ )
Ligação de H	Muito forte	Atrativa	Longo alcance
Coulômbica	Muito forte	Atrativa ou repulsiva	Médio alcance ( $r^{-1}$ )
Dipolo-dipolo	Intermediária	Atrativa	Curto alcance ( $r^{-3}$ )
Impedimento estérico	De fraca a muito forte	Repulsiva	Curto a muito curto alcance
Dipolo-dipolo induzido	Fraca	Atrativa	Muito curto alcance ( $r^{-6}$ )
Dispersão de London	Muito fraca	Atrativa	Muito curto alcance ( $r^{-6}$ )

Na molécula de GVL a diferença estrutural entre os enantiômeros se dá pela troca de posição de um átomo de hidrogênio (-H) por um grupo metila (-CH<sub>3</sub>) no carbono quiral (Fig. 1.1). Estes grupos não são diretamente responsáveis por contribuições significativas das interações eletrostáticas, além de não promover a formação de ligações de hidrogênio ou variações significativas das interações dipolo-dipolo. De fato, dentre as interações descritas na Tabela 1.1, pode-se esperar diferenças significativas principalmente de efeitos estéricos, visto que os grupos citados acima possuem volumes de van der Waals significativamente diferentes. Desse modo, a associação de moléculas de GVL de modo a formar pares estáveis pode apresentar diferenças conformacionais significativas por conta da quiralidade, uma vez que os contatos repulsivos tendem a ser minimizados.

Levando-se em consideração a quiralidade da molécula, diferentes complexos diméricos podem ser formados, conforme esquematizado na Figura 1.2.

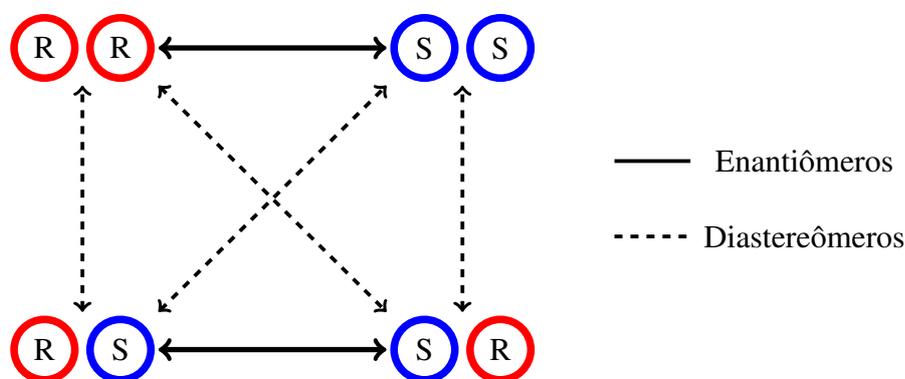


FIGURA 1.2 – Representação dos diferentes pares GVL-GVL formados.

Os diferentes dímeros formados podem ser classificados como **homoquirais** se o

par possuir a mesma quiralidade (pares RR ou SS) ou **heteroquirais** se o par possuir quiralidade oposta (pares RS ou SR). Para cada um dos casos, os pares constituintes são enantiômeros, visto que os dímeros RR e SS são imagens especulares, bem como os dímeros RS e SR. Por outro lado, um dímero homoquiral e um dímero heteroquiral são diastereômeros visto que não são imagens especulares entre si. Desse modo, dímeros cuja relação é enantiomérica possuem energia de interação igual enquanto dímeros que são diastereoisômeros devem possuir energia de interação diferente.

$$E_{\text{int}}^{\text{SS}} = E_{\text{int}}^{\text{RR}} \neq E_{\text{int}}^{\text{RS}} = E_{\text{int}}^{\text{SR}}. \quad (1.1)$$

Como destacado na Tabela 1.1, efeitos estéricos tendem a se tornar tão fortemente repulsivos quanto menor for a distância entre as moléculas. No entanto, na ausência de interações fortemente atrativas para compensar tal repulsão, tais efeitos, por serem termodinamicamente desfavoráveis, tendem a ser minimizados no equilíbrio termodinâmico. Cabe destacar, aqui, o papel de sistemas fora do equilíbrio termodinâmico na discriminação quiral. Modelos teóricos simplificados de dímeros homoquirais e heteroquirais<sup>32,33</sup> mostram que a enantiosseletividade é amplificada quando distâncias moleculares menores do que as observadas na região de mínimo de energia são impostas. Seguindo o mesmo raciocínio, resultados de química quântica obtidos no estudo da formação de dímeros homoquirais e heteroquirais também enfatizam o papel de conformações de maior energia, nas quais efeitos repulsivos estão presentes, na magnitude da discriminação quiral.<sup>34,35</sup> Experimentalmente, processos enantiosseletivos que visam o reconhecimento, a separação ou a síntese de compostos quirais geralmente utilizam mecanismos fora do equilíbrio termodinâmico para que maior rendimento possa ser alcançado, podendo-se destacar a utilização de confinamento em cavidades,<sup>36-38</sup> em nanoespaços biológicos,<sup>39</sup> bem como a utilização de ultra-altas pressões.<sup>40</sup>

O confinamento espacial obtido por tais métodos, embora tenha como consequência direta a diminuição de entropia configuracional (maior penalidade entrópica:  $-T\Delta S$ ), promove maior contato molecular fazendo com que diferenças energéticas ( $\Delta U$ ) originadas de interações repulsivas (devido à efeitos estéricos, por exemplo) e interações atrativas (que não ocorrem no equilíbrio por conta de efeitos estéricos) sejam amplificadas.

### 1.3 – Simulação computacional de líquidos

A diversidade do tema e o custo elevado dos experimentos necessários tornam a simulação *in silico* de processos uma linha de pesquisa atraente. Simulações computacionais tornam possíveis a criação de modelos que relacionam detalhes microscópicos - como interações específicas e as estruturas resultantes destas interações - do sistema de interesse e suas propriedades macroscópicas - como correlações energéticas e/ou estruturais e as funções termodinâmicas que se originam destas correlações<sup>3</sup> - dando um caráter não somente complementar aos experimentos, mas também preditivo uma vez que permitem explorar mecanismos por um viés atomístico. Tal tratamento vai diretamente de encontro com os princípios da química verde e, com o desenvolvimento de algoritmos cada vez mais eficientes em conjunção com a crescente potencia computacional disponível, a modelagem de sistemas com maior grau de complexidade tem se tornado possível em tempo comparável ao da realização dos experimentos.

Do ponto de vista teórico, o tratamento computacional de líquidos apresenta algumas complicações fundamentais visto que, apesar da densidade relativamente elevada, líquidos apresentam alta mobilidade molecular, elevado número de graus de liberdade e elevado número de interações. Assim, o tratamento destes sistemas via química quântica - cuja demanda computacional depende do número de elétrons e de funções de base eletrônicas - se torna inviável. Entretanto, para a descrição de propriedades que não dependem explicitamente dos graus de liberdade eletrônicos podem ser utilizadas, de maneira satisfatória e com reduzido custo computacional, metodologias baseadas na mecânica clássica, que descrevem o sistema de interesse com uma série de parâmetros empíricos - ou **campo de forças** - desenvolvidos para reproduzir, via experimento computacional, dados termodinâmicos experimentais.

Neste projeto foram estudadas as propriedades termodinâmicas e estruturais, através de modelagem molecular, da molécula orgânica gama-valerolactona, um composto com potencialidade para a utilização como “solvente verde” quiral na indústria química. Na literatura, alguns dados termodinâmicos teóricos e experimentais para o GVL e também para diferentes misturas estão disponíveis para comparação. Em um trabalho teórico-experimental,<sup>41</sup> a utilização do campo de forças OPLSAA<sup>42</sup> - padrão para a simulação de sistemas em fase condensada como líquidos puros e suas soluções - resulta em um potencial mais atrativo, à partir do qual se obtém dados termodinâmicos como a densidade e o calor de vaporização superestimados quando comparados aos valores obtidos experimentalmente por tais autores e por outros trabalhos.<sup>43,44</sup>

É importante destacar que apesar da existência de diversos campos de força, cada qual com os parâmetros necessários para descrever sítios semelhantes aos encontrados na molécula de GVL, não há modelo atomístico capaz de descrever por completo as propriedades do líquido puro e de suas misturas com nível adequado de precisão. Assim, o objetivo inicial desta investigação foi a otimização dos parâmetros do campo de forças OPLSAA para o GVL de modo a se reproduzir de maneira satisfatória seus dados termodinâmicos experimentais, além de validar a estrutura de seus dímeros em relação às geometrias obtidas via química quântica. Na sequência, tendo em vista que modelos que exploram os efeitos da quiralidade da molécula ainda são uma lacuna na literatura, tais parâmetros foram então utilizados para descrever as propriedades do GVL - tanto como mistura racêmica quanto como líquido enantiomericamente puro - na solvatação de íons e de moléculas quirais, além de se estudar a formação de dímeros tanto no vácuo quanto em fase condensada quiral.

No que diz respeito aos métodos computacionais, o emprego de metodologias adequadas se faz necessário para que as pequenas diferenças de interação existentes entre pares homoquirais e heteroquirais sejam capturadas e investigadas.

## 2 – Objetivos

Os objetivos específicos deste projeto de pesquisa são:

- Descrever as propriedades termodinâmicas e estruturais da molécula orgânica Gama-valerolactona (GVL);
- Comparar as energias de interação entre enantiômeros nos dímeros RR, SS e RS mais estáveis extraídos de uma simulação da mistura racêmica de GVL;
- Investigar as propriedades do líquido na solvatação de modelos iônicos monoatômicos (positivos e negativos) comparativamente à água;
- Investigar as propriedades do líquido SGVL (comparativamente à mistura racêmica de GVL) na solvatação dos enantiômeros R e S da molécula quiral 1-cloro-1-aminoetano (CAE);
- Comparar os valores de energia livre para o processo de associação de moléculas de GVL de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais no vácuo;
- Comparar os valores de energia livre para o processo de associação de moléculas de GVL de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais na presença de fase condensada quiral (RGVL ou SGVL).

### 3 – Fundamentação teórica

#### 3.1 – O emprego da mecânica clássica: Mecânica Molecular

Como regra geral, define-se que um sistema pode ser tratado classicamente se o espaçamento médio existente entre as partículas que o constituem for maior do que seu comprimento de onda térmico de de Broglie<sup>45</sup>

$$\left(\frac{V}{N}\right)^{\frac{1}{3}} \gg \left(\frac{h^2}{2\pi m k_B T}\right)^{\frac{1}{2}}, \quad (3.1)$$

sendo o termo à esquerda da desigualdade o espaçamento médio interpartículas ( $l$ ) e o termo à direita o comprimento de onda térmico de de Broglie ( $\lambda$ ). Dessa forma, ao satisfazer tal condição, efeitos quânticos podem ser desprezados visto que não há sobreposição de funções de onda. O sistema estudado, portanto, apresenta comportamento que obedece a estatística clássica de Maxwell-Boltzmann.

Na mecânica molecular, modelos empíricos simples de estrutura molecular são empregados: átomos, representados por esferas, são unidos via ligações químicas, representadas por molas. Em tais modelos, a função de energia potencial total pode ser separada em diferentes contribuições, transformando o problema de muitos corpos original em uma soma de vários problemas de 2, 3 ou 4 corpos, dada por

$$V_{total} = V_r + V_\theta + V_\phi + V_{coulomb} + V_{LJ}. \quad (3.2)$$

As interações ligantes, ilustradas na Figura 3.1, descrevem os potenciais de interação entre átomos quimicamente ligados: o potencial de estiramento de ligação, o potencial de deformação angular e o potencial de torção de diedro.

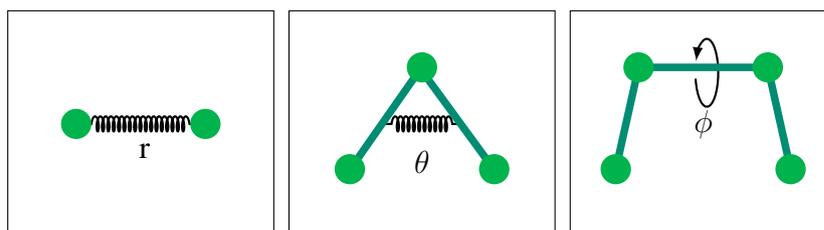


FIGURA 3.1 – Representação dos potenciais de estiramento de ligação, de deformação angular e de torção de diedro.

As ligações químicas são descritas por potenciais harmônicos que representam o estiramento destas ligações em torno de um valor de equilíbrio  $r_0$

$$V_r = \frac{1}{2} \sum_{bonds} k_{ij} (r - r_0)^2. \quad (3.3)$$

De maneira análoga ao potencial de ligação, os ângulos (ABC e BCD) também são representados por potenciais harmônicos de flexão angular centrados em seus valores de equilíbrio  $\theta_0$

$$V_\theta = \frac{1}{2} \sum_{angles} k_{ijk} (\theta - \theta_0)^2, \quad (3.4)$$

sendo  $k$  as constantes de força dos osciladores harmônicos para os respectivos potenciais. A torção de diedro (ABCD), pode ser representada pela função periódica de Ryckaert-Bellemans

$$V_{\phi_{RB}} = \sum_{n=0}^5 C_n (\cos(\psi))^n, \quad (3.5)$$

implementada em muitos *softwares* devido à sua maior eficiência computacional. Os diferentes valores de  $C_n$  correspondem aos coeficientes do potencial e  $\psi = \phi - 180^\circ$ .

As interações não-ligantes, representadas na Figura 3.2, descrevem as interações entre átomos não ligados quimicamente, podendo corresponder à interações entre átomos separados por 3 ou mais ligações em uma molécula ou ainda à interações intermoleculares.

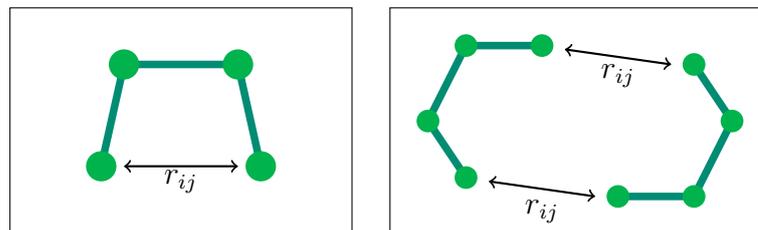


FIGURA 3.2 – Representação dos potenciais de interação intramoleculares 1,4 e intermoleculares.

O termo correspondente ao potencial de Coulomb

$$V_{coulomb} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{j<i} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (3.6)$$

descreve as interações eletrostáticas entre os átomos com cargas  $q_i$  e  $q_j$ , sendo  $r_{ij}$  a distância entre os sítios  $i$  e  $j$ . Por fim, o potencial de Lennard-Jones

$$V_{LJ} = \sum_i \sum_{j < i} 4\epsilon_{ij} \left( \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) \quad (3.7)$$

descreve as interações de van der Waals entre pares, sendo  $\sigma_{ij}$ , de maneira simplificada, ao raio atômico e  $\epsilon_{ij}$  a força de interação entre os sítios. Tal equação combina um termo atrativo ( $-r^{-6}$ ) que tem origem na mecânica quântica e descreve a dispersão de London e um termo repulsivo ( $r^{-12}$ ) que se deve à repulsão de Pauli, conforme ilustrado na Figura 3.3.

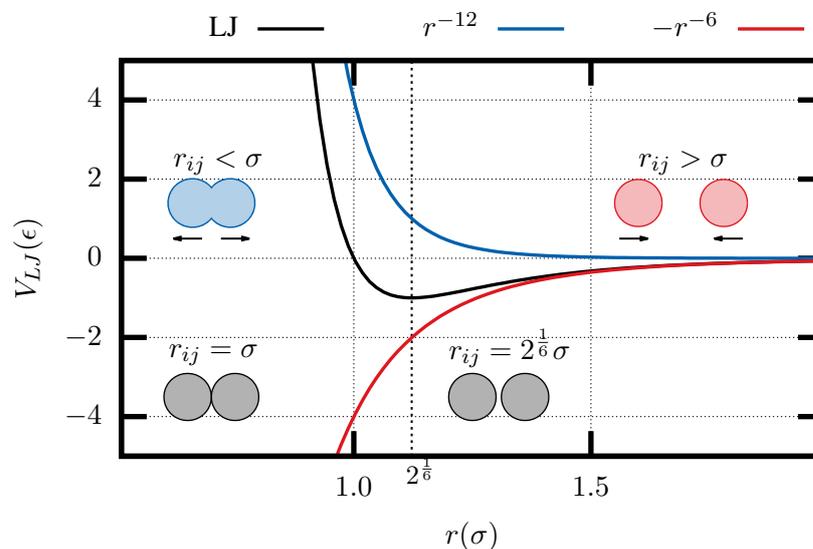


FIGURA 3.3 – Representação das componentes coesivas e repulsivas do potencial de Lennard-Jones.

Este potencial tem especial importância na simulação de sistemas em fase condensada visto que, no equilíbrio, determina o empacotamento de moléculas neutras. Conforme os sítios se aproximam há um decréscimo de energia devido às interações atrativas até que o valor mínimo de energia ( $-\epsilon$ , em unidades reduzidas) seja alcançado em  $r = 2^{\frac{1}{6}}\sigma$ , também em unidades reduzidas. O potencial é nulo quando os átomos estão em posição de contato ( $r = \sigma$ ) e, para distâncias menores do que  $\sigma$ , o potencial se torna fortemente repulsivo, de modo a ser muitas vezes descrito como um contato de esferas rígidas.<sup>46</sup> Ao contrário da componente atrativa, a componente repulsiva não possui fundamentação exata, sendo que o termo  $r^{-12}$  é comumente utilizado por conveniência computacional visto que do ponto de vista fenomenológico, sabe-se que esta componente possui a forma  $r^{-n}$ , sendo  $n > 6$ .

Enquanto valores para  $\sigma_{ii}$  e  $\epsilon_{ii}$  são dados pelo campo de forças, regras de cruza-

mento são utilizadas na obtenção de  $\sigma_{ij}$  e  $\epsilon_{ij}$  para os sítios  $i$  e  $j$

$$\begin{aligned}\sigma_{ij} &= (\sigma_{ii} \cdot \sigma_{jj})^{\frac{1}{2}} \\ \epsilon_{ij} &= (\epsilon_{ii} \cdot \epsilon_{jj})^{\frac{1}{2}}.\end{aligned}\tag{3.8}$$

Vale ressaltar que a descrição correta do sistema a ser tratado depende de parâmetros adequados para a simulação. Embora os parâmetros de um dado campo de forças sejam transferíveis, muitas vezes as grandezas termodinâmicas não são reproduzidas com margem de erro aceitável, tornando a reparametrização um passo necessário para o estudo de sistemas específicos. Uma vez que os parâmetros  $\sigma$  e  $\epsilon$  estão relacionados diretamente com os valores de densidade e calor de vaporização, é possível que tais parâmetros sejam reajustados de modo a reproduzir tais propriedades de maneira satisfatória.

### 3.2 – Obtenção de *ensembles* termodinâmicos

Os experimentos realizados nos laboratórios de química geralmente utilizam amostras macroscópicas, nas quais o número de partículas é da ordem do Número de Avogadro, enquanto as simulação computacionais, por outro lado, empregam modelos de sistemas em escalas consideravelmente menores, usualmente na faixa de  $10^3$  a  $10^6$  partículas. Sabendo-se que as partículas que constituem o sistema de interesse obedecem certas leis microscópicas que dão origem a interações específicas, o formalismo da termodinâmica estatística introduz as ferramentas necessárias para que fenômenos e propriedades macroscópicas possam ser previstos e entendidos à partir de hipóteses estatísticas sobre o comportamento de átomos e moléculas individuais.<sup>47</sup>

Em nível microscópico, as  $N$  partículas que constituem o sistema de interesse estão em constante movimento que, no formalismo da mecânica clássica, podem ser descritos em função de suas posições  $(x, y, z)$  e velocidades instantâneas  $(v_x, v_y, v_z)$ , dando origem a um conjunto de  $6N$  variáveis microscópicas em um sistema tridimensional ao qual dá-se o nome de **microestado**. Conforme o sistema evolui ao longo da simulação, diferentes pontos do **espaço de fases** vão sendo amostrados. Na prática, mesmo para os sistemas consideravelmente menores tratados computacionalmente, o espaço de fases consiste em um número proibitivamente grande de microestados, sendo necessário que técnicas de amostragem representativas sejam utilizadas.

No início do século XX, Gibbs introduziu a definição de *ensemble* termodinâ-

mico,<sup>48</sup> conceito fundamental na mecânica estatística, que representa uma coleção de réplicas de um sistema modelo idênticas em sua natureza macroscópica, porém diferentes em relação às suas configurações microscópicas. Tal construção faz com que cada réplica corresponda a um ponto no espaço de fases. Estes sistemas modelo podem ser replicados de diferentes maneiras pela imposição de diferentes restrições em suas variáveis macroscópicas, dando origem à diferentes funções termodinâmicas. Na Tabela 3.1 são mostrados os *ensembles* estatísticos mais comumente estudados.

TABELA 3.1 – *Ensembles* termodinâmicos comumente utilizados em simulações computacionais.

<i>Ensemble</i>	Variáveis naturais	Sistema	Função de estado característica	No equilíbrio
Microcanônico	N, V, E	Isolado	-TS	$dS = 0; S = S_{max}$
Canônico	N, V, T	Fechado	$A = E - TS$ †	$dA = 0; A = A_{min}$
Isobárico-isotérmico	N, p, T	Fechado	$G = E - TS + pV$ ‡	$dG = 0; G = G_{min}$
Grande-canônico	$\mu, V, T$	Aberto	$\Phi = E - TS - \mu N$ §	$d\Phi = 0; \Phi = \Phi_{min}$

† Energia livre de Helmholtz; ‡ Energia livre de Gibbs; § Energia livre de Landau;

Experimentalmente, grande parte dos sistemas tratados na química são fechados (apresentando número constante de partículas), estando também sob pressão constante e acoplados a um banho térmico que mantém a temperatura constante, restrições experimentais estas que correspondem ao *ensemble* isobárico-isotérmico descrito acima. Para que valores de temperatura e de pressão sejam mantidos constantes, devem haver trocas de calor (através de um banho térmico) e de trabalho mecânico (através de compressão/descompressão) com as vizinhanças, o que faz com que sejam observadas flutuações de energia e de volume.

Sendo  $P_i$  a probabilidade de o sistema ser encontrado no estado  $E_i, V_i$  no *ensemble* isobárico-isotérmico, a entropia associada a tal distribuição de probabilidades é dada por um somatório realizado sobre todo o espaço de fase

$$S \equiv -k_B \sum_i P_i \ln P_i. \quad (3.9)$$

É interessante observar que, partindo-se da entropia de Gibbs descrita acima, é possível estabelecer uma conexão entre uma propriedade microscópica do sistema (a probabilidade de cada microestado) com propriedades termodinâmicas macroscópicas. Como regra geral, a restrição  $\sum P_i = 1$  deve ser satisfeita e, para o *ensemble* isobárico-isotérmico, as res-

trições  $\sum P_i V_i = \langle V \rangle$  e  $\sum P_i E_i = \langle E \rangle$  também são impostas. Utilizando-se o **Princípio da Máxima Entropia**, obtém-se a distribuição correspondente ao equilíbrio,

$$P_i = \frac{\exp(-\beta E_i) \exp(-\gamma V_i)}{\sum_i \exp(-\beta E_i) \exp(-\gamma V_i)} = \frac{\exp(-\beta E_i) \exp(-\gamma V_i)}{\Delta(N, p, T)}, \quad (3.10)$$

sendo  $\beta = \frac{1}{k_B T}$ ,  $\gamma = \frac{p}{k_B T}$ . O termo  $\Delta(N, p, T)$  corresponde à **função de partição** do sistema e representa uma constante que normaliza a probabilidade de cada estado. Tal termo corresponde à soma sobre todos os estados do sistema e apresenta fundamental importância na mecânica estatística visto que, através desta, é possível que todas as suas propriedades termodinâmicas sejam obtidas.

Substituindo-se a Equação 3.10 na Equação 3.9, uma expressão para a entropia em função da função de partição  $\Delta(N, p, T)$  é obtida

$$S = k_B \ln \Delta(N, p, T) + k_B \beta \langle E \rangle + k_B \gamma \langle V \rangle. \quad (3.11)$$

Partindo-se das derivadas parciais da Equação acima em relação aos parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$ , valores médios para energia e volume são obtidos

$$\frac{\partial \ln \Delta(N, p, T)}{\partial \beta} = -\langle E \rangle \quad \frac{\partial \ln \Delta(N, p, T)}{\partial \gamma} = -\langle V \rangle. \quad (3.12)$$

De maneira análoga, grandezas termodinâmicas relacionadas às flutuações podem ser obtidas partindo-se de derivadas parciais de ordem superior:

$$\frac{\partial^2 \ln \Delta(N, p, T)}{\partial \beta^2} = k_B T^2 C_p \quad \frac{\partial^2 \ln \Delta(N, p, T)}{\partial \gamma^2} = k_B T \langle V \rangle \kappa_T \quad (3.13)$$

$$\frac{\partial^2 \ln \Delta(N, p, T)}{\partial \beta \partial \gamma} = k_B T^2 \langle V \rangle \alpha_p,$$

nas quais  $C_p$ ,  $\kappa_T$  e  $\alpha_p$  correspondem à capacidade calorífica isobárica (flutuação da energia em função da temperatura), ao coeficiente de compressão adiabática (flutuação de volume em função da pressão) e coeficiente de expansão térmica (flutuação de volume em função da temperatura), respectivamente. Substituindo-se a expressão de entropia obtida em relação à função de partição na expressão para a energia de Gibbs da termodinâmica fenomenoló-

gica ( $G = U + pV - ST$ ), pode-se obter um significado físico para o parâmetro  $\Delta(N, p, T)$ , relacionando-se a variável natural do *ensemble*  $NpT$  com sua função de partição,

$$G = -k_B T \ln \Delta(N, p, T). \quad (3.14)$$

Embora seja possível obter todas as funções termodinâmicas através da função de partição, seu conhecimento, na prática, demanda o conhecimento de todo o espaço de fases do sistema de interesse. Tal tarefa poderia ser realizada pela simples enumeração de todos os estados possíveis do sistema, o que é viável - mesmo computacionalmente - apenas para sistema extremamente pequenos, constituídos de poucas partículas e reduzido número de interações. Além da inviabilidade de se contabilizar todos os estados possíveis de um sistema, é necessário notar que grande parte desses estados possuem peso estatístico reduzido visto que possuem energias elevadas devido à interações repulsivas.<sup>49</sup> Para sistemas mais complexos, como os líquidos e suas soluções, cujo número de partículas e interações é consideravelmente maior, as quantidades macroscópicas devem ser estimadas à partir de amostras representativas, embora significativamente menores, do espaço de fases.<sup>47</sup> Uma **simulação**, nesse contexto, se refere a métodos que visam gerar conjuntos de amostras representativas de dado sistema sob certas condições macroscópicas, sendo os métodos de Monte Carlo e de Dinâmica Molecular, embora de natureza essencialmente distintas (conforme mostrado na Tabela 3.2, adaptada da literatura<sup>47</sup>), comumente empregadas com a finalidade de se gerar amostras do espaço de configurações.

TABELA 3.2 – Comparação entre as principais características dos métodos de Monte Carlo e de Dinâmica Molecular.

Propriedade	Monte Carlo	Dinâmica Molecular
Informação básica necessária	Energia	Gradiente da energia
Partículas movidas por passo	Uma	Todas
Velocidades atômicas	Ausentes	Presentes
Evolução temporal	Ausente	Presente
Natureza	Estocástico	Determinístico
<i>Ensemble</i> natural	NVT	NVE

Tais métodos são equivalentes de acordo com a hipótese ergódica, segundo a qual as médias temporais obtidas pela simulação de um pequeno número de partículas por um longo período de tempo é equivalente às médias obtidas pela simulação de um grande número de partículas por um curto período de tempo.<sup>50</sup> No limite, tal resultado nos diz que a média

temporal obtida para uma partícula é equivalente à média instantânea obtida para um número grande de partículas,

$$\langle X \rangle = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} X(t) dt = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X_i. \quad (3.15)$$

Ainda, pode-se dizer que a média temporal é equivalente à média de *ensemble*.<sup>47</sup>

Nas seções seguintes serão apresentados alguns fundamentos de ambos os métodos, bem como uma descrição genérica de seus algoritmos, vantagens e desvantagens.

### 3.2.1 – Método de Monte Carlo via algoritmo de Metropolis

Os métodos de Monte Carlo visam explorar o espaço de fase de maneira estocástica através da geração de configurações distribuídas aleatoriamente, partindo-se de uma dada configuração inicial. Com a utilização de um gerador de números aleatórios<sup>b</sup>, partículas aleatórias são selecionadas e movimentos aleatórios de rotação e translação são realizados. Com o procedimento proposto por Metropolis,<sup>51</sup> uma nova configuração é prontamente aceita caso resulte em decréscimo de energia. Por outro lado, caso o movimento resulte em um aumento de energia, este será aceito com uma probabilidade  $\exp(-\Delta E/k_B T)$ . Tal procedimento, esquematizado na Figura 3.4, garante que o *ensemble* adequado seja gerado, uma vez que a distribuição de Boltzmann, representando a distribuição de equilíbrio termodinâmico do sistema, é obedecida.<sup>47</sup>

Devido à sua natureza estocástica, a geração de novas coordenadas não é acompanhada da evolução temporal do sistema, o que pode gerar movimentos “não-físicos” no espaço de configurações. Por um lado há, neste caso, a desvantagem de se perder a dimensão temporal dos fenômenos estudados, bem como suas informações dinâmicas. Por outro lado, devido à essa natureza inerente ao método, é possível aceitar configurações que apresentam energia mais elevada, ou ainda “tunelar” tais regiões, fazendo com que seja possível amostrar regiões separadas por barreiras de energia significativas. Isso faz com que tal método seja mais eficiente em encontrar diferentes regiões de mínimo no espaço de fase.

Como as simulações com o método de Monte Carlo utilizam a temperatura como parâmetro no teste de Metropolis para a aceitação ou rejeição de movimentos, o *ensemble* gerado naturalmente por esta metodologia o NVT (canônico), no qual flutuam a energia e a

---

<sup>b</sup>Na prática, são gerados números pseudoaleatórios com período de repetição suficientemente elevado.

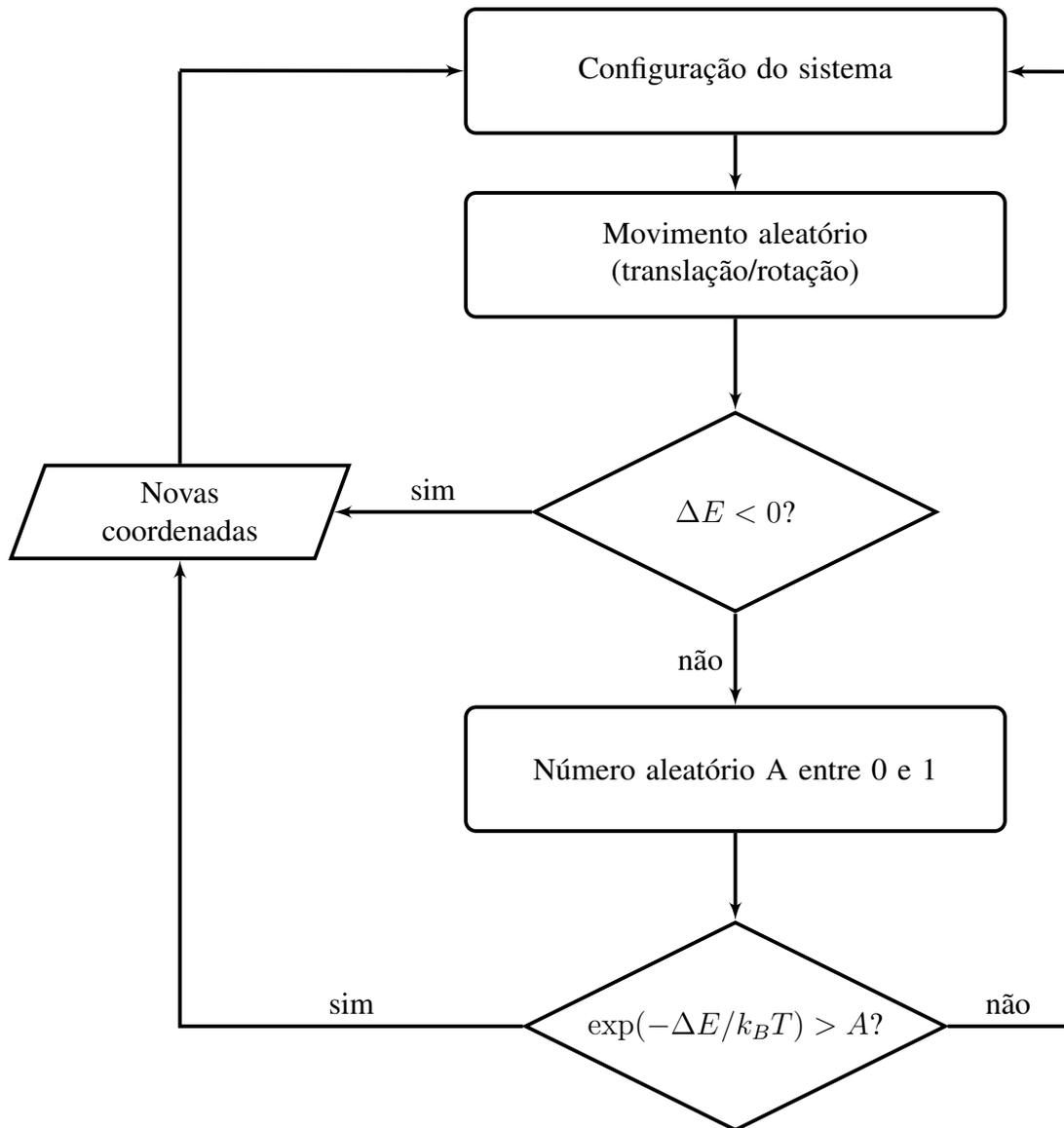


FIGURA 3.4 – Esquema genérico de um passo de Monte Carlo para sistemas rígidos.

pressão. No que diz respeito à simulação no *ensemble* isobárico-isotérmico, sabendo-se que o controle de pressão implica necessariamente em flutuações no volume total do sistema, este é tratado como uma variável adicional, sujeito à movimentos também aleatórios submetidos ao teste de Metropolis - de maneira análoga aos movimentos de rotação e translação - ao longo da simulação.

### 3.2.2 – Métodos de Dinâmica Molecular

Diferentemente do método de Monte Carlo, a Dinâmica Molecular gera amostras do espaço de fase de maneira determinística através da propagação de um conjunto de coordenadas e velocidades iniciais de acordo com as equações Newtonianas de movimento. Dada a energia potencial  $V(\mathbf{r})$  do sistema, em cada átomo é exercida uma força à partir da qual obtém-se

sua aceleração

$$F_i = -\frac{dV(\mathbf{r})}{d\mathbf{r}} = m \frac{d^2\mathbf{r}}{dt^2}. \quad (3.16)$$

Assim, integrando-se tais equações em intervalos finitos de tempo, uma série de pontos correlacionados no tempo - ou uma trajetória - pode ser obtida,<sup>47,52</sup> conforme esquematizado na Figura 3.5.

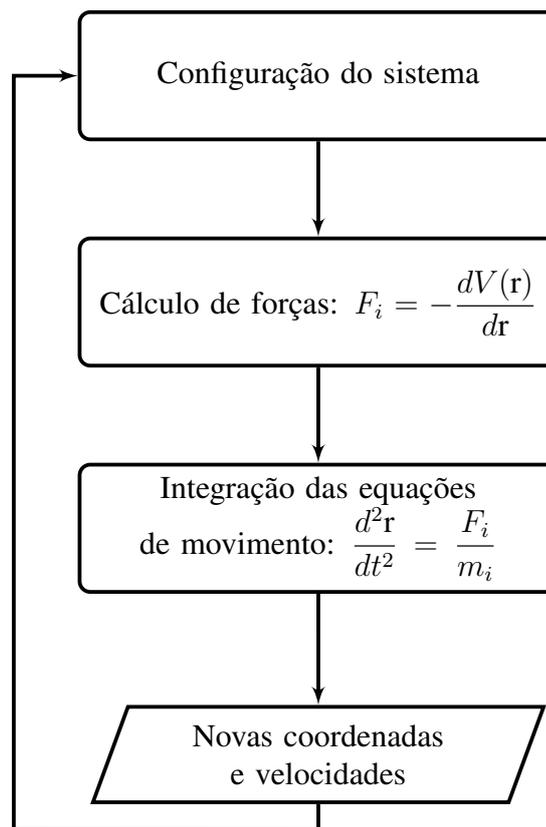


FIGURA 3.5 – Esquema genérico de um passo de dinâmica molecular.

Um dos métodos de integração das equações de movimento consiste no emprego do algoritmo de *Leap-frog*,<sup>53</sup> no qual novas velocidades e posições atômicas podem ser obtidas pelas equações

$$v_i(t_n + \Delta t/2) = v_i(t_n - \Delta t/2) + \frac{F_i(t_n)\Delta t}{m_i} + \dots \quad (3.17)$$

e

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t_n) + v_i(t_n + \Delta t/2)\Delta t + \dots \quad (3.18)$$

sendo que os índices  $n$  correspondem ao  $n$ -ésimo passo de integração. Por se tratar de um método no qual são resolvidas as equações clássicas de movimento, a vantagem em relação aos métodos de Monte Carlo se dá na capacidade de simular a evolução física das configurações do sistema. Por outro lado, por ser dependente de gradientes de energia, há a desvantagem de se permanecer em regiões próximas a mínimos locais de energia durante toda a simulação, tornando a amostragem ineficiente em temperaturas baixas. Além disso, para que a integração numérica das equações de movimento seja eficiente, o passo de integração utilizado em simulações atomísticas deve ser da ordem de  $10^{-15}$  s (1 fs), fazendo com que simulações envolvendo um número de passos da ordem de  $10^8$  - número frequentemente utilizado nos trabalhos atuais - represente “apenas”  $10^{-7}$  s, tempo consideravelmente inferior aos observados para muitos fenômenos de interesse.<sup>47</sup>

Simulações de Dinâmica Molecular devem obedecer as leis de conservação de energia sendo naturalmente, portanto, no *ensemble* NVE (microcanônico), no qual flutuam a temperatura e a pressão. Para simulações no *ensemble* isobárico-isotérmico, o controle de temperatura e de pressão pode ser obtido reescalando-se a energia cinética do sistema (as velocidades atômicas) e as dimensões da caixa de simulação (as posições atômicas), respectivamente, em um dado número de passos.<sup>54</sup> Experimentalmente, tal tratamento corresponde ao acoplamento do sistema à banhos de temperatura e de pressão.

Em alguns casos, a simulação de interesse visa obter informações dinâmicas de uma molécula ou de um dímero, de modo que o ambiente ao redor pode ser descrito apenas pela inclusão de interações médias. Na **dinâmica estocástica** (ou dinâmica de Langevin), estas interações médias são descritas por um termo de fricção e por um termo de ruído de fundo,

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = F_i + F_{\text{fr}} + F_{\text{noise}}, \quad (3.19)$$

sendo  $F_i$  o termo correspondente à dinâmica molecular convencional,  $F_{\text{fr}} = -m_i \gamma_i \frac{d\mathbf{r}_i}{dt}$  o termo correspondente à fricção e  $F_{\text{noise}}$  uma componente de caráter estocástico que visa introduzir ruídos de fundo no sistema. Tal metodologia foi utilizada para as simulações no vácuo por possuir a vantagem de não acumular erros nos graus de liberdade translacionais e rotacionais, fazendo com que a amostragem de diferentes configurações seja mais precisa.<sup>55</sup>

### 3.3 – Métodos fora do equilíbrio

De acordo com a natureza da propriedade termodinâmica estudada, diferentes regiões do espaço de fase podem apresentar diferentes contribuições. Assim, um *ensemble* obtido através das técnicas de amostragem descritas anteriormente, no qual se obtém uma descrição adequada das propriedades mecânicas (aquelas relacionadas às derivadas da função de partição:  $U$ ,  $H$  e  $C_v$ , por exemplo), não necessariamente será adequado para descrever suas propriedades térmicas (aquelas relacionadas à função de partição propriamente dita:  $A$ ,  $G$  e  $\mu$ , por exemplo), necessitando de métodos especiais de amostragem. Para a primeira classe de propriedades, embora a amostragem com os métodos convencionais seja restrita à regiões próximas aos mínimos de energia, a obtenção de valores médios, por exemplo, de energia

$$\langle E \rangle = \sum_i P_i E_i, \quad (3.20)$$

apresenta contribuição pouco significativa dos estados de alta energia, visto que estes apresentam probabilidade muito baixa. Por outro lado, para a obtenção da segunda classe de propriedades, estados de alta energia - apesar de pouco prováveis - apresentam contribuições significativas. De maneira análoga à energia média, a energia livre de Gibbs obtida na Equação 3.14 pode ser dada em função da probabilidade do  $i$ -ésimo microestado

$$G = k_B T \ln \left( \sum_i P_i \exp(\beta E_i) \right) \quad (3.21)$$

que, agora, apresenta uma dependência do exponencial da energia do  $i$ -ésimo microestado, tornando os estados de alta energia significativos e dificultando a convergência de valores de energia livre com a utilização dos métodos de amostragem convencionais. Sendo a energia livre uma das propriedades termodinâmicas mais importantes na descrição dos processos químicos mais diversos como a solvatação, mudanças conformacionais diversas e estabilidade de complexos, métodos adequados para a sua estimativa via simulações computacionais devem ser empregados. Jarzynski, em seus trabalhos seminais,<sup>56,57</sup> relaciona a estatística do trabalho irreversível realizado sobre um sistema quando este é conduzido para situações fora do equilíbrio termodinâmico com a diferença de energia livre no equilíbrio. Tal resultado, conhecido como

## Igualdade de Jarzynski,

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle = \exp(-\beta \Delta G), \quad (3.22)$$

foi de fundamental importância no desenvolvimento de métodos e algoritmos mais adequados para a obtenção de estimativas de energia livre via simulação computacional. Dentre as técnicas computacionais geralmente implementadas nos programas de Monte Carlo ou Dinâmica Molecular, destacam-se a Perturbação Termodinâmica e o *Umbrella Sampling*. Embora possuam aplicações distintas, ambas se baseiam no cálculo de variações de energia livre em função de uma coordenada genérica de reação, como detalhado adiante. Vale ressaltar que o conhecimento de valores absolutos de energia livre implicaria, necessariamente, no conhecimento da entropia - e da função de partição do sistema - o que é computacionalmente inviável. Diferenças de energia livre, entretanto, podem ser obtidas com relativa facilidade através de tais técnicas.

### 3.3.1 – Teoria da perturbação termodinâmica

Processos de solvatação de íons e moléculas são simulados utilizando-se o formalismo da Teoria de Perturbação Termodinâmica, proposto por Zwanzig.<sup>58</sup> Tal técnica se baseia na obtenção de diferenças de energia livre ao longo de uma coordenada química ( $\lambda$ ) que corresponde à introdução (ou remoção) de um soluto no solvente. Este processo é realizado através da mutação dos parâmetros de interação ( $\sigma$ ,  $\epsilon$  ou  $q$ ) do soluto de valores iniciais ( $\lambda = 0$ ) para valores finais ( $\lambda = 1$ ). Assim, a diferença na energia livre de Gibbs obtida através do processo de perturbação entre os estados 0 e 1 é dada por<sup>59,60</sup>

$$\Delta G_{0 \rightarrow 1} = G_1 - G_0 = -k_B T \ln \left\langle \exp \left( \frac{-(E_1 - E_0)}{k_B T} \right) \right\rangle_0, \quad (3.23)$$

sendo  $G_0$  e  $G_1$  as respectivas energias de Gibbs,  $k_B$  a constante de Boltzmann,  $T$  a temperatura e  $E_1 - E_0$  a diferença de energia entre os estados. Como tais médias são dependentes da exponencial de uma diferença de energias, a convergência adequada é obtida apenas quando  $\Delta E \approx k_B T$ . Assim, é conveniente a utilização de etapas intermediárias de mutação em função da coordenada  $\lambda_n$ ,

$$q_{\lambda_n} = \lambda_n q_1 + (1 - \lambda_n) q_0, \quad (3.24)$$

sendo  $q$  as cargas atômicas parciais da molécula de interesse e considerando-se o estado inicial do soluto como sendo os sítios inicialmente carregados e o estado final como sendo os sítios com cargas atômicas parciais nulas - processo de aniquilação do soluto. Ao se escalar linearmente a coordenada  $\lambda_n$  de 0 até 1, o potencial de interação coulômbico entre o soluto e o solvente é removido em pequenas etapas ao longo do processo. Uma prática comum consiste em realizar a amostragem de passo-duplo visando o aumento da eficiência, visto que duas amostragens ao redor da mesma referência são realizadas simultaneamente ( $\lambda_{n-1} \rightarrow \lambda_n$  e  $\lambda_n \rightarrow \lambda_{n+1}$ ). Como o  $\Delta G(N, p, T)$  é uma função de estado, seu valor independe da escolha do caminho entre os estados inicial e final, sendo dado pela soma das médias em cada intervalo,

$$\Delta G_{\text{aniq}} = \Delta G_{0 \rightarrow 1} = \sum_{\lambda=0}^1 \Delta G_{\lambda} = \sum_{\lambda=0}^1 -k_B T \ln \left\langle \exp \left( \frac{-(E_{\lambda_{n+1}} - E_{\lambda_n})}{k_B T} \right) \right\rangle_n. \quad (3.25)$$

Sendo  $\Delta G_{\text{aniq}} = -\Delta G_{\text{solv}}$ . Vale ressaltar que a energia livre de solvatação corresponde à diferença de energia livre entre o sistema inicial, que corresponde ao solvente puro ( $N$  moléculas) e o sistema final, que corresponde a uma molécula do soluto imersa no solvente ( $N + 1$  moléculas). Do formalismo da termodinâmica, tal grandeza pode ser interpretada como o potencial químico ( $\mu$ ) do soluto infinitamente diluído no solvente, que descreve a variação da energia livre em função da variação do número de partículas<sup>61</sup>

$$\mu = \Delta G_{\text{solv}} = G(N + 1, p, T) - G(N, p, T) = \left( \frac{\partial G}{\partial N} \right)_{T,p} \quad (3.26)$$

que, em tese, poderia ser estimada com a utilização do *ensemble*  $\mu VT$ . No entanto, o *ensemble* gran-canônico apresenta convergência limitada devido ao fato de os movimentos correspondentes à inserção/remoção de partículas possuírem taxa de aceitação extremamente reduzidas visto que podem causar contatos fortemente repulsivos e/ou causar perturbações na estrutura do líquido. Assim, estes processos são realizados de maneira gradual, com a utilização da coordenada de mutação  $\lambda$ .

### 3.3.2 – Potencial de Força Média

Através do formalismo de *Umbrella sampling* proposto por Torrie e Valleau,<sup>62</sup> a obtenção de diferenças de energia livre ao longo de uma coordenada espacial  $\xi$  pode ser obtida. Esta coordenada, diferentemente do método de perturbação termodinâmica, corresponde a uma

restrição conformacional de parte do sistema, mais comumente a distância entre dois sítios de interesse, partindo-se de valores “infinitas” até a posição de contato. Ao longo desta coordenada de aproximação, regiões que correspondem à máximos e mínimos de energia (ou ainda, a mínimos e máximos de probabilidade, respectivamente) devem ser amostradas adequadamente, sendo necessário aplicar restrições espaciais ao longo de  $\xi$ . Na prática, a coordenada é subdividida em janelas, cada qual correspondendo a uma simulação na qual se aplica um potencial harmônico que mantém a coordenada  $\xi$  confinada em torno de um determinado valor.<sup>63</sup> Assim, ao potencial total de cada janela é somado um potencial harmônico

$$V_{bias} = \frac{k_{\xi}}{2} (\xi - \xi_i^{ref})^2 \quad (3.27)$$

centrado em diferentes pontos  $\xi_i^{ref}$  da coordenada  $\xi$ , sendo  $k_{\xi}$  uma constante de força que mantém a restrição espacial. Este potencial atua como um *bias* aplicado ao sistema de modo a garantir que uma amostragem ao longo de toda a coordenada seja obtida, tendo o efeito de conectar regiões do espaço de fase separadas energeticamente. Deste modo, à distribuição de probabilidades na qual há regiões do espaço de fases pouco ou não populadas são somadas distribuições de probabilidades, correspondendo às diferentes janelas de confinamento ao longo da coordenada.

Como o potencial harmônico de confinamento não faz parte da função de energia potencial original para o sistema, os resultados obtidos para as janelas ao longo de  $\xi$  são corrigidos e re combinados de maneira a se obter estimativas finais de probabilidades. Assim, ao trazer uma partícula *A* de distâncias infinitas para regiões de contato com a partícula *B*, obtém-se uma variação de energia livre associada a tal processo,

$$\Delta G_{bind} = G_{min} - G_{\infty} = -k_B T \ln \frac{P(\xi)_{min}}{P(\xi)_{\infty}}. \quad (3.28)$$

### 3.4 – Condições periódicas de contorno

Grande parte dos sistemas em fase condensada estudados via simulação computacional apresenta número de moléculas maiores que  $10^3$ , grandeza compatível com o poder computacional convencional nos dias atuais. É sabido, entretanto, que este número implicaria

em uma quantidade significativa de moléculas nas bordas do sistema<sup>c</sup> apresentando comportamento diferente das moléculas presentes no *bulk*.

Para que os artefatos gerados por este efeito sejam evitados, os programas de Monte Carlo e de Dinâmica Molecular trazem em suas implementações a inclusão de algoritmos de **condições periódicas de contorno**. Na representação bidimensional da Figura 3.6, a caixa de simulação contendo as moléculas de interesse é replicada em todas as direções, de modo a formar uma rede infinita em seu entorno.

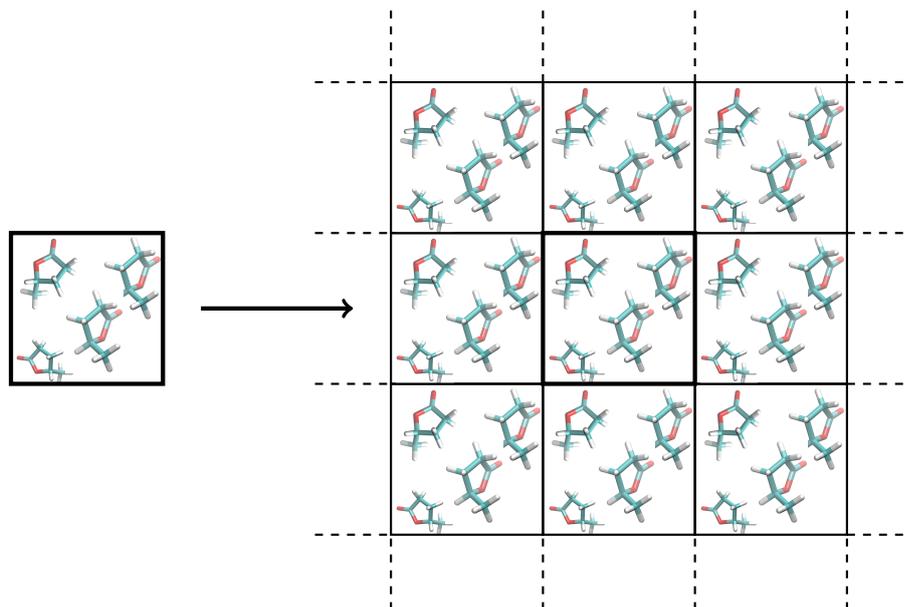


FIGURA 3.6 – Representação bidimensional de condições periódicas de contorno ao redor da caixa de simulação central.

Ao longo da simulação, o movimento de uma molécula é acompanhado de igual movimento de todas as suas imagens periódicas. Ainda, se tal molécula se move para fora da caixa de simulação central, sua imagem periódica se move para dentro desta caixa pelo lado oposto. Tal construção, por não possuir paredes ou barreiras, faz com que não haja comportamento diferente de grupos de moléculas por estarem próximas às bordas da caixa de simulação.

O cálculo de tais interações, agora, deve incluir não somente as moléculas e sítios da caixa de simulação central, mas também as moléculas e sítios de todas as réplicas periódicas. Como estas réplicas representam a construção de um sistema infinito, o cálculo do potencial de interação entre os sítios é truncado de modo que apenas sítios cujas distâncias estejam menores que um dado raio de corte esférico ( $r_{cut}$ ) sejam calculados. Ainda, a utilização destes algoritmos

<sup>c</sup> Um exemplo clássico citado na literatura<sup>49</sup> mostra que em um arranjo cúbico de 1000 moléculas cerca de 488 moléculas aparecem nas superfícies.

obedecem a **convenção da imagem mínima**<sup>49</sup> na qual a interação de pares  $ij$  é calculada entre o sítio  $i$  e a imagem de  $j$  que esteja mais próxima.

Para que um sítio de interação não interaja com suas próprias imagens periódicas, entretanto, estabelece-se que o tamanho da caixa de simulação deve ser maior do que o diâmetro de corte ( $2r_{cut}$ ). Além disso, quaisquer características estruturais do sistema de interesse bem como a escala de distância utilizada para qualquer efeito observado devem ser menores do que o tamanho da caixa.

## 4 – Metodologia

Na presente seção, os detalhes referentes às diferentes metodologias empregadas no trabalho serão apresentados.

Foram utilizados recursos computacionais do Laboratório de Química Teórica do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos (Linux Ubuntu Server 12.04 e compiladores gcc-4.6.3) e recursos computacionais de alta performance do Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC/MCTI (Red Hat Enterprise Linux Server release 6.4 e compiladores gcc-4.6.3). Em todas as etapas do trabalho foi utilizado *software* gratuito para uso acadêmico ou de licença GNU (*software* livre).

Cálculos de química quântica nos níveis DFT foram utilizados para a obtenção de geometrias de equilíbrio e de cargas atômicas parciais. Tais cálculos também foram realizados nos níveis HF-3c<sup>64-67</sup> e PBEh-3c,<sup>68</sup> métodos que descrevem a parte eletrônica via Hartree-Fock com um conjunto de funções de base eletrônicas mínimo e via funcional PBE com um conjunto de funções de base eletrônicas DZV, respectivamente, associados à correções para o cálculo de interações intermoleculares. Foi utilizado o programa ORCA<sup>69</sup> nas versões 3.0.1 e 4.0.0. Otimizações de geometria também foram realizadas com o nível de aproximação semi-empírico PM7, conhecido por reproduzir de maneira satisfatória geometrias de equilíbrio de moléculas orgânicas simples (programa MOPAC 2012<sup>70,71</sup>).

Todas as simulações com o método de Metrópolis Monte Carlo foram realizadas com o programa DIADORIM,<sup>72</sup> desenvolvido no Laboratório de Química Teórica da UFSCar.

Para as simulações e análises de Dinâmica Molecular, foi utilizado o pacote GROMACS.<sup>73,74</sup> Para as simulações no equilíbrio foi utilizada a versão 4.5.5<sup>75</sup> e os potenciais de força média foram obtidos com a utilização da versão 5.1.2,<sup>76</sup> sendo que as simulações em fase condensada foram realizadas no supercomputador SDumont. Foi utilizado o programa PACKMOL 15.084<sup>77</sup> para a geração das caixas de simulação iniciais.

As visualizações e representações gráficas de estruturas moleculares foram obtidas com o programa VMD 1.9.1.<sup>78</sup> Para o desenho de estruturas iniciais das moléculas empregadas nos modelos computacionais, foi utilizado o programa de edição Molden 5.0.<sup>79</sup> Gráficos foram obtidos com o programa Gnuplot.<sup>80</sup>

## 4.1 – Otimização e validação de parâmetros de simulação

**Estrutura e cargas parciais** Após obtenção da estrutura inicial do isômero SGVL, foi realizada sua otimização de geometria via química quântica no nível DFT, com a utilização do método *acc-opt - accurate optimization*, embutido no programa ORCA. Esta metodologia combina o funcional GGA BP86<sup>81,82</sup> e o conjunto de funções de base triplo zeta TZV(2d,p),<sup>83-87</sup> além de empregar critérios de convergência mais rígidos para o SCF e para os gradientes do processo de otimização de geometria. Também é utilizado um conjunto de bases auxiliares para a aproximação das integrais de Coulomb (Resolução de Identidade<sup>88</sup>). Da estrutura final foram extraídos os valores de equilíbrio para comprimentos de ligação ( $r_0$ ) e ângulos de ligação ( $\theta_0$ ), conforme descrito nas Equações 3.3 e 3.4. Para a obtenção das cargas atômicas parciais ( $q$ ), (Eq. 3.6), foi utilizado o método ChelpG.<sup>89</sup>

**Parâmetros de Lennard-Jones** Embora os parâmetros de Lennard-Jones descritos no campo de forças OPLSAA sejam naturalmente desenvolvidos para a simulação de líquidos, o caráter generalista necessário para que haja transferibilidade entre diferentes moléculas, faz com que, naturalmente, não seja possível descrever com igual precisão qualquer sistema. Assim, o estudo de sistemas e fenômenos cujas interações necessitam de um grau de refinamento mais elevado faz necessária a reparametrização e validação de tais parâmetros.

Simulações preliminares e também dados da literatura<sup>41</sup> mostraram que a transposição de parâmetros originais do campo de forças OPLSAA resultam em valores superestimados de densidade e calor de vaporização, indicando que tal potencial apresenta interações mais atrativas. Com isso, novos parâmetros de Lennard-Jones para cada sítio da molécula,  $\sigma_{ii}$  e  $\epsilon_{ii}$ , foram obtidos a partir do ajuste dos parâmetros OPLSAA de maneira auto-consistente via simulações Monte Carlo até que valores de densidade e entalpia de vaporização suficientemente próximos aos experimentais fossem obtidos.

#### 4.1.1 – Simulações de Monte Carlo

Propriedades termodinâmicas do GVL foram calculadas com a utilização de simulações de Monte Carlo via método de Metrópolis. O protocolo de cálculo utilizando condições periódicas de contorno e *ensemble* NpT ( $T = 300\text{ K}$  e  $p = 1\text{ atm}$ ) baseia-se no estudo de líquidos e misturas binárias publicados pelo grupo anteriormente.<sup>90-92</sup> Para todos os sistemas foi utilizada uma caixa cúbica ( $4,3\text{ nm} \times 4,3\text{ nm} \times 4,3\text{ nm}$ ) contendo 500 moléculas de GVL distribuídas arbitrariamente. Novas configurações foram geradas através de movimentos aleatórios de rotação e translação ao longo de dada direção cartesiana escolhida aleatoriamente. Valores máximos para translações e rotações moleculares foram, respectivamente,  $0,015\text{ nm}$  e  $10^\circ$ , gerando assim uma taxa de aceitação para novas configurações em torno de 43 %. Ainda, tentativas de movimento de volume ocorreram a cada 1000 configurações dentro dos limites definidos por  $\Delta V = \pm 0,750\text{ nm}^3$ , buscando manter a mesma taxa de aceitação descrita acima.

Como as moléculas foram mantidas rígidas durante a simulação, a função de energia potencial do sistema corresponde aos termos de Lennard-Jones e Coulomb, descritos nas Equações 3.7 e 3.6, calculados para quaisquer distâncias entre sítios menores do que o raio de corte de  $1,5\text{ nm}$ . Interações coulômbicas de longo alcance (além do raio de corte) foram tratadas através do formalismo do campo de reação<sup>93</sup> e correções analíticas para energia e pressão foram utilizadas para compensar o truncamento das interações de Lennard-Jones.<sup>49</sup>

A etapa de equilíbrio à partir da configuração inicial, correspondeu a uma simulação com  $2 \cdot 10^7$  configurações. Para o cálculo das médias termodinâmicas,  $4 \cdot 10^8$  configurações foram obtidas na sequência.

#### 4.1.2 – Simulações de Dinâmica Molecular

A validação do campo de forças também foi realizada via Dinâmica Molecular com a utilização de metodologia similar à empregada na validação do campo de forças original.<sup>55</sup>

**Simulação da fase condensada:** Foram utilizadas caixas de simulação cúbicas contendo 1000 moléculas de GVL inseridas aleatoriamente. A energia do sistema foi minimizada a fim de se eliminar quaisquer forças excessivas utilizando o método do gradiente conjugado até que valores de gradiente de energia menores que  $10\text{ kJ mol}^{-1}$  fossem obtidos. O sistema resultante foi então equilibrado por 5 ns no *ensemble* NpT ( $T = 300\text{ K}$  e  $p = 1\text{ atm}$ ) utilizando os algoritmos de Berendsen para o acoplamento de temperatura e pressão.<sup>94</sup> Após a etapa de equilíbrio, os

dados foram gerados à partir de uma nova trajetória de 10 ns no *ensemble* NpT com a utilização dos algoritmos de Nosè-Hoover<sup>95,96</sup> e Parrinello-Rahman<sup>97</sup> para os acoplamentos de temperatura e pressão, respectivamente. Foi utilizado o algoritmo de *leap-frog* com passo de integração de 2 fs para a resolução das equações de movimento. Todos os comprimentos de ligação foram mantidos fixos através do algoritmo LINCS.<sup>98</sup> Foi utilizado raio de corte de 1,1 nm para interações intermoleculares. Interações coulômbicas de longo alcance (além do raio de corte) foram corrigidas com o método PME<sup>99,100</sup> e correções analíticas para energia e pressão foram utilizadas para compensar o truncamento das interações de Lennard-Jones.<sup>49</sup>

**Simulação da fase gasosa:** A grande distância de separação entre moléculas em fase gasosa faz com que a simulação de uma única molécula no vácuo seja uma aproximação razoável. Assim, uma trajetória de 100 ns para uma molécula de GVL isolada a  $T = 300$  K (*ensemble* NVT) foi obtida com a utilização do algoritmo de *leap-frog* com passo de integração de 2 fs para a resolução das equações de movimento via dinâmica estocástica. Todos os comprimentos de ligação foram mantidos fixos através do algoritmo LINCS. Foram calculadas todas as interações Coulômbicas e de Lennard-Jones.

Uma vez validados os parâmetros de campo de forças utilizados para descrever a molécula via Monte Carlo e Dinâmica Molecular, foram empregados diferentes modelos computacionais com a finalidade de se propor possíveis aplicações da molécula GVL como solvente. Por se tratar de uma molécula quiral, possíveis aplicações foram focadas no potencial enantiosseletivo de tal líquido.

## 4.2 – Aplicações do Método de Monte Carlo

### 4.2.1 – Energias de interação nos diferentes dímeros RR, SS e RS em fase condensada

Partindo-se da simulação para a mistura racêmica já equilibrada, os dímeros RR, SS e RS de GVL mais estáveis foram coletados para análise. Tal processo, descrito na Figura 4.1, foi realizado de modo a se obter uma amostragem significativa para cada par, tomando-se o cuidado quanto à obtenção de amostras não-correlacionadas.

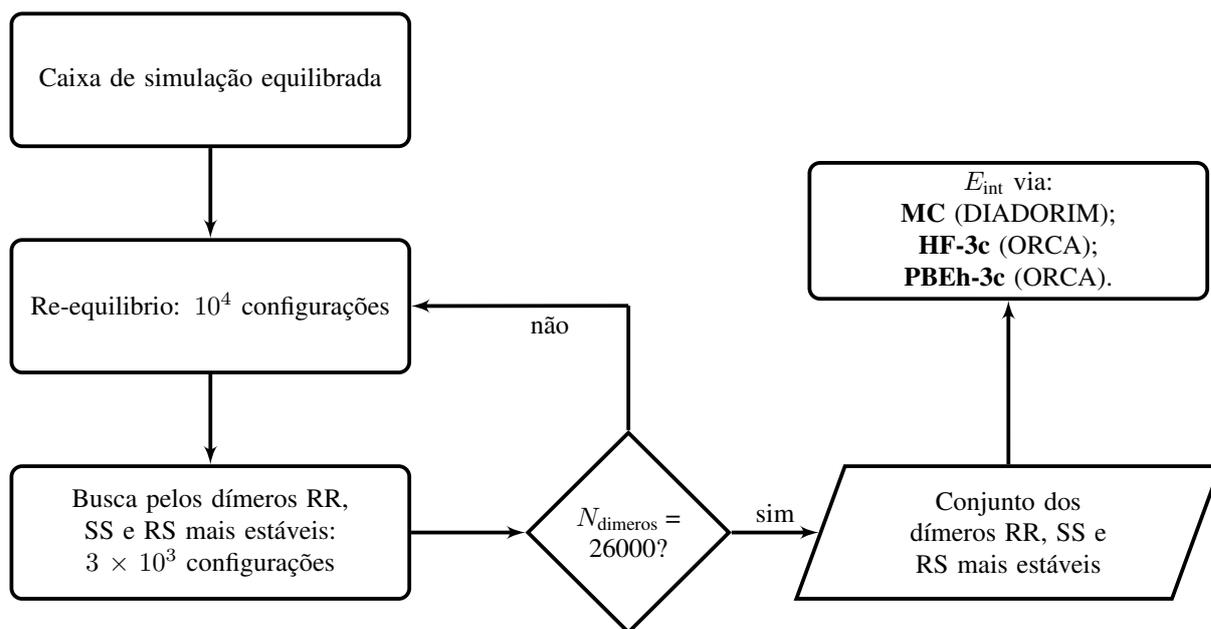


FIGURA 4.1 – Metodologia de análise dos dímeros RR, SS e RS mais estáveis obtidos em uma mistura racêmica de GVL.

Uma vez extraídas as estruturas correspondentes aos dímeros RR, SS e RS mais estáveis, as energias de interação entre os enantiômeros que o constituem puderam ser comparadas com a utilização de diferentes níveis de teoria: nível clássico via campo de forças; nível Hartree-Fock com correções dispersivas via HF-3c e nível DFT com correções dispersivas via PBEh-3c.

#### 4.2.2 – Obtenção de potenciais químicos ( $\mu$ ) via Perturbação Termodinâmica

Para todos sistemas estudados, foi considerada apenas a componente eletrostática do potencial químico para o processo de solvatação. As mutações foram realizadas de maneira a remover o soluto do líquido, de modo que para  $\lambda_n = 0$ , correspondentes aos estados iniciais nos quais não há perturbação do soluto, os valores de carga correspondem às cargas atômicas parciais iniciais de cada sítio. Os cálculos foram realizados para um soluto imerso em uma caixa cúbica de solvente, seguindo os protocolos descritos anteriormente.

**Solvatação de íons em GVL** Para a solvatação de íons, foram empregados modelos monoatômicos cujas cargas iniciais (positivas ou negativas) foram perturbadas até que a neutralidade fosse obtida. Assim, para o estudo da solvatação de ânions, a carga foi variada de  $-2e$  até zero e, para o estudo da solvatação de cátions, a carga foi variada de  $2e$  até zero. Em ambos os casos, as perturbações foram realizadas em intervalos correspondentes a  $0,2e$ . Para fins de comparação, o procedimento realizado em GVL como solvente foi também realizado utilizando-se o modelo TIP4P de água como solvente.

**Solvatação de molécula quiral em GVL** A influência da quiralidade no potencial químico pode ser avaliada pela solvatação de diferentes enantiômeros de uma molécula quiral em solvente opticamente ativo. Assim, a perturbação das cargas atômicas parciais de ambos os enantiômeros da molécula quiral 1-cloro-1-aminoetano foi realizada partindo-se de seus valores iniciais até zero em 10 intervalos de  $\lambda$  na presença do solvente SGVL. Como linha base, o procedimento também foi realizado com a utilização de GVL racêmico como solvente.

## 4.3 – Aplicações de Dinâmica Molecular

### 4.3.1 – Potencial de força médio entre enantiômeros de GVL

Para cada sistema, uma molécula de GVL foi posicionada no centro da caixa de simulação (GVL<sup>ref</sup>) enquanto uma segunda molécula de GVL foi posicionada em diferentes configurações iniciais (com respeito à distância entre os carbonos quirais de ambas as moléculas) ao longo da coordenada  $z$ . A constante de força utilizada no potencial harmônico de *umbrella* teve seu valor aumentado conforme a distância entre os sítios diminuiu, de modo a fornecer amostragem suficiente em regiões de contato fortemente repulsivas. O PMF de cada sistema foi obtido com a utilização do algoritmo WHAM<sup>101</sup> implementado nas ferramentas de análise do pacote GROMACS.

**Associação de moléculas de GVL no vácuo** No vácuo, o espaço de fase que corresponde à separação dos carbonos quirais de cada molécula de GVL ( $\xi$ ) foi dividido em regiões de natureza distinta, conforme mostrado na Tabela 4.1.

TABELA 4.1 – Subdivisão do espaço de fase  $\xi$  para os PMFs realizados no vácuo.

Região	$\xi_i$ (nm)	$\Delta\xi$ (nm)	$k_i$ (kJ mol <sup>-1</sup> nm <sup>-1</sup> )
Distância infinita	1,80 - 1,00	0,10	$1 \cdot 10^3$
Atrativa	0,95 - 0,45	0,05	$6 \cdot 10^3$
Repulsiva	0,40 - 0,30	0,05	$10 \cdot 10^3$

Com esta combinação de  $\Delta\xi$  e  $k_i$ , 23 janelas foram simuladas de modo a fornecer histogramas de probabilidade com boa sobreposição ao longo da coordenada  $\xi$ . Para cada estrutura inicial, correspondente a um dímero de GVL com distância intermolecular  $\xi_i$ , foi realizada uma etapa de minimização de energia mantendo-se fixa a distância de separação em cada janela. Na sequência, a coleta de dados foi obtida com a utilização de dinâmica estocástica (método descrito na seção 4.1.2 para simulação no vácuo). Para cada janela foi obtida uma trajetória de 1  $\mu$ s, resultando em 23  $\mu$ s de simulação para cada sistema. As simulações no vácuo foram realizadas para o processo de associação de moléculas de GVL de modo a formar dímeros homoquirais SS e heteroquirais SR. Tendo em vista que seus respectivos enantiômeros (RR e RS) devem necessariamente apresentar resultados iguais (como verificado em análises prévias), tais análises não foram apresentadas. Os sistemas de interesse foram simulados a 275, 300 e 325 K de modo a se obter variações de energia livre em função da temperatura. Os dados

para análise foram salvos a cada 0,1 ns, resultando em 10000 *frames*. Foi descartado 1 ns inicial de cada simulação.

**Associação de moléculas de GVL em fase condensada quiral** Os processos de associação de moléculas de GVL de modo a se formar diferentes dímeros podem ainda ser realizados na presença de solvente quiral. Assim, de maneira análoga às simulações no vácuo, o espaço de fase  $\xi$  também foi dividido em regiões de natureza distinta conforme mostrado na Tabela 4.2).

TABELA 4.2 – Subdivisão do espaço de fase  $\xi$  para os PMFs realizados em fase condensada.

Região	$\xi_i$ (nm)	$\Delta\xi$ (nm)	$k_i$ (kJ mol <sup>-1</sup> nm <sup>-1</sup> )
Distância infinita	2,30 - 1,20	0,10	$1 \cdot 10^3$
Contato molecular	1,15 - 0,40	0,05	$5 \cdot 10^3$

Da combinação descrita acima, 27 janelas de 250 ns (totalizando 6,75  $\mu$ s) foram obtidas para cada sistema estudado. Os dímeros foram posicionados em uma caixa cúbica (5,42 nm de aresta) de acordo com a distância de separação correspondente à cada janela. Na sequência, 998 moléculas de GVL foram adicionadas de maneira aleatória e a estrutura resultante foi então minimizada (mantendo fixos os valores de  $\xi_i$ ). As etapas de equilíbrio do sistema e coleta de dados foram realizadas com método similar ao descrito na seção 4.1.2. Para que o PMF apresente convergência (valores tendam a zero) à distâncias infinitas, os perfis resultantes obtidos via WHAM foram corrigidos através da remoção da contribuição entrópica resultante do aumento do espaço de fase em função do aumento do raio  $\xi$  ao redor de (GVL<sup>ref</sup>)

$$G_{corr}(\xi) = G_{wham}(\xi) - [-2k_B T \ln \xi] + C, \quad (4.1)$$

onde  $G$  representa a energia livre de Gibbs do processo, visto que as simulações em fase líquidas foram realizadas no *ensemble* NpT.  $C$  representa uma constante que desloca o valor de  $G_{corr}(\xi)$  para zero em  $\xi = 2,3$  nm. Foram estudados os sistemas consistindo na associação de moléculas SS, RR e SR na presença de SGVL ou RGVL. Os dados para análise foram salvos a cada 0,1 ns, resultando em 2500 *frames*.

## 5 – Resultados

### 5.1 – Obtenção e validação dos parâmetros para simulação clássica

A estrutura inicial da molécula de SGVL foi obtida partindo-se da estrutura do Ciclopentano presente no banco de dados do programa de edição de estruturas Molden. Na sequência, um dos 5 átomos de carbono foi substituído por um átomo de oxigênio, dando origem a estrutura do Tetrahydrofurano. Em um dos átomos de carbono ligado ao oxigênio furânico, foi adicionado um grupo metila (-CH<sub>3</sub>) enquanto no outro carbono ligado ao oxigênio furânico foi adicionado um átomo de oxigênio via ligação dupla. A estrutura final da molécula SGVL (de acordo com as regras de prioridade definidas por Cahn-Ingold-Prelog<sup>102</sup>), obtida via otimização de geometria no nível DFT, é apresentada na Figura 5.1 juntamente com os novos tipos atômicos que lhe foram atribuídos na etapa de reparametrização do campo de forças.

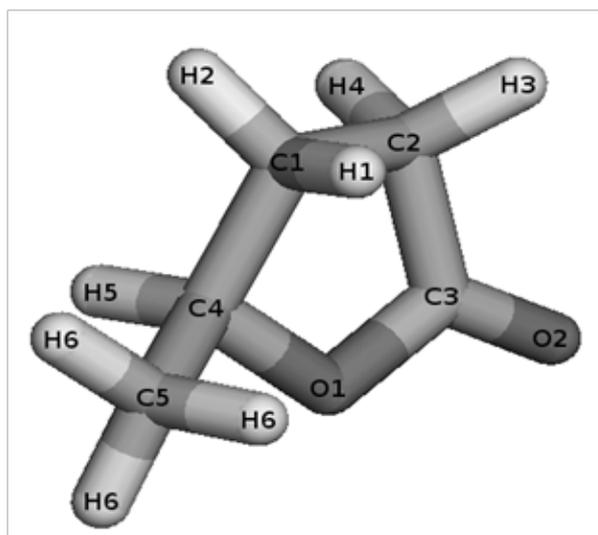


FIGURA 5.1 – Estrutura obtida para o enantiômero SGVL via otimização de geometria no nível DFT acompanhada de seus novos tipos atômicos empregados no processo de reparametrização do campo de forças OPLSAA.

A estrutura do enantiômero RGVL foi obtida pela multiplicação das coordenadas cartesianas  $z$  da estrutura final do enantiômero SGVL por  $(-1)$ , de modo a gerar uma imagem especular exata, mantendo-se iguais os valores de comprimento de ligação, ângulos de ligação e de diedros, por definição. No Apêndice A.1 são apresentadas as coordenadas cartesianas correspondentes à estrutura de ambos os enantiômeros de GVL, bem como os valores de comprimentos e ângulos de ligação, as cargas atômicas parciais obtidas via DFT e os novos parâmetros de simulação ( $\sigma$  e  $\epsilon$ ) derivados do campo de forças OPLSAA. Um detalhe estrutural importante

levando em consideração nesta etapa deve ser destacado: sabendo-se que os átomos de hidrogênio do grupo metila são considerados equivalentes, atribuiu-se uma carga correspondente à média das cargas parciais obtidas para cada átomo via química quântica.

A validação dos novos parâmetros de simulação foi realizada através da comparação dos valores finais de densidade, calor de vaporização ( $\Delta H_{\text{vap}}$ ) e capacidade calorífica ( $C_p$ ) com os dados experimentais disponíveis, conforme apresentado na Tabela 5.1.

TABELA 5.1 – Valores teóricos das propriedades termodinâmicas do GVL líquido obtidos via simulações de Dinâmica Molecular e de Monte Carlo, acompanhados dos valores experimentais.

Modelo	densidade ( $\text{kg m}^{-3}$ )	$\Delta H_{\text{vap}}$ ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	$C_p$ ( $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
GVL (DM)	$1051 \pm 5$	$46,7 \pm 0,4$	-
GVL (MC)	$1049 \pm 1$	$46,0 \pm 0,1$	195
Exp.	1047 - 1055 <sup>44,103</sup>	48,7 - 54,8 <sup>43</sup>	176 <sup>41</sup>

É importante ressaltar que valores de densidade, de calor de vaporização e da capacidade calorífica devem ser iguais para os líquidos RGVL e SGVL, uma vez que a quiralidade molecular se manifesta apenas na presença de um campo quiral externo - podendo ser um soluto quiral, uma cavidade quiral ou luz circularmente polarizada, por exemplo. Ainda, não foram observadas quaisquer diferenças nas propriedades termodinâmicas de ambos os líquidos enantiomericamente puros em relação à mistura racêmica.

Para ambos os métodos utilizados (Dinâmica Molecular e Monte Carlo), os valores de densidade obtidos estão dentro da faixa de valores experimentais encontrados na literatura. Embora os valores de  $\Delta H_{\text{vap}}$  obtidos com ambos os métodos não estejam necessariamente dentro da faixa de valores experimentais citada, uma descrição mais satisfatória foi obtida em comparação ao valor obtido com os parâmetros OPLSAA padrão, visto que o desvio em relação ao valor experimental foi reduzido de cerca de  $20 \text{ kJ mol}^{-1}$  para valores menores do que  $3 \text{ kJ mol}^{-1}$ . De fato, é reportado na literatura que simulações para compostos similares - ésteres de tamanho comparável - nas quais foram utilizados os parâmetros OPLSAA padrão resultaram em valores de  $\Delta H_{\text{vap}}$  com desvio médio de 6,2 % (variando de 0.3 % a 13.3 %) <sup>104</sup> em relação aos valores experimentais. Neste trabalho, no entanto, o desvio observado corresponde a aproximadamente 4 % para o resultado obtido via dinâmica molecular. Vale ressaltar que pequenas diferenças entre ambos os modelos - Monte Carlo e Dinâmica Molecular - são esperadas uma vez que com o primeiro método as moléculas são mantidas rígidas enquanto no segundo método são considerados os graus de liberdade correspondentes aos movimentos internos da molécula,

resultando em pequenas diferenças de energia potencial.

Para a estimativa do valor de  $C_p$  foram somadas as contribuições configuracional ( $C_p^{\text{conf}}$ ), obtida via Monte Carlo, e interna ( $C_p^{\text{int}}$ ), obtida com o método semiempírico PM7. É importante destacar que tal grandeza apresenta convergência intrínsecamente lenta por se tratar de uma flutuação de entalpia de modo que, mesmo que o valor calculado seja cerca de 10 % acima do valor obtido experimentalmente, pode-se considerar tal resultado satisfatório. Com isso, a boa concordância com valores experimentais dos dados termodinâmicos citados valida a utilização do campo de forças otimizado para simulações da fase condensada de GVL.

Indo além da validação termodinâmica dos parâmetros do campo de forças, as estruturas de equilíbrio dos enantiômeros RGVL e SGVL bem como as estruturas de equilíbrio dos dímeros RR, SS e RS obtidas com os novos parâmetros foram comparadas - via cálculo de RMSD - com as obtidas via otimização de geometria utilizando-se diferentes métodos de química quântica (Tabela 5.2).

TABELA 5.2 – Comparação das estruturas de equilíbrio dos enantiômeros RGVL e SGVL e dos dímeros RR, SS e RS obtidas via química quântica e via campo de forças reparametrizado.

Estrutura	RMSD (nm)		
	Mopac x OPLSAA-GVL	Mopac x ORCA	Mopac x OPLSAA
Enantiômeros R e S	0,0151	0,0162	0,1603
Dímeros RR e SS	0,0421	0,0603	0,1361
Dímero RS	0,0504	0,0680	0,0495

Nota-se claramente que a comparação entre as estruturas obtidas via química quântica e as estruturas obtidas com o campo de forças otimizado apresenta os menores desvios, correspondendo apenas à frações do menor comprimento de ligação presente na molécula, sendo consistente com a boa qualidade das interações de curto alcance obtida com os novos parâmetros de interação. As estruturas de equilíbrio obtidas com o campo de forças original (OPLSAA), com o campo de forças reparametrizado (OPLSAA-GVL) e com DFT foram comparadas com o método semiempírico PM7, visto que este último apresenta resultados satisfatórios para moléculas orgânicas simples, além de uma reduzida demanda computacional. Embora tal validação não seja comumente realizada, considera-se importante que as estruturas dos enantiômeros e dos diferentes dímeros formados sejam validadas de alguma forma visto que interações enantiosseletivas são sabidamente originadas de diferenças energéticas e estruturais muito sutis. De fato, observa-se que com o campo de forças OPLSAA original o RMSD

obtido para os enantiômeros é cerca de dez vezes maior do que os valores obtidos nas comparações com os demais métodos. Como o novo campo de forças foi reparametrizado com a estrutura resultante da otimização realizada com o programa ORCA, os valores de RMSD obtidos para ambas as comparações (Mopac x OPLSAA-GVL e Mopac x ORCA) possuem boa concordância, sendo que pequenas diferenças são encontradas visto que os parâmetros referentes aos diedros da molécula foram mantidos do campo de forças original. No que diz respeito à estrutura dos dímeros (Figura 5.2), as estruturas minimizadas correspondentes aos parâmetros OPLSAA originais resultaram em um valor de RMSD consideravelmente maior para os dímeros homoquirais em relação ao dímero heteroquiral enquanto para os demais métodos de otimização foram obtidos valores próximos para ambas as categorias de dímero.

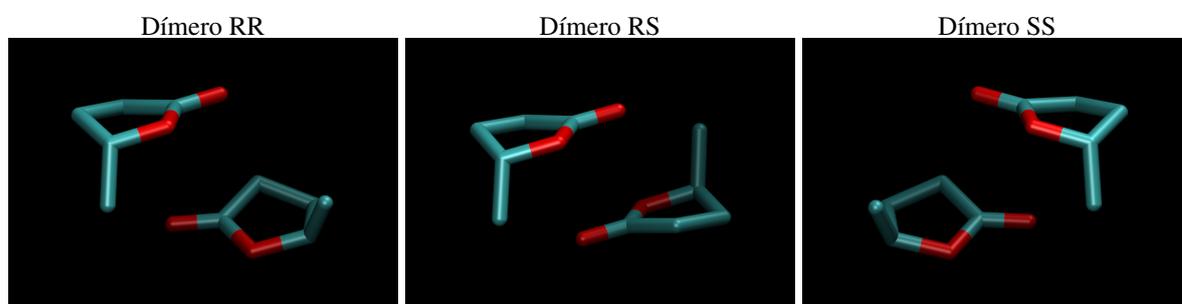


FIGURA 5.2 – Estruturas dos dímeros RR, SS e RS de GVL obtidas via otimização de geometria no nível DFT. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.

Por fim, detalhes estruturais do líquido puderam ser analisados com o cálculo da distribuição radial de pares (RDF), considerando-se as interações entre pares RR, SS e RS (Fig. 5.3). As curvas de RDF foram calculadas para as correlações entre carbonos quirais ( $C4$ ) e também entre os oxigênios furânicos ( $O1$ ) na mistura racêmica de GVL. As curvas correspondentes às interações SR não foram apresentadas por serem exatamente iguais às interações RS.

Para as interações entre os carbonos quirais, as três curvas obtidas são essencialmente idênticas, com picos de correlação em 0,61, 1,05 e 1,56 nm, correspondendo às três primeiras camadas de solvatação. No que diz respeito às interações homoquirais e heteroquirais, as diferenças entre tais correlações na primeira camada de solvatação são quase imperceptíveis, sendo possível visualizá-las apenas quando o *zoom* adequado é utilizado. Tal diferença de intensidade menor do que 1 %, quando expressas em termos de diferença de energia livre, equivale

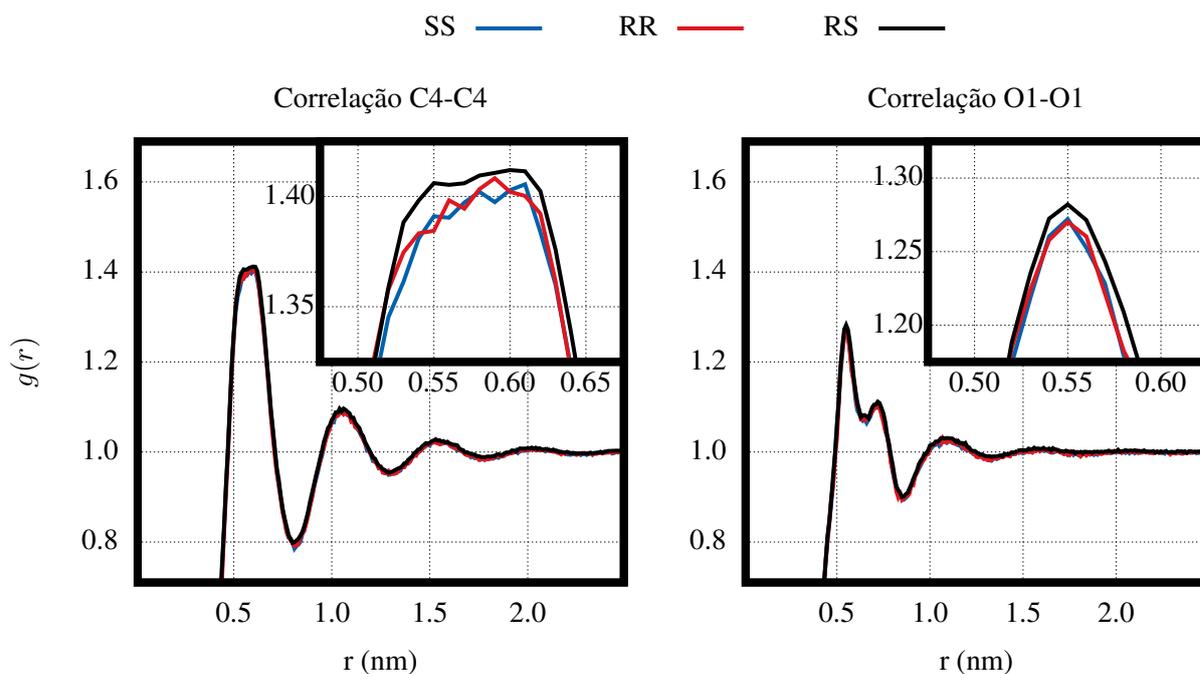


FIGURA 5.3 – Distribuição radial de pares (RDF) para as interações homoquirais e heteroquirais na mistura racêmica de GVL. À esquerda são apresentadas as correlações entre os carbonos quirais (C4) e à direita são apresentadas as correlações entre os oxigênios do anel (O1).

a diferenças menores do que  $0,025 \text{ kJ mol}^{-1}$ , sabendo-se que

$$\Delta G_{AB} = -k_B T \ln \left[ \frac{g(r)_A}{g(r)_B} \right]. \quad (5.1)$$

Assim, pode-se afirmar que tal metodologia não se mostra eficiente na análise de diferenças estruturais devido à discriminação enantiosseletiva entre pares de GVL.

## 5.2 – Métodos de Monte Carlo

### 5.2.1 – Energias de interação nos diferentes dímeros RR, SS e RS em fase condensada

De modo a buscar diferenças energéticas e estruturais entre as interações presentes na mistura racêmica de GVL, a análise de um *ensemble* de dímeros extraídos de tal mistura foi realizada. Foram calculadas, com a utilização de potencial clássico do campo de forças e também via química quântica, a energia de interação

$$E_{int} = E_{AB} - (E_A + E_B) \quad (5.2)$$

intermolecular de cada dímero amostrado. Foram considerados os pares RR, SS e RS de menor energia cujas distâncias intermoleculares correspondem à primeira camada de solvatação do GVL líquido conforme observado na distribuição radial de pares da Figura 5.3. Dessa forma, na Figura 5.4 são apresentados os valores médios para  $E_{int}$  ao longo da amostragem.

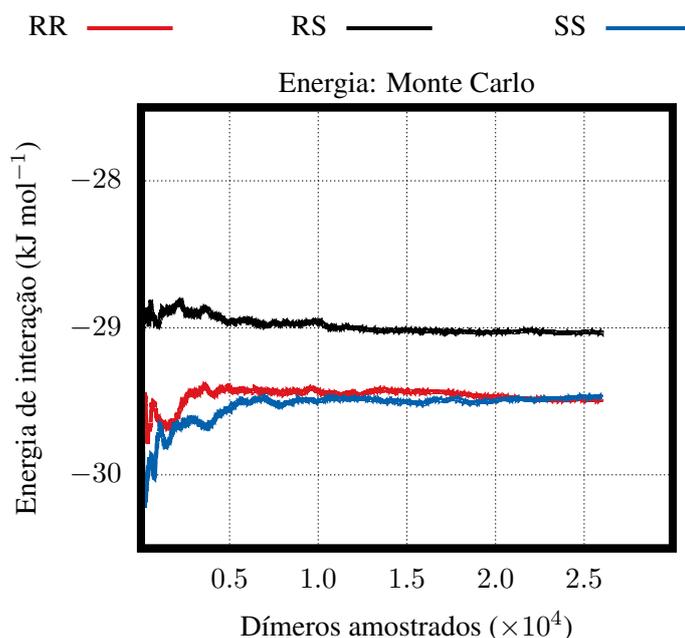


FIGURA 5.4 – Energias de interação calculadas via campo de força para os dímeros RR, SS e RS de menor energia coletados ao longo de simulação de Monte Carlo para a mistura racêmica de GVL.

Com amostragem suficiente, os valores médios de energia de interação convergem para populações diferentes. A essa diferença de energia de interação existente entre díme-

ros homquirais e heteroquirais, dá-se o nome de energia quirodiastáltica, definida por

$$E_{chir} = E_{SS} - E_{RS} \quad (5.3)$$

e sabendo-se que  $E_{SS} = E_{RR}$  e  $E_{RS} = E_{SR}$ . Assim, a partir das energias calculadas com o campo de forças via Monte Carlo, é obtido um valor de  $E_{chir}^{FF} = -0,45 \text{ kJ mol}^{-1}$ , indicando ligeira preferência energética para os pares homquirais.

Para um subconjunto de cada *ensemble* de dímeros, as energias de interação foram recalculadas utilizando os métodos de química quântica HF-3c e PBEh-3c (Fig. 5.5). Ambos são implementações computacionalmente baratas, permitindo o cálculo de grande número de estruturas em tempo computacional significativamente reduzido. Além disso, tais metodologias são otimizadas para o cálculo de interações intermoleculares devido à utilização de correções para efeitos dispersivos e de erro de superposição de bases.

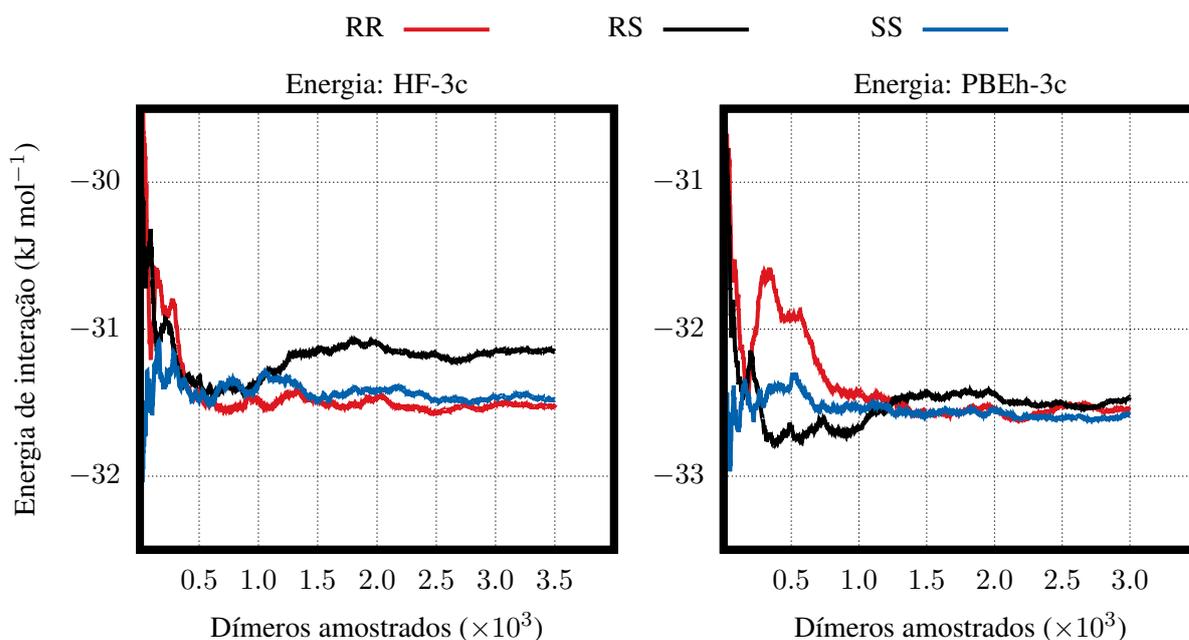


FIGURA 5.5 – Energias de interação calculadas via HF-3c (à esquerda) e via PBEh-3c (à direita), para os dímeros RR, SS e RS de menor energia coletados ao longo de simulação de Monte Carlo para a mistura racêmica de GVL.

Com a utilização do método HF-3c, nota-se que valores de energia mais negativos em relação às energias obtidas via Monte Carlo são obtidos para todas as curvas, efeito que pode ser atribuído ao fato dos métodos quânticos trazerem consigo efeitos de polarizabilidade eletrônica. Embora a preferência por dímeros homquirais seja mantida quando as energias de interação obtidas com tal método são comparadas, a diferença obtida entre dímeros homquirais

e heteroquirais ( $E_{chir}^{HF-3c} = -0,37 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) é ligeiramente menor, indicando menor discriminação quirial. Para as energias obtidas com o método PBEh-3c observa-se uma estabilização dos dímeros ainda maior do que a obtida pelo método HF-3c. Ainda, as diferenças encontradas entre os pares homoquirais e heteroquirais foram menores que  $0,10 \text{ kJ mol}^{-1}$ , indicando que a utilização de um conjunto de funções de base eletrônicas maior concomitantemente a uma descrição mais adequada da correlação eletrônica (via DFT) anula as pequenas diferenças encontradas com a utilização do potencial clássico e com o método HF-3c. Estes resultados estão de acordo com alguns resultados presentes na literatura<sup>33-35</sup> nos quais observa-se uma correlação inversa entre a estabilidade da estrutura dos dímeros com a energia quirodiastáltica.

Importante destacar que a magnitude das diferenças de energia de interação observada entre os *ensembles* de dímeros homoquirais e heteroquirais para os diferentes métodos empregados é consideravelmente inferior à entropia de mistura em favor dos arranjos heteroquirais

$$S_{mix} = k_B \ln 2, \quad (5.4)$$

que equivale a uma energia livre de aproximadamente  $1,73 \text{ kJ mol}^{-1}$  a  $T = 300 \text{ K}$ .<sup>105-107</sup> Ainda, é importante ressaltar que ambos os valores são inferiores à energia térmica do sistema para a mesma temperatura,

$$k_B T = 2,48 \text{ kJ mol}^{-1}, \quad (5.5)$$

reforçando a necessidade de se utilizar métodos que amplifiquem a discriminação quirial.

Considerando-se o líquido como uma sucessão de dímeros, a dificuldade de se obter diferenças de energia apreciáveis quando pares homoquirais e heteroquirais são comparados é capaz de explicar a dificuldade de se obter um líquido enantiomericamente puro a partir de uma mistura racêmica. Os dados energéticos e estruturais obtidos no equilíbrio termodinâmico apresentados até aqui são consistentes com diferenças muito sutis entre as interações homoquirais e as heteroquirais presentes na mistura racêmica de GVL. Assim, modelos mais específicos visando amplificar tais diferenças de modo a torná-las perceptíveis se fazem necessários.

### 5.2.2 – Solvatação de íons em GVL

Uma propriedade importante no que diz respeito às características de determinado líquido como solvente é a energia livre de solvatação de diferentes espécies iônicas ou moleculares, podendo afetar diretamente processos químicos diversos. Como mencionado nas seções anteriores, essa propriedade termodinâmica se relaciona diretamente com o potencial químico do soluto ( $\mu$ ) em determinado solvente. Assim, o cálculo de potenciais químicos variando-se a natureza do soluto bem como a natureza do solvente permite que comparações específicas possam ser realizadas entre os diferentes sistemas.

Valores de potencial químico ( $\mu$ ) para modelos iônicos monoatômicos com cargas entre  $2e$  a  $0e$ , representando solutos catiônicos (Fig. 5.6) e também com cargas entre  $-2e$  a  $0e$ , representando os solutos aniônicos (Fig. 5.7) foram obtidos com a utilização de GVL como solvente. Para que a capacidade de solvatação de tais modelos iônicos em GVL possa ser avaliada e comparada de maneira efetiva, o mesmo procedimento foi realizado em água, com a utilização do modelo TIP4P.

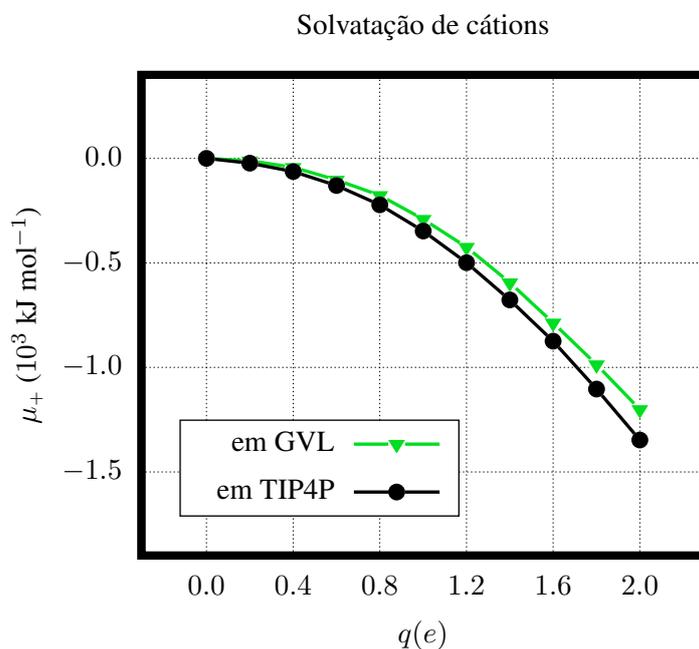


FIGURA 5.6 – Perfis de potencial químico obtidos para um modelo iônico monoatômico com carga positiva entre 0 e  $2e$  utilizando-se GVL ou água TIP4P como solventes.

Embora perfis de potencial químico semelhantes tenham sido observados para valores positivos de carga nos dois líquidos, diferenças quantitativas podem ser observadas. De modo geral, o potencial químico obtido em água apresenta valores mais negativos em relação aos valores obtidos em GVL, indicando maior solubilidade e, portanto, maior estabilização

dos íons positivos neste meio. Enquanto para  $q = 1e$  uma diferença de aproximadamente  $59 \text{ kJ mol}^{-1}$  foi obtida, o aumento da carga do soluto para  $q = 2e$  leva a uma diferença ainda maior, chegando a aproximadamente  $146 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

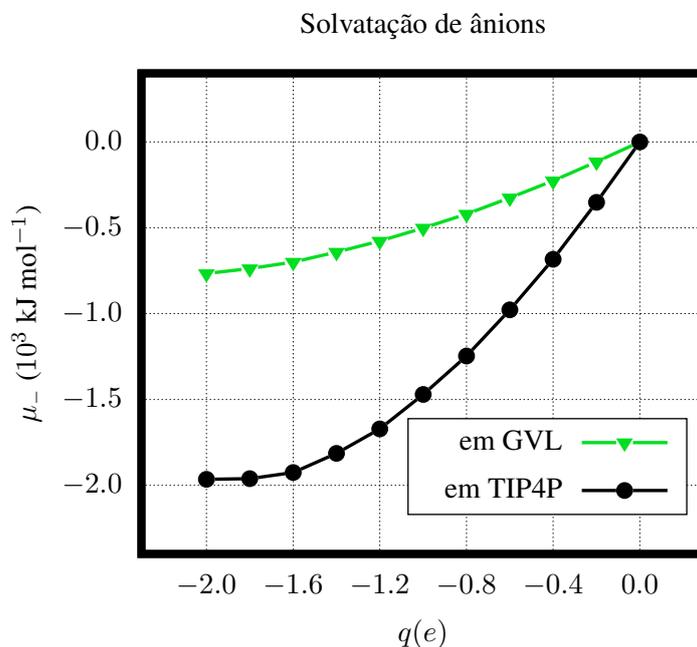


FIGURA 5.7 – Perfis de potencial químico obtidos para um modelo iônico monoatômico com carga negativa entre 0 e  $-2e$  utilizando-se GVL ou água TIP4P como solventes.

Para valores negativos de carga, por outro lado, os solventes diferem consideravelmente na capacidade de solvatação, resultando em diferenças significativas de potencial químico. Observa-se, novamente, valores de potencial químico mais negativos com a utilização de água como solvente. Para um valor de carga correspondente à  $q = -1e$ , os potenciais químicos obtidos em cada solvente diferem em cerca de  $970 \text{ kJ mol}^{-1}$  enquanto para  $q = -2e$  as diferenças chegam a  $1200 \text{ kJ mol}^{-1}$ , valor cuja magnitude é uma ordem de grandeza superior à diferença encontrada para  $q = 2e$ .

De modo geral, observa-se um comportamento aproximadamente quadrático do potencial químico em função das cargas, o que vai de encontro com o modelo proposto por Born.<sup>108</sup> Os desvios que se observam em relação à uma parábola ideal ocorrem devido à interações específicas entre o íon e o solvente. A comparação direta com valores experimentais obtidos para íons reais em água não é possível pois os valores de  $\sigma$  e  $\epsilon$  foram mantidos constantes para todas as cargas, sendo que valores maiores de  $\sigma$  são esperados para íons com cargas negativas. Entretanto, para fins de comparação das ordens de grandeza envolvidas, o valor de potencial químico obtido para  $q = 2e$  ( $\approx -1348 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) corresponde a um valor próximo ao obtido experimentalmente para o íon  $\text{Ba}^{2+}$  ( $\approx -1250 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>109</sup>

Devido à magnitude das diferenças de potencial químico de espécies aniônicas em ambos os solventes, deve ser destacada a influência da ausência de sítios que interajam de maneira favorável com cargas negativas na molécula de GVL, cabendo aqui ressaltar a diferença no caráter ácido-básico de ambos os solventes, segundo a definição de Brønsted. A água, por interagir de maneira significativa com grupos doadores e receptores de prótons - grupos ácidos e básicos, respectivamente -, é descrita como o protótipo de um solvente anfiprótico. Assim, é razoável que este solvente seja utilizado como parâmetro de comparação quando outros solventes são estudados. Embora o GVL apresente caráter básico relativamente semelhante à água, devido à presença de grupos receptores de prótons (O1 e O2), seu caráter ácido é significativamente menor visto que seus hidrogênios não apresentam caráter prótico, características que o classificam como um solvente aprótico protofílico.<sup>110</sup> É importante destacar que embora outros átomos em sua estrutura (C3 e C4, conforme mostrado na Figura 5.1) possuam cargas parciais positivas com magnitude apreciável, sendo potencialmente capazes de interagir de maneira favorável com as cargas negativas, o impedimento estérico imposto pelos grupos volumosos no entorno destes sítios tornam tais interações energeticamente desfavoráveis.

Essa diferença de potencial químico observada na solvatação de ânions por ambos os solventes tem consequências experimentais significativas tendo em vista que a ionização, a solubilidade, a estabilidade, a taxa de reação de espécies iônicas são afetadas diretamente pelas características do solvente utilizado.<sup>109</sup>

Vale reforçar que, embora o modelo computacional empregado seja capaz de tratar os íons positivos e negativos separadamente, a solubilidade de determinado composto iônico depende da estabilização de ambos em solução.

### 5.2.3 – Solvatação de soluto quiral em GVL

Os dados referentes às interações quirais discutidos nas seções anteriores mostram que as diferenças de interação entre os pares homóqu岸ais e os pares heteróqu岸ais para uma mistura racêmica de GVL no equilíbrio são consideravelmente menores do que a energia térmica do sistema a  $T = 300$  K. Com tais resultados, fica evidente que a energia cinética nesta temperatura é capaz de superar diferenças energéticas anulando quaisquer efeitos enantiosseletivos. Um passo adiante na investigação consiste em estudar a influência do líquido quiral - em oposição à sua mistura racêmica - no processo de solvatação de solutos quirais. A investigação de propriedades referentes à quiralidade pode se tornar exaustiva para moléculas flexíveis devido a modificações de geometria e momento de dipolo, o que pode levar a um grande número de conformeros a serem considerados.<sup>111</sup> Para que esta dificuldade seja superada, o modelo utilizado consiste no emprego de uma molécula quiral de tamanho reduzido e com elevado momento de dipolo. Assim, foi escolhido como soluto modelo a molécula 1-cloro-1-aminoetano (CAE - cujos parâmetros de campo de forças empregados podem ser encontrados no Apêndice A.1). Neste modelo, a estrutura do soluto foi mantida rígida, visto que não foram realizados movimentos internos ao longo da simulação de Monte Carlo. O potencial químico para os enantiômeros R e S de tal soluto foi obtido via perturbação termodinâmica utilizando-se a mistura racêmica de GVL como solvente (Fig. 5.8) ou o líquido SGVL (Fig. 5.9).

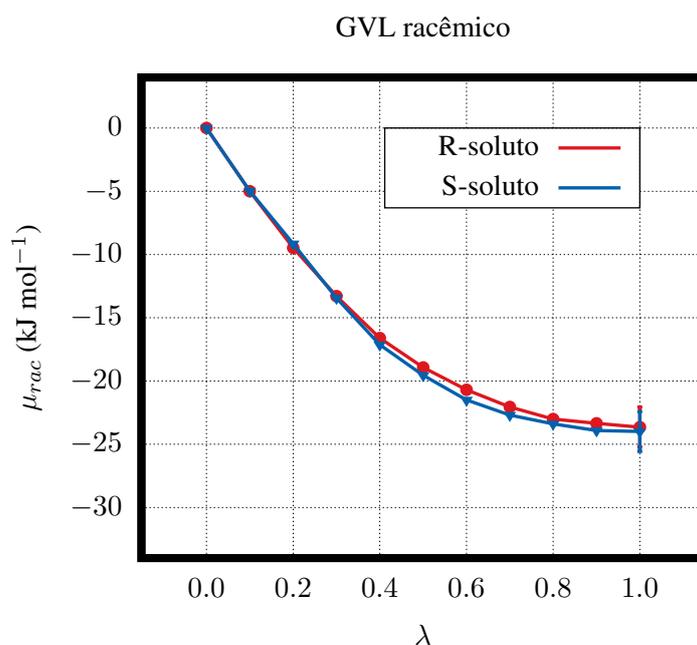


FIGURA 5.8 – Perfis de potencial químico obtidos para os enantiômeros R e S de 1-cloro-1-aminoetano utilizando-se GVL racêmico como solvente.

Quando a mistura racêmica de GVL é utilizada como solvente, assume-se que há isotropia do meio e, portanto, a quiralidade resultante do líquido pode ser considerada nula, servindo como linha base para comparação. Considerando inicialmente o enantiômero R do soluto na mistura racêmica de GVL, este formará complexos diastereoisoméricos distintos, de acordo com a quiralidade das moléculas de solvente em seu entorno. É esperado que as energias de interação com cada um dos enantiômeros do solvente sejam diferentes, de modo que a interação seja energeticamente mais favorável com um, comparativamente ao outro. Ao longo da simulação, entretanto, a energia de interação soluto-solvente tende a um valor médio considerando-se as contribuições de ambos os enantiômeros do solvente. Para o enantiômero S do soluto tendência similar deve ser observada, mas com a troca do enantiômero do solvente que apresenta a interação mais favorável. Com amostragem e convergência adequadas, os valores médios obtidos para ambos os enantiômeros do soluto na mistura racêmica devem ser iguais, de modo a se obter valores de potencial químico estatisticamente iguais. De fato, ao analisar as curvas obtidas na mistura racêmica, nota-se claramente a ausência de discriminação quiral apreciável do ponto de vista termodinâmico. Sendo  $\mu_{rac}^R = (-23,6 \pm 1,6) \text{ kJ mol}^{-1}$  o valor de potencial químico para o enantiômero R do soluto neste solvente e  $\mu_{rac}^S = (-24,0 \pm 1,6) \text{ kJ mol}^{-1}$  o valor de potencial químico para o enantiômero S do soluto no mesmo solvente, obtém-se apenas uma pequena diferença de

$$\Delta\mu = \mu_{rac}^R - \mu_{rac}^S \approx 0,4 \text{ kJ mol}^{-1} \quad (5.6)$$

quando ambos são comparados. Por outro lado, a utilização de SGVL como solvente resultou em perfis de potencial químico essencialmente diferentes para cada enantiômero do soluto, mostrando que há reconhecimento quiral do soluto pelo solvente.

O emprego do SGVL como solvente resulta em valores de potencial químico estatisticamente diferentes ao final do processo de mutação. Nesse ponto, nota-se com clareza que o potencial químico obtido para o soluto com quiralidade oposta à quiralidade do solvente  $\mu_S^R = (-27,6 \pm 1,7) \text{ kJ mol}^{-1}$  é significativamente menor em relação à combinação soluto/solvente de mesma quiralidade  $\mu_S^S = (-24,3 \pm 1,3) \text{ kJ mol}^{-1}$ . A utilização de solvente quiral resulta em uma apreciável diferença de potencial químico quando ambos os enantiômeros do soluto são comparados

$$\Delta\mu = \mu_S^R - \mu_S^S \approx -3,3 \text{ kJ mol}^{-1}, \quad (5.7)$$

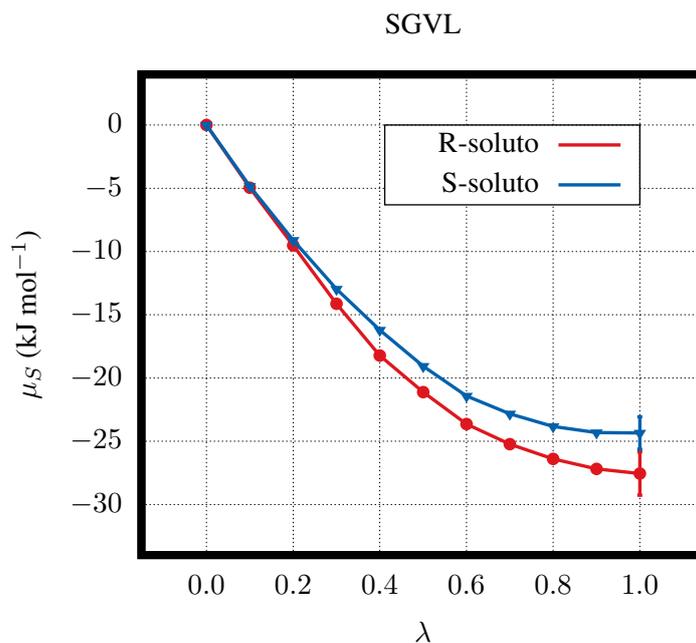


FIGURA 5.9 – Perfis de potencial químico obtidos para os enantiômeros R e S de 1-cloro-1-aminoetano utilizando-se SGVL como solvente.

valor que apresenta magnitude superior à  $k_B T$ , ficando evidente a influência exercida pela quiralidade do solvente na solubilidade de compostos quirais. Assim, processos que envolvam, dentre outras coisas, a reatividade, a mudança de fase ou a solubilização de compostos quirais podem ser significativamente influenciados pela quiralidade do solvente. De fato, os valores obtidos a partir deste modelo consideram que o enantiômero S-CAE possui potencial químico mais elevado em relação à sua imagem especular, quando solvatado por SGVL. Da comparação desta grandeza entre os dois enantiômeros, pode-se sugerir que aquele com maior potencial químico está menos estabilizado pelo solvente, estando mais “disponível” para um processo reacional, por exemplo. Estas considerações corroboram com os dados experimentais obtidos na utilização da combinação do enantiômero R da molécula carbonato de propileno como solvente em reações aldólicas catalisadas por R-prolina.<sup>27</sup> Partindo-se de diferentes combinações entre as quiralidades do solvente e do catalisador, os autores concluem que, embora a utilização de solvente quiral isoladamente tenha efeito pouco significativo na indução assimétrica da reação (ver também<sup>110</sup>), há a indicação clara do efeito que a utilização de fase condensada opticamente ativa exerce sobre a efetividade do catalisador quiral, aumentando significativamente o rendimento e a enantiosseletividade do processo de síntese assimétrica.

## 5.3 – Dinâmica Molecular

### 5.3.1 – Associação de moléculas de GVL no vácuo

Na Seção 5.2.1 foram analisadas, via método de Monte Carlo, as diferenças de energia de interação para os dímeros homoquirais e heteroquirais mais estáveis extraídos da fase condensada, indicando estabilidade ligeiramente superior para os dímeros homoquirais. Através de cálculos de PMF para o processo de associação de moléculas de GVL de modo a formar dímeros SR e SS no vácuo, os perfis de energia livre de Helmholtz ao longo da coordenada de aproximação das moléculas ( $\xi$ ) foram obtidos (Fig. 5.10).

Simulações prévias para os dímeros RS e RR mostraram perfis iguais às suas respectivas imagens especulares (SR e SS) e, portanto, tais resultados não foram incluídos nas discussões.

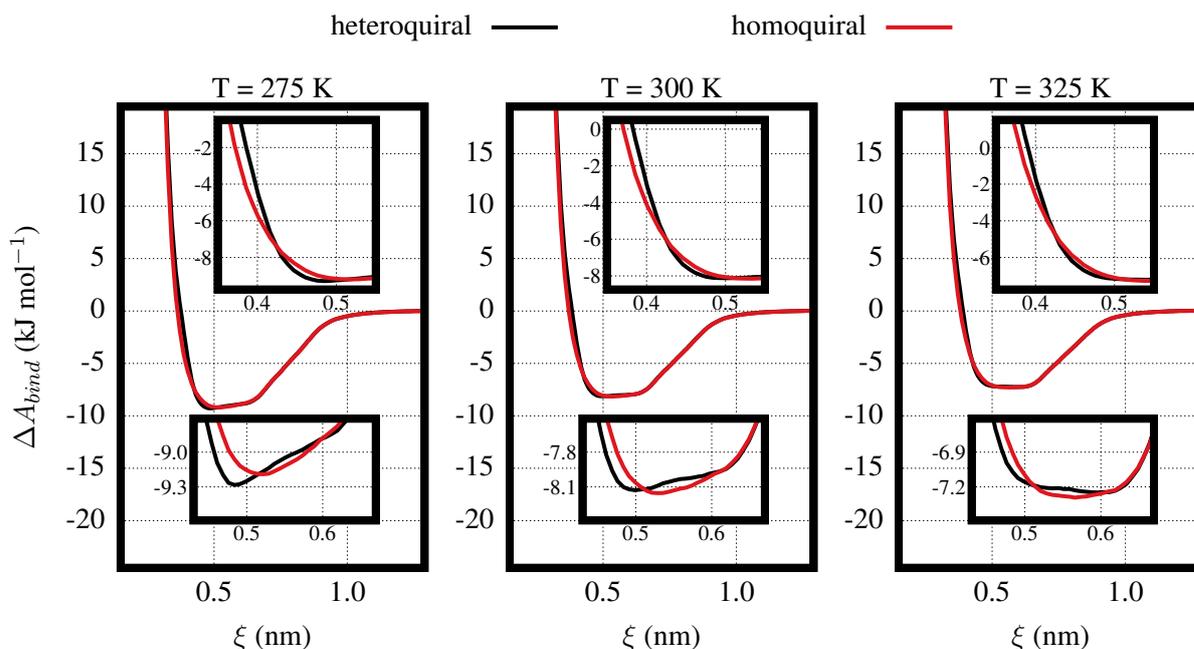


FIGURA 5.10 – Perfis de energia livre de Helmholtz para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo (para  $T = 275$  K, 300 K e 325 K) de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais.

Para cada curva de PMF nota-se que para distâncias de separação superiores à 1,00 nm a energia livre converge para zero, visto que a interação entre as moléculas se torna mais fraca com o aumento da distância. Considera-se portanto que em distâncias maiores do que 1,00 nm ambas as moléculas de GVL estão isoladas, não havendo quaisquer diferenças quando os pares SR e SS são comparados. Os valores de energia livre começam a decrescer - se tornando termodinamicamente favoráveis - em regiões próximas a 1,00 nm até as regiões

de mínimo, que ocorrem em distâncias de separação entre 0,62 e 0,48 nm, de acordo com a natureza do dímero e a temperatura empregada na simulação. Essa região é particularmente importante pois o mínimo global de dada curva corresponde à distância de equilíbrio entre as moléculas. Além disso como a energia livre de Helmholtz absoluta em valores de separação infinitos ( $A_\infty$ ) é igual à zero, os valores de energia livre para a formação dos diferentes dímeros correspondem aos valores de energia livre mínima em cada PMF,

$$\Delta A_{bind} = A_{eq}, \quad (5.8)$$

sendo que a comparação direta entre dímeros homoquirais e heteroquirais, na condição de equilíbrio termodinâmico de cada dímero e para cada temperatura, é realizada calculando-se a diferença das variações de energia livre,

$$\Delta\Delta A_{bind}(T) = \Delta A_{bind}^{SS}(T) - \Delta A_{bind}^{SR}(T). \quad (5.9)$$

Para todas as temperaturas, embora visualmente pareça haver preferência termodinâmica por um dos dímeros devido às diferenças observadas nas regiões de mínimo global, foram obtidos valores de  $\Delta\Delta A_{bind}$  pouco significativos, (conforme mostrado na Tabela 5.3), resultado que vai de encontro com o obtido pela distribuição de pares (Fig. 5.3). Entretanto, a constatação mais interessante que pode ser feita da análise destes PMFs é o fato de que há pequenas variações nas distâncias de equilíbrio (as posições de mínimo global,  $\xi_{eq}$ ) em função da natureza do dímero e também da temperatura empregada na simulação. Para  $T = 275$  K e  $T = 300$  K, observam-se distâncias de separação de equilíbrio ( $\xi_{eq}$ ) cerca de 7,4 % e 5,8 % menores para o dímero SR, respectivamente. Por outro lado, para a maior temperatura estudada,  $T = 325$  K, observa-se a inversão desta tendência, de modo que o dímero homoquiral é o que apresenta uma separação de equilíbrio 5,2% menor. É importante ressaltar que estas diferenças da ordem de 0,03 nm nos valores de  $\xi_{eq}$  para  $T = 300$  K (Tabela 5.3), não podem ser observadas nas distribuições radiais de pares calculadas a partir da simulação de equilíbrio visto que, como pode ser notado na Figura 5.3, a largura do primeiro pico de correlação é muito superior à este valor.

Sabendo-se que a energia livre de Helmholtz associada ao processo de formação

dos dímeros corresponde à soma das componentes de energia e de penalidade entrópica,

$$\Delta A_{bind}(\xi) = \Delta U_{bind}(\xi) - T\Delta S_{bind}(\xi), \quad (5.10)$$

sendo que, com a utilização do método das diferenças finitas, a variação de entropia pode ser dada por

$$\Delta S(\xi) = -\left(\frac{\partial \Delta A(\xi, T)}{\partial T}\right) = -\frac{[\Delta A(\xi, T + \Delta T) - \Delta A(\xi, T - \Delta T)]}{2\Delta T} \quad (5.11)$$

considerando-se  $T = 300$  K e  $\Delta T = 25$  K. Desta forma, os PMFs podem ser decompostos nestas contribuições (conforme apresentado na Figura 5.11), para que a origem das sutis diferenças de energia livre entre os sistemas possam ser investigadas.

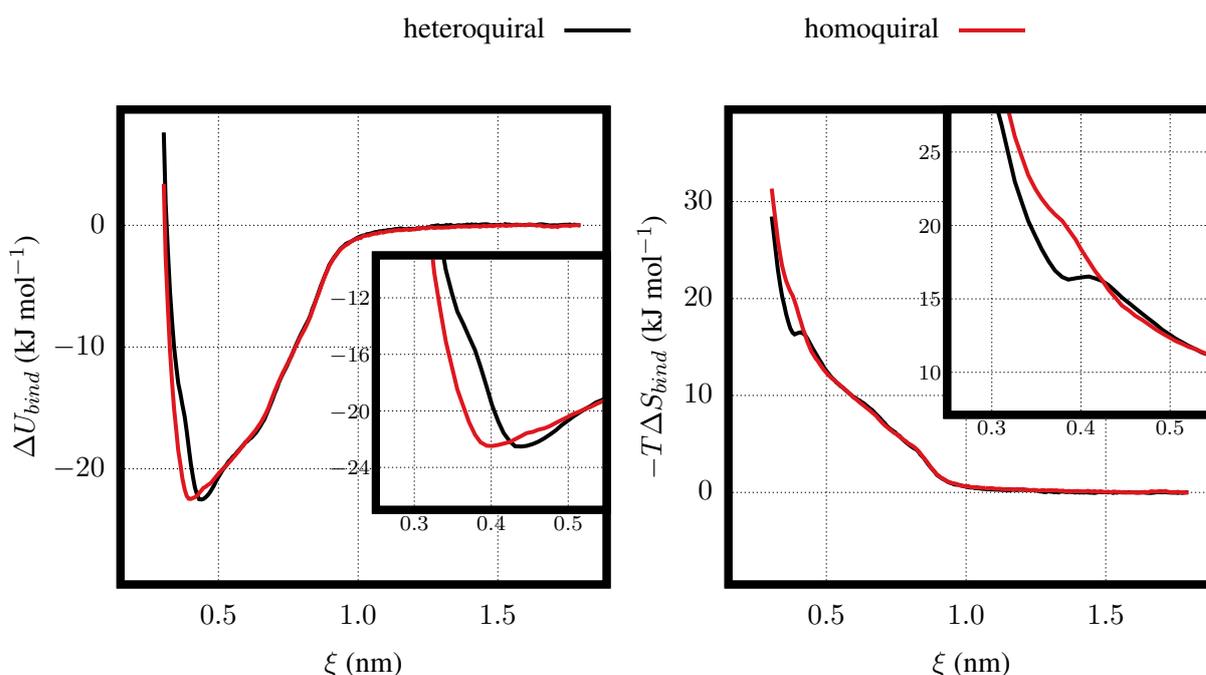


FIGURA 5.11 – Componentes energéticas e de penalidade entrópica para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo (para  $T = 300$  K) de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais.

De modo geral, como fato termodinâmico conhecido, o processo de formação de dímeros deve necessariamente levar a uma diminuição de entropia visto que o complexo resultante possui menor número de graus de liberdade configuracionais (rotacionais e translacionais) em relação às moléculas isoladas. Por outro lado, para que essa diminuição entrópica termodinamicamente desfavorável seja superada de modo que o processo esteja associado a uma variação de energia livre negativa, as interações não covalentes que estabilizam o complexo

devem dar origem a variações de energia também negativas de modo a superar a penalidade entrópica.

Comparando-se os perfis de energia livre para ambos os dímeros, observa-se que as curvas referentes às componentes energéticas, assim como os perfis de energia livre mostrados na Figura 5.10, apresentam diferenças significativas apenas nos valores de  $\xi_{eq}$ . No entanto, contrariamente aos perfis de energia livre, a componente energética do processo de associação das moléculas de GVL ( $\Delta U_{bind}$ ) aponta para uma distância de equilíbrio menor para o dímero homoquiral ( $\xi_{eq} = 0,401$  nm) em relação à sua contrapartida heteroquiral ( $\xi_{eq} = 0,439$  nm). Por outro lado, a comparação das penalidades entrópicas ( $-T\Delta S_{bind}$ ) mostra comportamentos distintos nestas regiões de mínimo de energia. Na região correspondente ao mínimo de energia para dímero SR, uma diferença muito sutil entre as curvas correspondentes à penalidade entrópica pode ser observada, indicando um valor ligeiramente superior para este dímero. Para a região correspondente ao mínimo de energia do dímero SS, as diferenças entre as curvas se tornam significativas, de modo que a penalidade entrópica obtida para a associação de moléculas de mesma quiralidade é consideravelmente maior, indicando que há uma barreira entrópica considerável para a formação deste dímero. Vale destacar que essa penalidade implica em  $\Delta S_{bind} < 0$ , situação termodinamicamente desfavorável. Para as demais temperaturas, as componentes energéticas são iguais às obtidas para  $T = 300$  K, de modo que as diferenças dos perfis de energia livre entre os sistemas sob diferentes temperaturas são originadas das penalidades entrópicas, que aumentam com o aumento de T. Os dados termodinâmicos referentes aos valores de equilíbrio das curvas de PMF discutidos até aqui são apresentados na Tabela 5.3.

TABELA 5.3 – Dados termodinâmicos de equilíbrio obtidos para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo.

T (K)	Dímero	$\xi_{eq}$ (nm)	Valores em $\text{kJ mol}^{-1}$					
			$\Delta A_{bind}$	$\Delta U_{bind}$	$-T\Delta S_{bind}$	$\Delta\Delta A_{bind}$	$\Delta\Delta U_{bind}$	$-T\Delta\Delta S_{bind}$
275	SR	0,484	-9,28	-21,5	12,2	0,09	1,6	-1,5
	SS	0,521	-9,19	-19,9	10,7			
300	SR	0,499	-8,13	-20,7	12,6	-0,02	1,0	-1,0
	SS	0,529	-8,15	-19,7	11,6			
325	SR	0,596	-7,25	-17,9	10,7	-0,04	-0,9	0,8
	SS	0,566	-7,29	-18,8	11,5			

Para distâncias de separação menores que  $\xi_{eq}$ , por outro lado, as diferenças entre as curvas de ambos os dímeros são mais significativas do que as diferenças encontradas nas

regiões de equilíbrio termodinâmico. Assim, para que estas diferenças possam ser devidamente exploradas, define-se aqui, baseado na definição de energia quirodiastáltica utilizada por outros autores,<sup>33–35</sup> o PMF quirodiastáltico

$$\Delta A_{chir}(\xi) = A_{SS}(\xi) - A_{SR}(\xi) \quad (5.12)$$

como sendo a curva resultante de subtração do PMF obtido para o dímero heteroquiral do PMF obtido para o dímero homoquiral (conforme mostrado na Figura 5.12). Com tal definição, diferenças de energia livre são obtidas para cada valor de  $\xi$ , levando em consideração também as significativas diferenças encontradas nas regiões repulsivas das curvas.

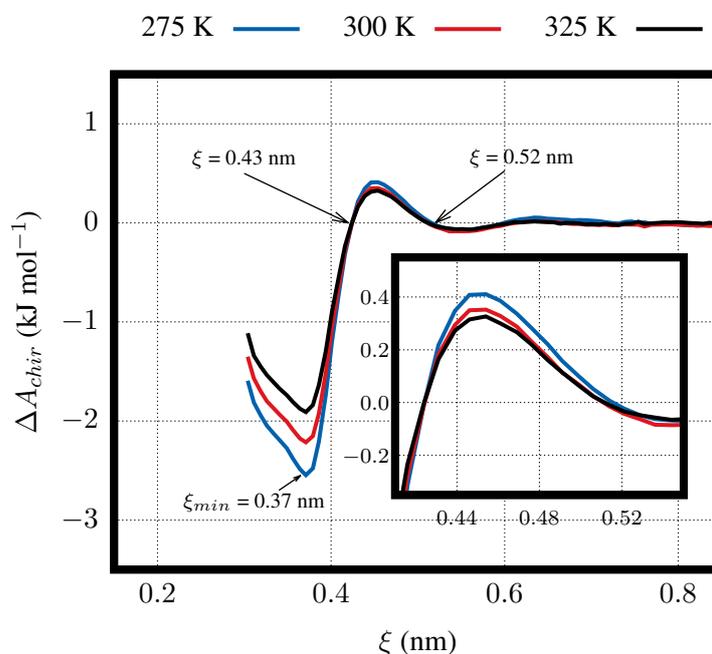


FIGURA 5.12 – PMF quirodiastáltico obtido ao longo da coordenada  $\xi$  para  $T = 275 \text{ K}$ ,  $300 \text{ K}$  e  $325 \text{ K}$ .

Nas curvas resultantes, podem ser observados picos positivos para distâncias entre 0,43 nm e 0,52 nm e picos negativos para distâncias menores que 0,43 nm. Enquanto os picos da primeira região correspondem à região em que há favorecimento energético pelo dímero heteroquiral juntamente com sutil favorecimento entrópico pelo dímero homoquiral (conforme mostrado na Figura 5.11), os picos da segunda região correspondem à região em que a curva de energia para o dímero homoquiral se encontra próxima a seu mínimo global enquanto a curva para o dímero heteroquiral já se encontra em uma região com valor de energia superior ao encontrado em seu mínimo global. Ainda nesta região, embora a penalidade entrópica para o dímero homoquiral seja consideravelmente maior (Fig. 5.11), a compensação entre energia

e entropia resulta em favorecimento termodinâmico significativo por dímeros homoquirais, o que ocorre com máxima amplitude em  $\xi \approx 0,37$  nm. Para tal distância de separação, o valor de  $\Delta A_{chir}$  chega a  $-2,5$  kJ mol<sup>-1</sup> para T = 275 K (conforme mostrado na Tabela 5.4), valor cuja amplitude supera a de  $k_B T$ . Vale ressaltar que tal distância corresponde a uma separação entre os carbonos quirais significativamente menor do que a distância correspondente ao pico da primeira camada de solvatação do líquido, possuindo caráter repulsivo devido à efeitos estéricos e, portanto, podendo ser amostrada de maneira satisfatória apenas com a utilização de metodologia adequada, como o método de *Umbrella Sampling* empregado nesta seção. Interessante notar que para tais valores de separação a penalidade entrópica para o processo de formação do dímero é amplificada visto que há restrições rotacionais e translacionais mais severas. A imposição de maior proximidade entre as moléculas, faz com que haja maior contato molecular de modo que interações de muito curto alcance sejam favorecidas. Assim, é razoável interpretar tal condição como o confinamento espacial do dímero, efeito capaz de amplificar a discriminação quiral, conforme discutido na Seção 1.2.

De maneira similar ao PMF quirodiastáltico ( $\Delta A_{chir}$ ), as componentes de energia e de penalidade entrópica também foram obtidas ao longo de  $\xi$ , de modo a se obter  $\Delta U_{chir}(\xi)$  e  $-T\Delta S_{chir}(\xi)$ , conforme apresentado na Figura 5.13.

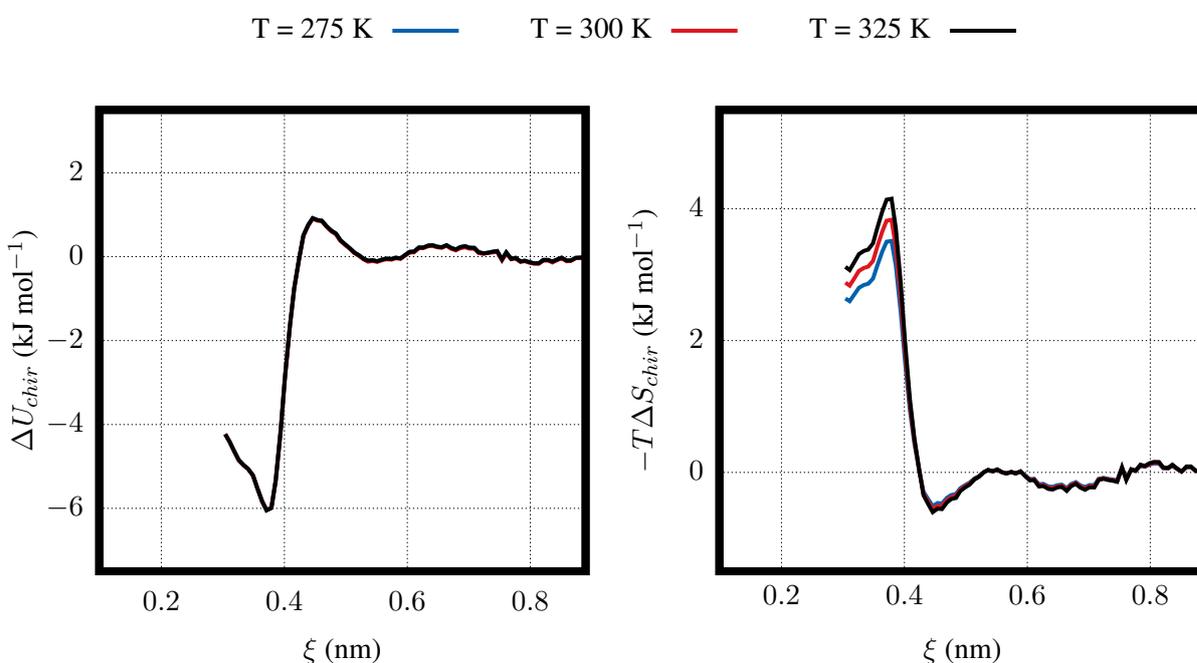


FIGURA 5.13 – Contribuições energéticas e de penalidades entrópicas obtidas para o PMF quirodiastáltico (para T = 275 K, 300 K e 325 K).

Processos de deracemização, nos quais as interações entre moléculas homoquirais exercem papel fundamental, precisam ser termodinamicamente favoráveis. Assim, a magnitude de variação de energia associada a este processo ( $\Delta U_{chir} < 0$ ) deve ser maior do que a magnitude da respectiva penalidade entrópica ( $-T\Delta S_{chir} > 0$ ) de modo a se obter valores de energia livre compatíveis com a espontaneidade termodinâmica ( $\Delta A_{chir} < 0$ ). De fato, pode-se observar que na condição de confinamento imposta em  $\xi = 0,37$  nm, as diferenças encontradas nas componentes de entropia apontam para uma preferência pelo dímero heteroquiral, visto que  $-T\Delta S_{SS}(\xi) > -T\Delta S_{SR}(\xi)$  (ou ainda  $S_{SR}(\xi) > S_{SS}(\xi)$ ). Por outro lado, as diferenças encontradas nas componentes energéticas apontam para uma preferência pelo dímero homoquiral, visto que  $U_{SR}(\xi) > U_{SS}(\xi)$ . Como a diferença observada na componente energética apresenta magnitude superior à diferença observada na componente entrópica, há o favorecimento termodinâmico dos dímeros homoquirais para tal valor de  $\xi$ , conforme apresentado na Tabela 5.4.

TABELA 5.4 – Dados termodinâmicos fora do equilíbrio obtidos para o processo de associação de moléculas de GVL no vácuo.

T (K)	Valores em $\text{kJ mol}^{-1}$		
	$\Delta A_{chir}^\dagger$	$\Delta U_{chir}^\dagger$	$-T\Delta S_{chir}^\dagger$
275	-2,5	-6,0	3,5
300	-2,2	-6,0	3,8
325	-1,9	-6,0	4,1

† Valores obtidos para  $\xi = 0,37$  nm

As interações energeticamente mais favoráveis para o dímero homoquiral sob confinamento (fixando-se  $\xi = 0,37$  nm) levam a uma maior diminuição de entropia para este dímero devido à maior restrição do espaço de fase configuracional. Estas diferenças podem ainda ser analisadas de forma qualitativa pela inspeção do espaço de fase esférico que uma molécula amostra ao redor da outra. Para tal, tomando-se o carbono quiral da molécula GVL<sup>ref</sup> como átomo de referência, pode-se considerar que a segunda molécula de GVL associada à esta formando o dímero percorre um espaço de configurações esférico em seu entorno. Entretanto, como há o confinamento espacial imposto pelo potencial harmônico de *umbrella*, em cada janela de simulação o espaço de configurações no volume esférico se reduz a um espaço de configurações no volume correspondente à casca esférica de raio  $\xi \pm d\xi$ . Na Figura 5.14, os 9990 pontos<sup>d</sup> do espaço de configurações amostrado são apresentados ao redor do carbono

<sup>d</sup>Como descrito na Seção 4.3.1, foi descartada uma fração inicial das trajetórias nas análises.

quiral da molécula  $GVL^{ref}$ . Como foram estudados os dímeros SR e SS, para ambos os casos a molécula SGVL foi utilizada como referência. Além disso, como os valores de  $\Delta A_{chir}(\xi)$  mais significativos foram obtidos em  $\xi = 0,37$  nm, foi considerada inicialmente a janela mais próxima a este ponto ( $\xi = 0,35$  nm), com  $T = 300$  K.

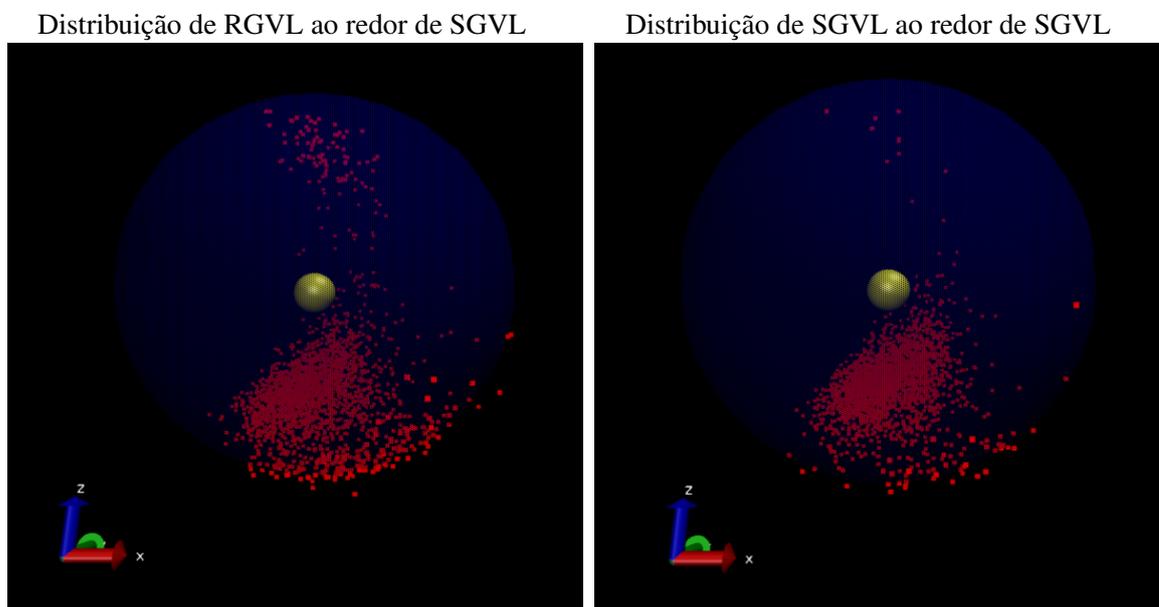


FIGURA 5.14 – Espaço de fase configuracional correspondente ao carbono quirral da molécula RGVL (à esquerda) e SGVL (à direita) na casca esférica de raio  $\xi = 0,35$  nm ao redor do carbono quirral da molécula SGVL.

O ponto de cor amarela no centro da esfera representa o carbono quirral da molécula  $GVL^{ref}$  e cada um dos pontos vermelhos representa o carbono quirral da segunda molécula de GVL em cada *frame* da trajetória, correspondendo assim a um ponto no espaço configuracional amostrado. Embora a comparação destas representações tridimensionais seja difícil, algumas diferenças quanto à distribuição de pontos ao redor do ponto central podem ser observadas. De fato, a distribuição de pontos menos difusa para o dímero homoquiral indica uma menor entropia configuracional para este dímero, nesta distância de separação. Formalmente, uma distribuição espacial de probabilidades ao redor de  $GVL^{ref}$  pode ser obtida para cada casca esférica através da construção de histogramas tridimensionais que, quando salvos em arquivos de formato *cube*, dão origem a uma superfície de probabilidades ao redor da referência do sistema, como pode ser visto na Figura 5.15. Cada *cube* foi dividido em  $40 \times 40 \times 40$  *voxels*, que correspondem aos *bins* neste histograma de probabilidades tridimensional. Em cada análise, a molécula  $GVL^{ref}$  foi centralizada em uma caixa de 4 nm de aresta de modo que o anel furânico fosse mantido na mesma orientação para todos os sistemas. Assim, as posições do carbono quirral da segunda molécula GVL foram registradas ao longo da simulação e o número

de ocorrências em cada *voxel* foi convertido em uma probabilidade.

Distribuição de RGVL ao redor de SGVL

Distribuição de SGVL ao redor de SGVL

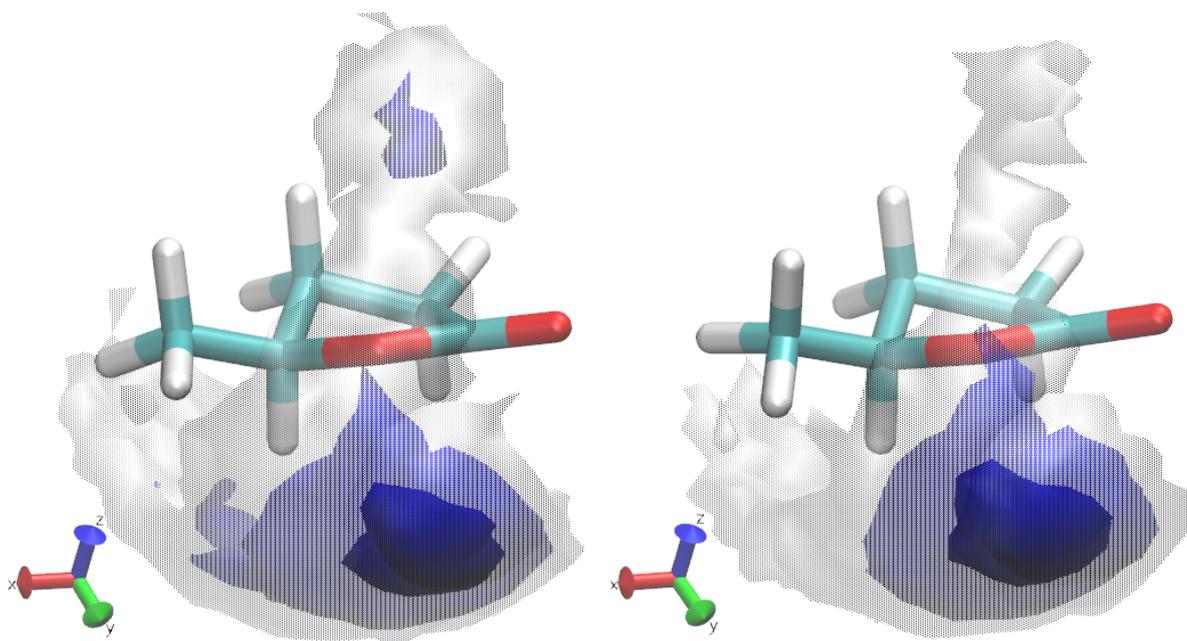


FIGURA 5.15 – Distribuição espacial de probabilidades (isovalores =  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  e  $10^{-2}$ , da representação mais clara para a mais escura) correspondente à distribuição do carbono quiral de uma segunda molécula GVL ao redor do carbono quiral da molécula GVL de referência para a  $\xi = 0,35$  nm.

A visualização dos *cubes* traz de maneira um pouco mais clara as diferenças na distribuição espacial de probabilidades ao redor da molécula de GVL de referência existentes quando o dímero homoquiral é comparado com sua contrapartida heteroquiral, notando-se claramente maior restrição configuracional para o par SS.

Partindo-se dos *cubes* contendo os valores de probabilidade  $P_i$  em cada *voxel*, novos *cubes* agora contendo  $P_i \ln P_i$  foram obtidos de modo que a soma de todos os *voxels* deste último corresponde à aplicação da Equação 3.9, à partir da qual pode-se obter uma estimativa para a entropia configuracional em cada casca esférica (Tabela 5.5). Nesse sentido, a entropia de Gibbs mede como  $P$  se distribui ao redor de  $\text{GVL}^{\text{ref}}$  e mostra que para o dímero homoquiral, sob condições de confinamento mais drásticas, há uma menor região amostrada no espaço de fases. De maneira geral observa-se, para  $\xi = 0,35$  nm, região próxima à qual há preferência termodinâmica considerável pelo dímero homoquiral em condições de confinamento (Figura 5.12), valores estimados para a entropia configuracional  $\approx 7\%$  menores para este dímero a  $T = 300$  K, concordando qualitativamente com as diferenças de penalidade entrópica

observadas na Figura 5.13.

TABELA 5.5 – Valores estimados para a entropia configuracional obtidos para a distribuição de probabilidade de uma molécula de GVL ao redor da molécula de GVL de referência.

T (K)	Dímero	$S = -k_B \sum P_i \ln P_i$ (kJ mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )		
		$\xi = 0,35$ nm	$\xi = 0,45$ nm	$\xi = 1,80$ nm
275	SR	0,0429	0,0529	0,0760
275	SS	0,0397	0,0532	0,0760
300	SR	0,0442	0,0540	0,0760
300	SS	0,0415	0,0545	0,0760
325	SR	0,0454	0,0552	0,0760
325	SS	0,0429	0,0558	0,0760

Para  $\xi = 0,45$  nm, região na qual há ligeira preferência termodinâmica pelo dímero heteroquiral, as diferenças obtidas para a entropia configuracional são menores do que 1% para a mesma temperatura. Vale enfatizar que valores de entropia configuracional iguais à zero seriam obtidos se a distribuição se concentrasse em um único ponto, que apresentaria probabilidade unitária,

$$S = -k_B (1 \ln 1) = 0, \quad (5.13)$$

indicando que há apenas um ponto do espaço de fases esférico populado enquanto todo o restante corresponderia à regiões proibidas. Por outro lado, um valor máximo de entropia seria obtido para uma distribuição de probabilidades homogênea,

$$S = -k_B \left( \sum_{i=1}^{9990} \left[ \frac{1}{9990} \right] \ln \left[ \frac{1}{9990} \right] \right) = 0,0766 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}, \quad (5.14)$$

considerando-se os 9990 pontos do espaço de fases distribuídos uniformemente nos *cubes*. Tal valor, como pode ser notado, é próximo ao obtido para todos os sistemas em  $\xi = 1,80$  nm, região em que não há interação entre as moléculas de GVL e, portanto, não há qualquer discriminação quiral.

As coordenadas cartesianas  $(x, y, z)$  de cada ponto da distribuição ao redor do carbono quiral da molécula GVL<sup>ref</sup> podem ainda ser convertidas para o sistema de coordenadas esféricas  $(r, \theta, \phi)$  à partir das quais uma distribuição de probabilidades em função de  $\theta$  e  $\phi$  pode

ser obtida. Como, para cada janela, o valor de  $r$  é aproximadamente constante, um mapa de probabilidades bidimensional  $P(\theta, \phi)$  pode ser obtido nas janelas de interesse. Tal análise traz consigo, de maneira implícita via inspeção visual, além da estimativa qualitativa de entropia configuracional apresentada na Tabela 5.5 para cada casca esférica, uma informação adicional acerca da orientação relativa das moléculas usualmente negligenciada quando PMFs são analisados. Enquanto as análises padrão desta metodologia discutem apenas o perfil de energia livre ao longo da coordenada de separação dos sítios de interesse, para cada valor de  $A(\xi)$  há contribuições das diferentes orientações ao redor da molécula central. Como o reconhecimento e a discriminação quiral dependem da ‘capacidade de uma molécula “sentir” a configuração espacial de outra molécula, de modo a identificar sua orientação no espaço tridimensional’,<sup>31</sup> a informação acerca da distribuição tridimensional de probabilidades ao redor da molécula de referência se torna importante. Assim, pode-se observar nos mapas de probabilidade obtidos para  $\xi = 0,35$  nm (Fig. 5.16) regiões em branco que correspondem à valores nulos de  $P(\theta, \phi)$ , ou seja, regiões do espaço de fase não amostradas ao longo da simulação. Considerando-se a curta distância entre os centros quirais imposta pelo confinamento via potencial de *umbrella*, tais regiões se tornam proibidas devido ao impedimento estérico entre os átomos das moléculas.

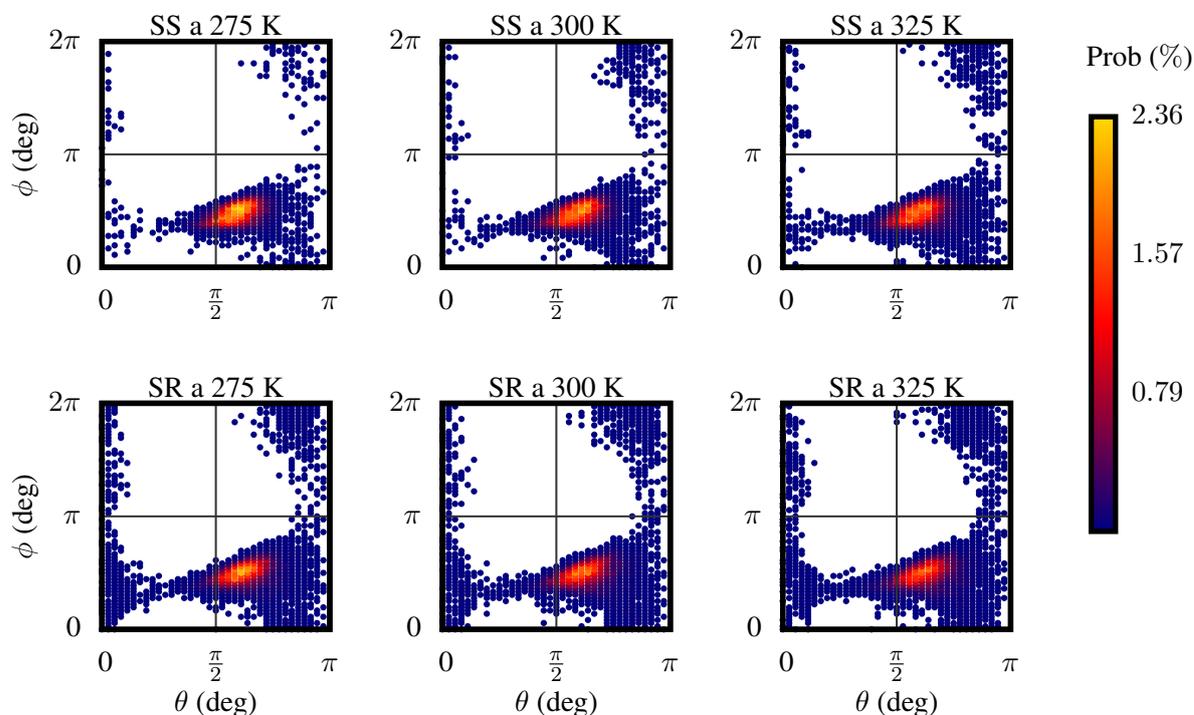


FIGURA 5.16 – Mapa de probabilidades para as posições do carbono quiral dos enantiômeros RGVL ou SGVL ao redor do carbono quiral da molécula de referência SGVL dado em coordenadas esféricas, sendo  $\xi = 0,35$  nm.

A visualização destes mapas permite observar diretamente o efeito da elevação

da temperatura sobre a distribuição, de modo que uma maior difusão dos pontos no espaço de fase é obtida em função da amostragem de regiões de energia mais elevada. No que diz respeito às diferenças que surgem na comparação entre dímeros homoquirais e heteroquirais, valores menores de entropia podem ser observados para o primeiro, conforme discutido anteriormente. Além disso, observa-se uma maior probabilidade - em todos os sistemas - em regiões bem definidas do espaço. Tais regiões correspondem às orientações associadas a uma menor energia livre definindo, de maneira simplificada, como as moléculas se encaixam. Tratamento semelhante pode ser realizado para outras regiões de interesse das curvas de PMF, como a região na qual valores de  $\Delta A_{chir}(\xi)$  indicam preferência termodinâmica para a formação de dímeros heteroquirais,  $\xi \approx 0,45$  nm (Fig. 5.17):

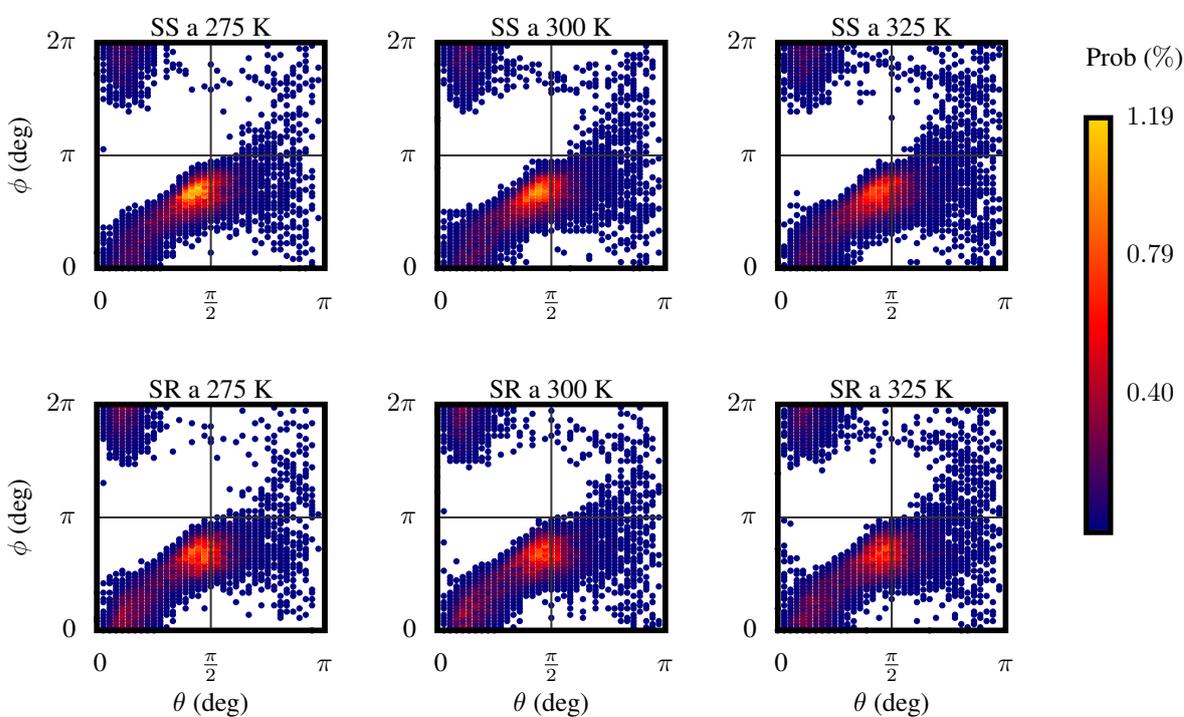


FIGURA 5.17 – Mapa de probabilidades para as posições do carbono quiral dos enantiômeros RGVL ou SGVL ao redor do carbono quiral da molécula de referência SGVL dado em coordenadas esféricas, sendo  $\xi = 0,45$  nm.

Nota-se que, para tal distância, há um número menor de regiões proibidas devido à redução de efeitos estéricos. De fato, considerando-se que o termo repulsivo da Equação de Lennard-Jones varia com  $r^{-12}$  enquanto o termo atrativo varia com  $-r^{-6}$ , diferenças sutis como as encontradas em sistemas que envolvem interações quirais tendem a ser amplificadas em tais regiões do potencial. Ainda, as diferenças de entropia resultantes da comparação entre os dímeros SR e SS são mais sutis para este valor de  $\xi$ , como observado na Figura 5.13.

Para regiões correspondentes à distâncias infinitas,  $\xi = 1,80$  nm (Figura 5.18),

espera-se uma distribuição de  $P(\theta, \phi)$  difusa no espaço de fases esférico ao redor de  $\text{GVL}^{\text{ref}}$ , não havendo qualquer discriminação quiral ou regiões proibidas.

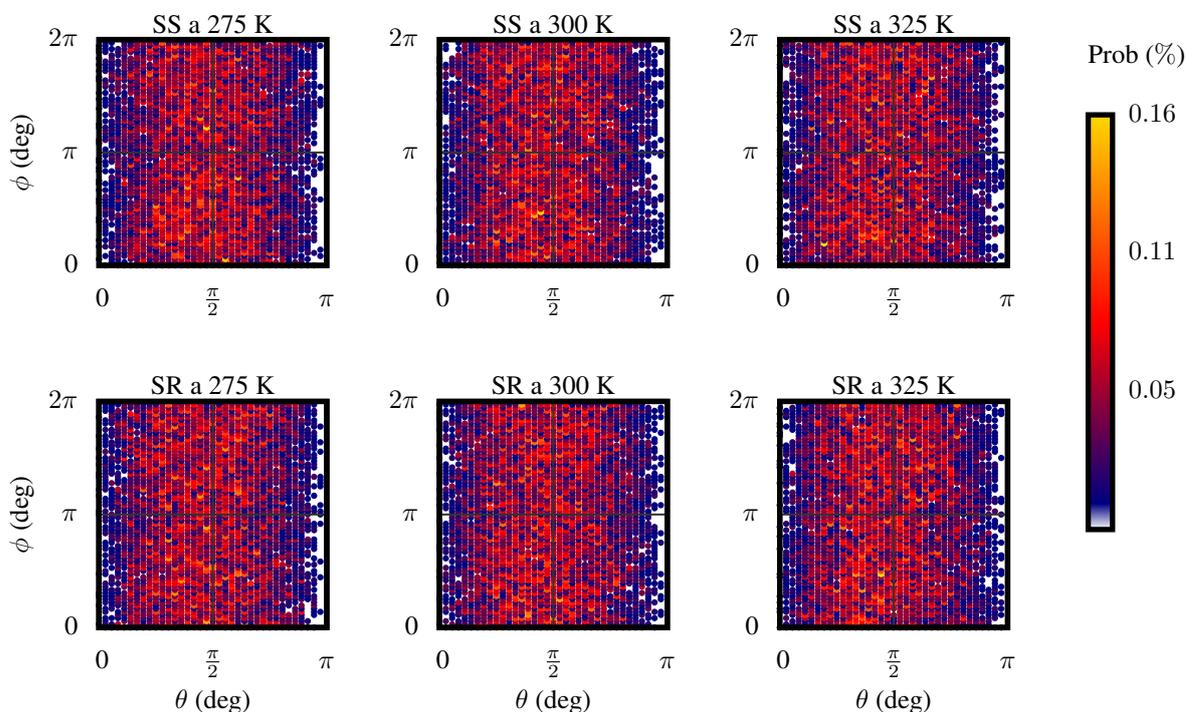


FIGURA 5.18 – Mapa de probabilidades para as posições do carbono quiral dos enantiômeros RGVL ou SGVL ao redor do carbono quiral da molécula de referência SGVL dado em coordenadas esféricas, sendo  $\xi = 1,80$  nm.

Vale ressaltar que uma distribuição perfeitamente homogênea ao longo dos valores de  $\theta$  não é observada nestas representações devido ao fato de o elemento de volume se tornar menor para valores próximos a  $0^\circ/180^\circ$ .<sup>e</sup>

Com a informação visual qualitativa presente nestes mapas, inferências acerca das diferenças de entropia configuracional de tais sistemas em função da temperatura, da quiralidade das moléculas e da distância entre os centros quirais podem ser feitas de modo satisfatório, complementando os dados termodinâmicos ( $\Delta U$  e  $-T\Delta S$ ) extraídos partindo-se dos valores de energia livre obtidos em cada PMF. Além disso, claras diferenças de probabilidade podem também ser observadas ao redor da molécula de referência, quando pares homoquirais e heteroquirais são comparados, trazendo a noção de orientações relativas preferenciais em cada par.

<sup>e</sup> Sabendo-se que  $dV = r^2 \sin \theta d\theta d\phi$ , o limite  $\lim_{\theta \rightarrow 0^\circ/180^\circ} dV$  tende à zero.

### 5.3.2 – Associação de moléculas de GVL em fase condensada quiral

Uma vez examinadas as interações entre dímeros de GVL no vácuo, o passo seguinte consiste em analisar tais interações em fase condensada. Visando dar continuidade à investigação da influência do GVL como solvente quiral em processos químicos, novos PMFs para os dímeros homoquirais e heteroquirais foram obtidos em ambos os líquidos RGVL e SGVL.

A comparação direta com os resultados obtidos no vácuo não é possível uma vez que os perfis de energia livre em fase condensada apresentam comportamento essencialmente distinto devido à estruturação das moléculas de solvente ao redor da molécula de referência, além da indução de diferentes conformações no complexo. De modo geral, entre a região de mínimo global (correspondente à primeira camada de solvatação) e a região cujas interações são nulas, há diferentes regiões de mínimo local (correspondendo às demais camadas de solvatação) e regiões de máximo local (correspondendo às regiões de volume excluído entre as camadas de solvatação). Além disso, os mínimos globais obtidos nos perfis de energia livre em fase condensada apresentam amplitudes significativamente menores em relação aos sistemas no vácuo. Isso se deve ao fato de as moléculas de solvente interagirem com as moléculas de GVL isoladas (para  $\xi_{\infty}$ ) e também quando estas moléculas estão associadas formando os dímeros (em  $\xi_{min}$ ), estabilizando estas estruturas e suavizando as diferenças de energia livre ao longo do PMF.

A presença dos solventes quirais nos cálculos de PMF introduz um grau de complexidade maior no problema tratado anteriormente no vácuo, de modo que diferentes combinações entre dímeros e solventes dão origem a diferentes sistemas, aqui classificados como:

- **Sistemas homoquirais:**

Ambas as moléculas do dímero possuem a mesma quiralidade do solvente

→ dímero RR em RGVL

→ dímero SS em SGVL

- **Sistemas cruzados:**

Ambas as moléculas do dímero possuem quiralidade oposta à do solvente

→ dímero RR em SGVL

→ dímero SS em RGVL

- **Sistemas heteroquirais:**

Apenas uma das moléculas do dímero possui a mesma quiralidade do solvente

→ dímero SR em RGVL

→ dímero SR em SGVL

→ dímero RS em RGVL

→ dímero RS em SGVL

Desse modo, pode-se esperar que os sistemas que constituem cada uma das combinações sejam equivalentes do ponto de vista termodinâmico, apresentando comportamento similar quando a convergência adequada é obtida.

A comparação dos perfis de energia livre para os sistemas heteroquirais reforça essa ideia visto que, como para todos há a correspondência entre a quiralidade de uma das moléculas que se associam formando o dímero e a quiralidade das moléculas da fase condensada, não se espera uma diferença significativa nos valores de  $\Delta G_{bind}$  induzida pela quiralidade do solvente. Para tais sistemas, foram considerados apenas os dímeros SR nos solventes RGVL ou SGVL, resultando nos PMFs mostrados na Figura 5.19.

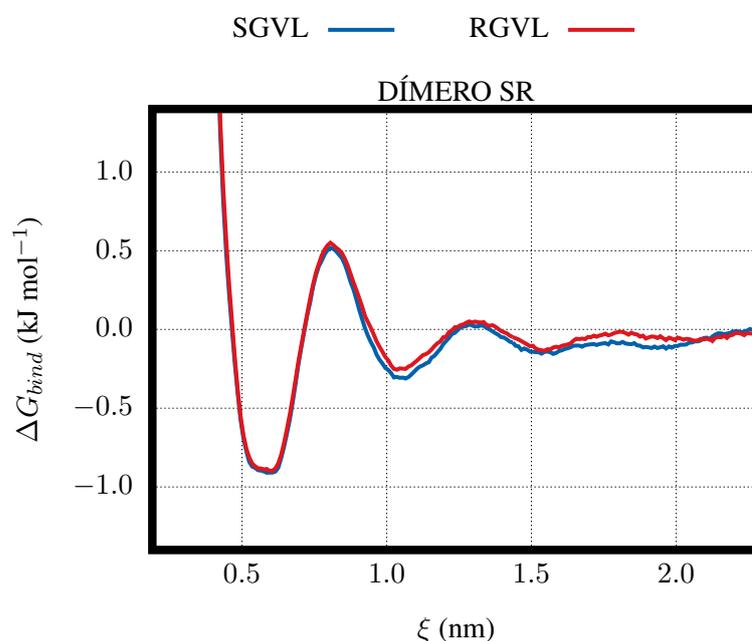


FIGURA 5.19 – Perfis de energia livre de Gibbs para o processo de associação de moléculas de GVL na presença de solvente quiral (RGVL ou SGVL) de modo a formar o dímero heteroquiral SR.

De fato, embora as perfis não sejam exatamente iguais em toda a extensão de  $\xi$ , visto que pequenas diferenças podem ser observadas em algumas regiões intermediárias das curvas, as regiões de mínimo global de energia livre para ambas se sobrepõem totalmente, o

que implica em valores de  $\Delta G_{bind}$  iguais, como era esperado.

Os perfis de energia livre obtidos para o processo de associação de moléculas de mesma quiralidade formando dímeros homoquirais, por outro lado, mostram clara influência do ambiente quiral criado pelo solvente, resultando em diferenças perceptíveis ao longo de  $\xi$ , conforme mostrado na Figura 5.20.

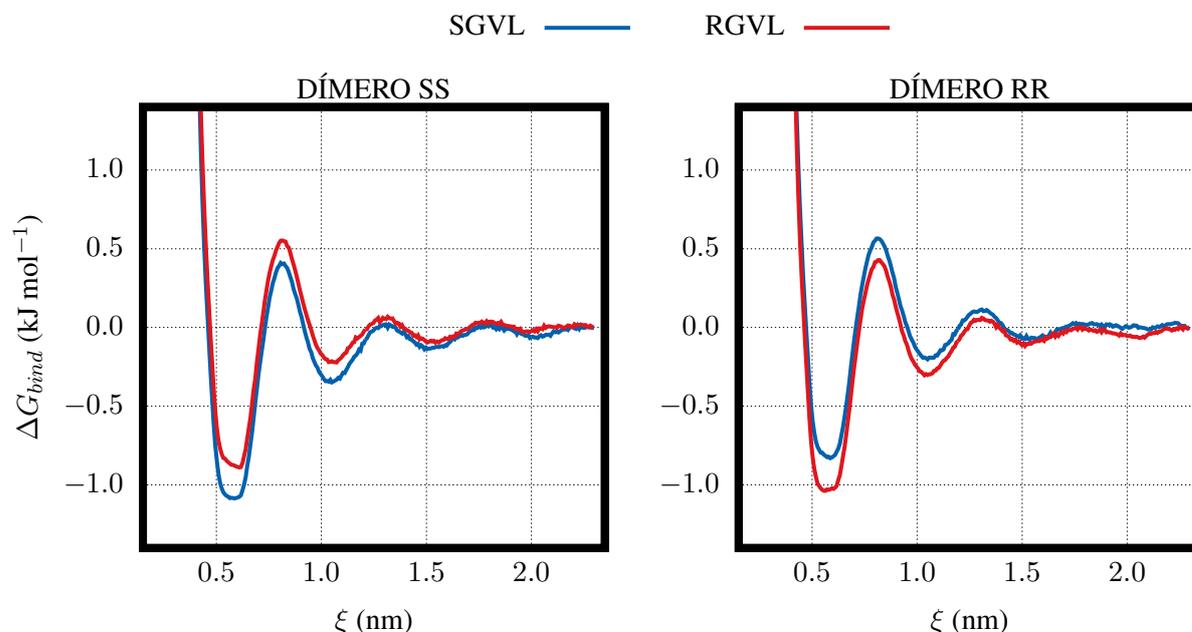


FIGURA 5.20 – Perfis de energia livre de Gibbs para o processo de associação de moléculas de GVL na presença de solvente quiral (RGVL ou SGVL) de modo a formar os dímeros homoquirais SS e RR.

Enquanto as simulações realizadas no vácuo analisadas anteriormente apresentaram diferenças significativas entre dímeros homoquirais e heteroquirais apenas na região repulsiva dos PMFs, os resultados em fase condensada mostram que as diferentes combinações de dímeros e solventes, ao serem comparadas, diferem de maneira perceptível em regiões que vão desde o mínimo global (correspondente à primeira camada de solvatação) até a quarta camada de solvatação, por volta de  $\approx 2,00$  nm. Nota-se claramente que a diferença mais marcante é encontrada exatamente na região de mínimo global ( $\approx 0,58$  nm), correspondendo ao pico da primeira camada de solvatação do líquido. De maneira análoga aos dímeros no vácuo, como a energia livre em distâncias infinitas tende à zero ( $G_{\infty} = 0$ ), o valor de  $\Delta G_{bind}$  para cada sistema (conforme mostrado na Tabela 5.6) é dado pelo valor de energia livre no mínimo global de cada PMF.

TABELA 5.6 – Valores de energia livre de Gibbs para o processo de associação de moléculas de GVL em fase condensada quiral.

Dímero	$\Delta G_{bind}$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	
	solvente SGVL	solvente RGVL
SS	-1,08	-0,87
RR	-0,83	-1,04
SR	-0,91	-0,90

Na Tabela 5.6, pode-se observar com clareza uma correlação entre o valor de  $\Delta G_{bind}$  e a quiralidade das moléculas que formam o dímero em relação à quiralidade do líquido.

Nota-se que:

- i.* As combinações homoquirais correspondem aos sistemas em que menores valores de energia livre foram obtidos, indicando maior favorecimento do processo de formação do dímero;
- ii.* As combinações heteroquirais resultam em valores de energia livre aproximadamente 10 % maiores em relação às combinações homoquirais;
- iii.* As combinações cruzadas correspondem aos maiores valores de energia livre obtidos, sendo 20 % maiores em relação às combinações homoquirais.

Vale ressaltar que, além das diferenças de energia livre que surgem das diferenças na primeira camada de solvatação, diferenças que se propagam na estrutura do solvente também podem ser observadas. Por volta de 0,81 nm, região que corresponde ao volume excluído existente entre a primeira e a segunda camadas de solvatação, notam-se diferenças entre as alturas das barreiras de energia livre, sendo estas maiores para as combinações cruzadas. Próximo a 1,00 nm, região que corresponde à segunda camada de solvatação, também é possível observar diferenças entre os sistemas, sendo as combinações homoquirais favorecidas termodinamicamente.

Da comparação dos valores de  $\Delta G_{bind}$  para as combinações homoquirais e cruzadas, pode-se atribuir as diferenças observadas à introdução de uma molécula de quiralidade oposta à quiralidade do solvente na camada de solvatação ao redor da molécula de referência. Assim, enquanto o par SS em SGVL, para  $\xi = 0,60$  nm, apresenta uma molécula de referência SGVL formando dímero com outra molécula SGVL, e com uma camada de solvatação formada

por moléculas SGVL, a utilização de solvente de quiralidade oposta faz com que haja uma molécula de SGVL (formando o dímero com o SGVL de referência) inserida em uma camada de solvatação formada por RGVL, conforme esquematizado na Figura 5.21.

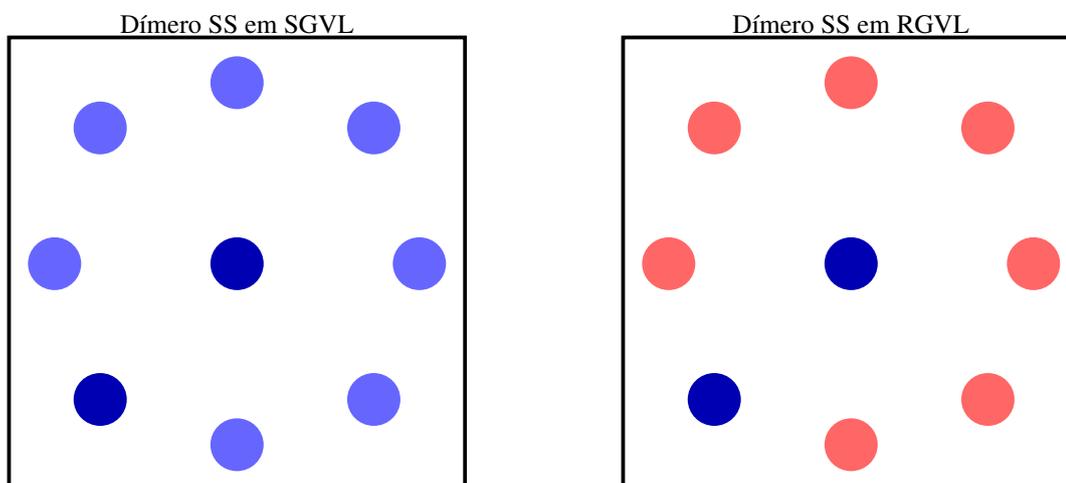


FIGURA 5.21 – Representação da primeira camada de solvatação da molécula SGVL de referência para os dímeros SS na presença dos solventes SGVL (ciano, à esquerda) e RGVL (vermelho, à direita). Somente os carbonos quirais são mostrados.

Com a diminuição de  $\Delta G_{bind}$  que se origina na troca de quiralidade do solvente, é justo supor que há uma relação entre a combinação dímero/solvente e a estrutura da camada de solvatação ao redor do GVL de referência. Para verificar tal hipótese, foram calculadas, para a janela de simulação mais próxima ao mínimo dos PMFs (0,60 nm), as distribuições radiais de pares entre o carbono quiral do GVL<sup>ref</sup> e os carbonos quirais presentes na primeira camada de solvatação ( $r = 0,82$  nm), considerando-se apenas as moléculas de solvente ao redor da referência.<sup>f</sup> Assim, à partir das distribuições obtidas (apresentadas na Figura 5.22) pode-se notar que, para cada solvente, o dímero que resulta em combinação homoquiral (conforme descrito anteriormente) resulta em um pico de correlação com intensidade aproximadamente 2 % maior, indicando maior ordenamento das moléculas de solvente na primeira camada de solvatação.

<sup>f</sup> (name C4 and within 0.81 of (resid 1 and name C4)) and not resid 2.

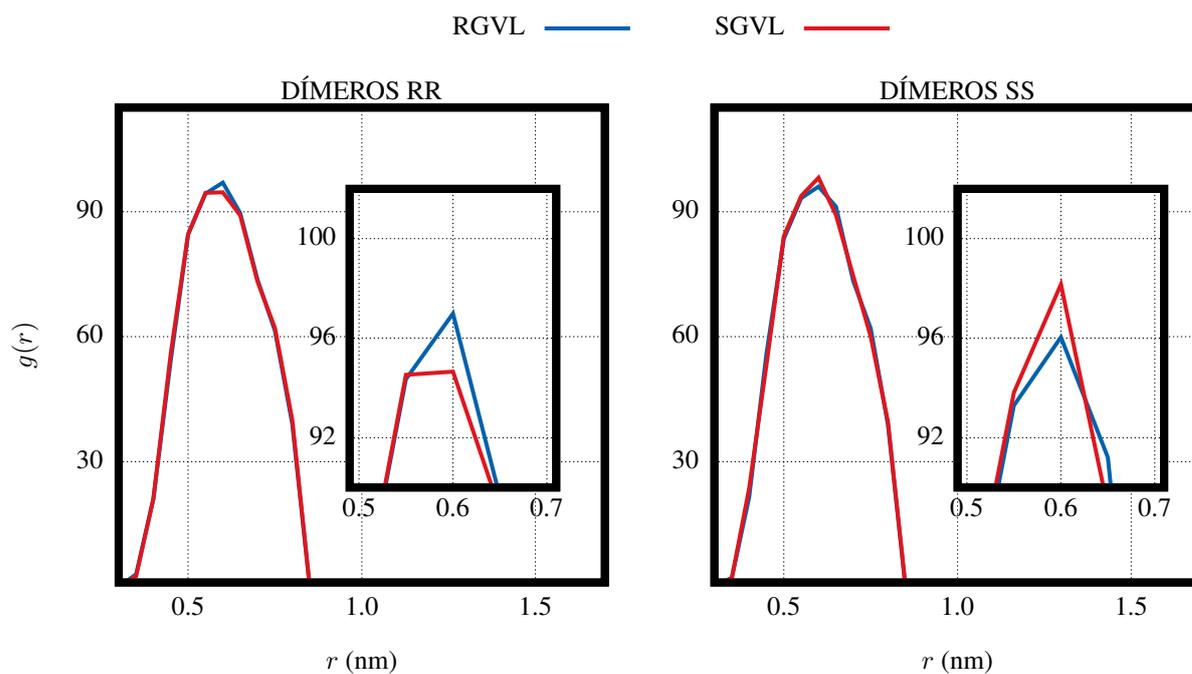


FIGURA 5.22 – Distribuição radial de pares para a correlação entre o carbono quiral da molécula GVL<sup>ref</sup> e os carbonos quirais das moléculas de GVL na primeira camada de solvatação.

## 6 – Conclusões

Neste trabalho foram estudadas algumas propriedades da molécula orgânica quiral Gama-valerolactona, composto cujo emprego como precursor químico e, principalmente, solvente verde vem sendo destacado nos últimos anos. Com foco na potencialidade de se aplicar esta molécula em processos enantiosseletivos diversos, visto que tal propriedade é ainda pouco explorada, diferentes modelos computacionais foram utilizados com a finalidade de se estudar as sutis diferenças que se observam em sistemas químicos que envolvam quiralidade.

Como foi utilizado potencial clássico nos diferentes modelos empregados, inicialmente fez-se necessária a reparametrização do campo de forças OPLSAA de modo que a molécula quiral estudada fosse descrita de modo adequado. De fato, com os novos parâmetros, os dados termodinâmicos experimentais disponíveis para a molécula (densidade, calor de vaporização e capacidade calorífica) puderam ser reproduzidos de maneira mais adequada. Ainda, as geometrias de equilíbrio de ambos os enantiômeros da molécula e de seus diferentes dímeros (RR, SS e RS) obtidas com tais parâmetros apresentaram menores valores de RMSD em relação às estruturas de equilíbrio obtidas via química quântica.

A solvatação de modelos iônicos carregados positivamente e negativamente com a utilização da TPT foi estudada em GVL e comparada com os valores obtidos no modelo TIP4P da água. Valores de potencial químico relativamente similares para a água e para o GVL foram obtidos para íons positivos devido à presença de grupos que interagem de maneira favorável com tais cargas em ambas as moléculas. Para as cargas negativas, por outro lado, a molécula de água e de GVL diferem consideravelmente, visto que no GVL não há grupos capazes de interagir de maneira favorável com tais cargas, de modo a estabilizá-las, como os hidrogênios próticos da molécula de água o fazem.

Embora simulações da mistura racêmica de GVL no equilíbrio termodinâmico não tenham sido efetivas na captura de quaisquer diferenças de interação entre pares homoquirais e heteroquirais no líquido, diferenças sutis puderam ser observadas quando os dímeros mais estáveis foram extraídos ao longo da simulação e suas energias de interação calculadas em diferentes níveis de aproximação (clássico/quântico) mostrando preferência energética muito sutil ( $\Delta E_{chir} \ll k_B T$ ) pelas interações homoquirais. Devido à sutileza de tais diferenças, modelos com maior sensibilidade foram utilizados visando amplificar tal discriminação quiral. Desse modo, a utilização de métodos fora do equilíbrio termodinâmico como a Teoria da Perturbação Termodinâmica (TPT) e o *Umbrella Sampling* (US) foram capazes de fornecer variações de

energia livre para diferentes processos uma vez que uma amostragem mais adequada do espaço de fases, não restrita apenas às regiões de mínima energia, pode ser realizada.

Com a utilização da TPT, estimativas de potencial químico ( $\mu$ ) para os enantiômeros R e S de um soluto quiral modelo puderam ser obtidos nos solventes GVL racêmico e SGVL mostrando que, no ambiente quiral criado pelo solvente enantiomericamente puro, os isômeros R e S do soluto apresentam uma diferença de potencial químico de aproximadamente  $3,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Tal diferença pode ter implicações diretas em processos que envolvam, por exemplo, a solubilização, a estabilização ou ainda a reatividade de compostos quirais em fase condensada quiral.

Com a utilização de US, estimativas de energia livre para a associação de moléculas de GVL de modo a formar dímeros homoquirais e heteroquirais no vácuo ( $\Delta A_{bind}$ ) e em fase condensada quiral ( $\Delta G_{bind}$ ) puderam ser obtidos. No vácuo, as diferenças de energia livre entre dímeros homoquirais e heteroquirais nas regiões de mínimo das curvas também são muito sutis, de modo que os valores de  $\Delta \Delta A_{bind}$  obtidos foram pouco significativos. Por outro lado, diferenças marcantes puderam ser observadas em regiões do PMF correspondentes à um maior contato molecular. Em distâncias de separação menores do que as distâncias de equilíbrio - equivalendo ao confinamento espacial do dímero - embora haja uma penalidade entrópica maior para o dímero homoquiral, a formação deste dímero é energeticamente favorecida em relação ao dímero heteroquiral, levando a um valor de energia livre aproximadamente  $2,2 \text{ kJ mol}^{-1}$  (para  $T = 300 \text{ K}$ ) menor. Neste ponto, destaca-se o papel do confinamento espacial em processos de discriminação quiral, processo relatado em alguns trabalhos experimentais. Ainda, para esta distância puderam ser observadas, de maneira qualitativa, as contribuições de diferentes orientações ao redor da molécula de referência para tal valor de energia livre, o que sugere um encaixe mais efetivo entre as moléculas de mesma quiralidade. Para as simulações em fase condensada quiral (RGVL ou SGVL) observam-se valores de energia livre menores para a formação de dímero homoquiral em solvente de mesma quiralidade (RR em RGVL e SS em SGVL), sendo os dímeros homoquirais formados em solvente de quiralidade oposta (RR em SGVL e SS em RGVL) 20 % menos estáveis.

Os modelos aqui empregados, em conjunção com alguns dados presentes na literatura,<sup>27</sup> indicam que a utilização de solventes quirais podem exercer um papel importante em processos químicos. Por fim, destaca-se o potencial da molécula orgânica Gama-valerolactona em processos enantiosseletivos ambientalmente amigáveis, de acordo com os princípios da química verde.

## A – Apêndice

### A.1 – Parâmetros de simulação para a molécula Gama-valerolactona

TABELA A.1 – Coordenadas cartesianas para a molécula SGVL.

Tipo atômico	x (Å)	y (Å)	z (Å)
C1	1,508772	0,174133	-0,386696
C2	0,064062	-0,144687	0,005011
C3	0,022172	0,099048	1,510932
O1	1,306507	0,182264	1,994144
C4	2,287843	-0,042090	0,930893
O2	-0,942764	0,205483	2,228400
C5	2,896808	-1,428626	1,088179
H5	3,059001	0,727182	1,077932
H1	1,898012	-0,458227	-1,195173
H2	1,595082	1,221830	-0,706750
H3	-0,205889	-1,197394	-0,171112
H4	-0,693737	0,471338	-0,492893
H6	3,310065	-1,555675	2,097606
H6	2,146589	-2,215562	0,921129
H6	3,710646	-1,566658	0,360984

TABELA A.2 – Parâmetros de potencial de estiramento de ligação para o GVL:  $r_0$  obtido via química quântica e  $k_r$  extraído do campo de forças OPLSAA.

Ligação	$r_0$ (nm)	$k_r$ (kJ mol <sup>-1</sup> nm <sup>-2</sup> )
C1-C2	0,153045	224262,4
C1-C4	0,154588	224262,4
C1-H1	0,109773	284512,0
C1-H2	0,109889	284512,0
C2-C3	0,152609	265265,6
C2-H3	0,110095	284512,0
C2-H4	0,109620	284512,0
C3-O1	0,137475	179075,2
C3-O2	0,120714	476976,0
O1-C4	0,146419	267776,0
C4-C5	0,152252	224262,4
C4-H5	0,110000	284512,0
C5-H6	0,109913	284512,0

TABELA A.3 – Parâmetros de potencial de deformação angular para o GVL:  $\theta_0$  obtido via química quântica e  $k_\theta$  extraído do campo de forças OPLSAA.

Ângulo	$\theta_0$ (°)	$k_\theta$ (kJ mol <sup>-1</sup> rad <sup>-2</sup> )
C2-C1-C4	103,206	488,2728
C2-C1-H1	113,779	313,8000
C2-C1-H2	110,332	313,8000
C4-C1-H1	111,621	313,8000
C4-C1-H2	110,000	313,8000
H1-C1-H2	107,871	276,1440
C1-C2-C3	104,194	527,1840
C1-C2-H3	112,936	313,8000
C1-C2-H4	114,784	313,8000
C3-C2-H3	107,689	313,8000
C3-C2-H4	109,322	313,8000
H3-C2-H4	107,168	276,1440
C2-C3-O1	109,322	677,8080
C2-C3-O2	128,500	669,4400
O1-C3-O2	122,177	694,5440
C3-O1-C4	111,200	694,5440
C1-C4-C5	114,645	488,2728
C1-C4-O1	105,054	418,4000
C1-C4-H5	111,698	313,8000
O1-C4-C5	109,426	418,4000
O1-C4-H5	105,417	292,8800
C5-C4-H5	110,056	313,8000
C4-C5-H6	110,605	313,8000
H6-C5-H6	108,313	276,1440

TABELA A.4 – Parâmetros de Rickaert-Bellemans para os diedros da molécula GVL extraído do campo de forças OPLSAA.

Diedros	Parâmetros de Ryckaert-Bellemans (kJ mol <sup>-1</sup> )					
	C0	C1	C2	C3	C4	C5
C1-C2-C3-O1	-1,15688	-3,47063	0,00000	4,62750	0,00000	0,00000
C1-C2-C3-O2	3,10662	-3,77606	-5,13795	5,80739	0,00000	0,00000
C1-C4-C5-H6	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
C2-C1-C4-O1	2,87441	0,58158	2,09200	-5,54799	0,00000	0,00000
C2-C3-O1-C4	31,20637	-9,76754	-21,43881	0,00000	0,00000	0,00000
C2-C1-C4-C5	2,92880	-1,46440	0,20920	-1,67360	0,00000	0,00000
C2-C1-C4-H5	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
C3-C2-C1-C4	-4,23421	7,22159	1,90790	-4,89528	0,00000	0,00000
C3-C2-C1-H1	-0,15899	-0,47698	0,00000	0,63596	0,00000	0,00000
C3-C2-C1-H2	-0,15899	-0,47698	0,00000	0,63596	0,00000	0,00000
C3-O1-C4-C1	-2,19660	5,20071	0,52719	-3,53130	0,00000	0,00000
C3-O1-C4-C5	-2,19660	5,20071	0,52719	-3,53130	0,00000	0,00000
C3-O1-C4-H5	0,41421	1,24265	0,00000	-1,65686	0,00000	0,00000
C4-C1-C2-H3	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
C4-C1-C2-H4	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
C4-O1-C3-O2	21,43881	0,00000	-21,43881	0,00000	0,00000	0,00000
C5-C4-C1-H1	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
C5-C4-C1-H2	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H1-C1-C2-H3	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H1-C1-C2-H4	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H1-C1-C4-H5	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H1-C1-C4-O1	0,97905	2,93716	0,00000	-3,91622	0,00000	0,00000
H2-C1-C2-H3	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H2-C1-C2-H4	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H2-C1-C4-H5	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H2-C1-C4-O2	0,97905	2,93716	0,00000	-3,91622	0,00000	0,00000
H3-C2-C3-O2	0,27615	0,82844	0,00000	-1,10458	0,00000	0,00000
H4-C2-C3-O2	0,27615	0,82844	0,00000	-1,10458	0,00000	0,00000
H3-C2-C3-O1	0,27615	0,82844	0,00000	-1,10458	0,00000	0,00000
H4-C2-C3-O1	0,27615	0,82844	0,00000	-1,10458	0,00000	0,00000
H5-C4-C5-H6	0,62760	1,88280	0,00000	-2,51040	0,00000	0,00000
H6-C5-C4-O1	0,97905	2,93716	0,00000	-3,91622	0,00000	0,00000

TABELA A.5 – Parâmetros de Lennard-Jones e cargas atômicas parciais ChelpG para a molécula GVL.

Tipo atômico	$\sigma_i$ (nm)	$\epsilon_i$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$q_i$ (e)
C1	0,343623	0,24853	-0,146614
C2	0,343623	0,24853	-0,145472
C3	0,368168	0,39539	0,636545
O1	0,294534	0,64015	-0,398291
C4	0,343623	0,24853	0,395467
O2	0,290607	0,79078	-0,508281
C5	0,343623	0,24853	-0,419953
H1	0,237591	0,05648	0,056607
H2	0,237591	0,05648	0,046710
H3	0,237591	0,05648	0,065607
H4	0,237591	0,05648	0,072126
H5	0,237591	0,05648	0,004604
H6	0,237591	0,05648	0,113649

TABELA A.6 – Parâmetros de Lennard-Jones e cargas atômicas parciais ChelpG para a molécula 1-cloro-1-aminoetano.

Tipo atômico	$\sigma_i$ (nm)	$\epsilon_i$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	$q_i$ (e)
C (quiral)	0,350	0,276144	0,48293
C (metila)	0,350	0,276144	-0,48498
Cl	0,347	1,255200	-0,41254
N	0,325	0,711280	-0,89962
H (alfa)	0,250	0,062760	0,07958
H (metila)	0,250	0,125520	0,148889
H (amina)	0,000	0,000000	0,39398

## Referências Bibliográficas

- GANI, R.; JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, C. & CONSTABLE, D. J. "Method for selection of solvents for promotion of organic reactions". *Computers & Chemical Engineering*, **29**: 1661–1676, 2005.
- CAPELLO, C.; FISCHER, U. & HUNGERBÜHLER, K. "What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents". *Green Chemistry*, **9**: 927, 2007.
- ANASTAS, P. & EGHBALI, N. "Green Chemistry: Principles and Practice". *Chemical Society Reviews*, **39**: 301–312, 2010.
- LENARDÃO, E. J. A.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F. & SILVEIRA, C. D. C. "'Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa". *Química Nova*, **26**: 123–129, 2003.
- HORVÁTH, I. T.; MEHDI, H.; FÁBOS, V.; BODA, L. & MIKA, L. T. " $\gamma$ -Valerolactone - a sustainable liquid for energy and carbon-based chemicals". *Green Chemistry*, **10**: 238–242, 2008.
- SERRANO-RUIZ, J. C.; PINEDA, A.; BALU, A. M.; LUQUE, R.; CAMPELO, J. M.; ROMERO, A. A. & RAMOS-FERNÁNDEZ, J. M. "Catalytic transformations of biomass-derived acids into advanced biofuels". *Catalysis Today*, **195**: 162–168, 2012.
- ALONSO, D. M.; WETTSTEIN, S. G. & DUMESIC, J. A. "Gamma-valerolactone, a sustainable platform molecule derived from lignocellulosic biomass". *Green Chemistry*, **15**: 584, 2013.
- WONG, C. Y. Y.; CHOI, A. W.-T.; LUI, M. Y.; FRIDRICH, B.; HORVÁTH, A. K.; MIKA, L. T. & HORVÁTH, I. T. "Stability of gamma-valerolactone under neutral, acidic, and basic conditions". *Structural Chemistry*, **28**: 423–429, 2016.
- CORRÊA, A. G. & ZUÍN, V. G. *Química verde: fundamentos e aplicações*. EdUFSCar, 2012. Cap. 2.
- QI, L. & HORVÁTH, I. T. "Catalytic Conversion of Fructose to  $\gamma$ -Valerolactone in  $\gamma$ -Valerolactone". *ACS Catalysis*, **2**: 2247–2249, 2012.
- QI, L.; MUI, Y. F.; LO, S. W.; LUI, M. Y.; AKIEN, G. R. & HORVÁTH, I. T. "Catalytic Conversion of Fructose, Glucose, and Sucrose to 5-(Hydroxymethyl)furfural and Levulinic and Formic Acids in  $\gamma$ -Valerolactone As a Green Solvent". *ACS Catalysis*, **4**: 1470–1477, 2014.
- FEGYVERNEKI, D.; ORHA, L.; LÁNG, G. & HORVÁTH, I. T. "Gamma-valerolactone-based solvents". *Tetrahedron*, **66**: 1078–1081, 2010.
- TOMIOKA, K.; ISHIGURO, T. & KOGA, K. "First asymmetric total synthesis of (+)-steganacin determination of absolute stereochemistry". *Tetrahedron Letters*, **21**: 2973–2976, 1980.
- GORISSEN, H. J.; HOECK, J.-P. V.; MOCKEL, A. M.; JOURNÉE, G. H.; DELATOUR, C. & LIBERT, V. R. "Short and simple synthesis of (R)- and (S)-4-hydroxypentylaminoacetamide: both enantiomers of the ( $\omega$ -1)-hydroxylated metabolite of milacemide". *Chirality*, **4**: 286–294, 1992.
- BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M. & RAMCHARITAR, S. H. "A Short Asymmetric Synthesis of (R, R)-(-)-Pyrenophorin". *Synlett*, **1992**: 875–877, 1992.
- STANGELAND, E. L. & SAMMAKIA, T. "Use of Thiazoles in the Halogen Dance Reaction: Application to the Total Synthesis of WS75624 B". *The Journal of Organic Chemistry*, **69**: 2381–2385, 2004.
- MORI, K. "Synthesis of optically active forms of sulcatol". *Tetrahedron*, **31**: 3011–3012, 1975.

18. KOERWITZ, F. L.; HAMMOND, G. B. & WIEMER, D. F. "Syntheses of vinyl silane phosphates: novel synthetic intermediates". *The Journal of Organic Chemistry*, **54**: 738–743, 1989.
19. TUKACS, J. M.; FRIDRICH, B.; DIBÓ, G.; SZÉKELY, E. & MIKA, L. T. "Direct asymmetric reduction of levulinic acid to gamma-valerolactone: synthesis of a chiral platform molecule". *Green Chemistry*, **17**: 5189–5195, 2015.
20. CRAIG, D. P. & MELLOR, D. P. "Discriminating interactions between chiral molecules". *Topics in Current Chemistry*, **0**: 1–48, 1976.
21. "FDA'S policy statement for the development of new stereoisomeric drugs". *Chirality*, **4**: 338–340, 1992.
22. ZHANG, J.; ALBELDA, M. T.; LIU, Y. & CANARY, J. W. "Chiral nanotechnology". *Chirality*, **17**: 404–420, 2005.
23. KIM, C.-J.; SÁNCHEZ-CASTILLO, A.; ZIEGLER, Z.; OGAWA, Y.; NOGUEZ, C. & PARK, J. "Chiral atomically thin films". *Nature Nanotechnology*, **11**: 520–524, 2016.
24. MILTON, F. P.; GOVAN, J.; MUKHINA, M. V. & GUN'KO, Y. K. "The chiral nano-world: chiroptically active quantum nanostructures". *Nanoscale Horizons*, **1**: 14–26, 2016.
25. MA, W.; XU, L.; DE MOURA, A. F.; WU, X.; KUANG, H.; XU, C. & KOTOV, N. A. "Chiral Inorganic Nanostructures". *Chemical Reviews*, **117**: 8041–8093, 2017.
26. REICHARDT, C. & WELTON, T. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. Wiley-VCH, 2011. Cap. 3.
27. NORTH, M. & VILLUENDAS, P. "A Chiral Solvent Effect in Asymmetric Organocatalysis". *Organic Letters*, **12**: 2378–2381, 2010.
28. SILVA, L. B. & FREITAS, L. C. G. "Structural and thermodynamic properties of liquid ethylene carbonate and propylene carbonate by Monte Carlo Simulations". *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **806**: 23–34, 2007.
29. SILVA, L. B. *Simulação computacional de eletrólitos para baterias de lítio*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química - UFSCar. 2000, Tese de doutorado, 100 p.
30. BERTHOD, A. *Chiral recognition in separation methods: Mechanisms and applications*. Springer, 2010. Cap. 3.
31. DAVANKOV, V. A. "The nature of chiral recognition: Is it a three-point interaction?". *Chirality*, **9**: 99–102, 1997.
32. CRAIG, D. P. & ELSUM, I. R. "Chiral discrimination in the liquid state a hard-core model for the role of repulsive forces". *Chemical Physics*, **73**: 349–362, 1982.
33. GARTEN, S.; BIEDERMANN, P. U.; TOPIOL, S. & AGRANAT, I. "Electrostatic chiral distinction: Tetrahedral model dimers". *Chirality*, : 662–674, 2010.
34. DU, D.; FU, A. & ZHOU, Z. "Theoretical study of chiral discrimination in the hydrogen bonding complexes of the hydrazine dimer". *International Journal of Quantum Chemistry*, **101**: 340–347, 2005.
35. GARTEN, S.; BIEDERMANN, P. U.; AGRANAT, I. & TOPIOL, S. "Two contact-point chiral distinction: Model CHFCIBr dimers". *Chirality*, **17**: S159–S170, 2005.
36. BRUNET, E. "Asymmetric induction under confinement". *Chirality*, **14**: 135–143, 2002.

37. THOMAS, J. M. & RAJA, R. "Exploiting Nanospace for Asymmetric Catalysis: Confinement of Immobilized, Single-Site Chiral Catalysts Enhances Enantioselectivity". *Accounts of Chemical Research*, **41**: 708–720, 2008.
38. WANG, Y.; SU, N.; YE, L.; REN, Y.; CHEN, X.; DU, Y.; LI, Z.; YUE, B.; TSANG, S. C. E.; CHEN, Q. & HE, H. "Tuning enantioselectivity in asymmetric hydrogenation of acetophenone and its derivatives via confinement effect over free-standing mesoporous palladium network catalysts". *Journal of Catalysis*, **313**: 113–126, 2014.
39. NANDI, N. "Chiral discrimination in the confined environment of biological nanospace: reactions and interactions involving amino acids and peptides". *International Reviews in Physical Chemistry*, **28**: 111–167, 2009.
40. KWIATKOWSKI, P.; DUDZIŃSKI, K. & ŁYŻWA, D. "Effect of High Pressure on the Organocatalytic Asymmetric Michael Reaction: Highly Enantioselective Synthesis of  $\gamma$ -Nitroketones with Quaternary Stereogenic Centers". *Organic Letters*, **13**: 3624–3627, 2011.
41. APARICIO, S. & ALCALDE, R. "Characterization of two lactones in liquid phase: an experimental and computational approach". *Physical Chemistry Chemical Physics*, **11**: 6455, 2009.
42. 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". *Journal of the American Chemical Society*, **118**: 11225–11236, 1996.
43. EMEL'YANENKO, V. N.; KOZLOVA, S. A.; VEREVKIN, S. P. & ROGANOV, G. N. "Vapour pressures and enthalpies of vapourization of a series of the  $\gamma$ -lactones". *The Journal of Chemical Thermodynamics*, **40**: 911–916, 2008.
44. LIDE, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 90th. ed. Cleveland, Ohio: CRC Press, 2009. Cap. 3.
45. MCQUARRIE, D. A. & SIMON, J. D. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*. 1st. ed. University Science Books, 1997. Cap. 17.
46. ISRAELACHVILI, J. N. *Intermolecular and surface forces*. Academic Press, 1992. Cap. 7.
47. JENSEN, F. *Introduction to computational chemistry*. Wiley, 2007. Cap. 13, 14.
48. GIBBS, J. W. *Elementary principles in statistical mechanics developed with especial reference to the rational foundation of thermodynamics*. Smithsonian Institution, 1902. Cap. 1.
49. ALLEN, M. P. & TILDESLEY, D. J. *Computer simulation of liquids*. Clarendon Press ; Oxford University Press, 1989. Cap. 1, 2.
50. HILL, T. L. *An introduction to statistical thermodynamics*. Dover Publications, 1987. Cap. 1.
51. METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A. W.; ROSENBLUTH, M. N.; TELLER, A. H. & TELLER, E. "Equation of State Calculations by Fast Computing Machines". *The Journal of Chemical Physics*, **21**: 1087–1092, 1953.
52. VAN GUNSTEREN, W. F. & BERENDSEN, H. J. C. "Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Applications, and Perspectives in Chemistry". *Angewandte Chemie International Edition in English*, **29**: 992–1023, 1990.
53. GUNSTEREN, W. F. V. & BERENDSEN, H. J. C. "A Leap-frog Algorithm for Stochastic Dynamics". *Molecular Simulation*, **1**: 173–185, 1988.
54. RAPAPORT, D. C. *The art of molecular dynamics simulation*. Cambridge University Press, 1996. Cap. 6.

55. CALEMAN, C.; VAN MAAREN, P. J.; HONG, M.; HUB, J. S.; COSTA, L. T. & VAN DER SPOEL, D. "Force Field Benchmark of Organic Liquids: Density, Enthalpy of Vaporization, Heat Capacities, Surface Tension, Isothermal Compressibility, Volumetric Expansion Coefficient, and Dielectric Constant". *Journal of Chemical Theory and Computation*, **8**: 61–74, 2012.
56. JARZYNSKI, C. "Equilibrium free-energy differences from nonequilibrium measurements: A master-equation approach". *Physical Review E*, **56**: 5018–5035, 1997.
57. JARZYNSKI, C. "Nonequilibrium equality for free energy differences". *Physical Review Letters*, **78**: 2690–2693, 1997.
58. ZWANZIG, R. W. "High-Temperature Equation of State by a Perturbation Method. I. Nonpolar Gases". *The Journal of Chemical Physics*, **22**: 1420, 1954.
59. BEVERIDGE, D. L. & DICAPUA, F. M. "Free Energy Via Molecular Simulation: Applications to Chemical and Biomolecular Systems". *Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry*, **18**: 431–492, 1989.
60. OWICKI, J. & SCHERAGA, H. "Preferential sampling near solutes in monte carlo calculations on dilute solutions". *Chemical Physics Letters*, **47**: 600–602, 1977.
61. BEN-NAIM, A. Y. *Solvation thermodynamics*. Springer, 1987. Cap. 1.
62. TORRIE, G. & VALLEAU, J. "Nonphysical sampling distributions in Monte Carlo free-energy estimation: Umbrella sampling". *Journal of Computational Physics*, **23**: 187–199, 1977.
63. ROUX, B. "The calculation of the potential of mean force using computer simulations". *Computer Physics Communications*, **91**: 275–282, 1995.
64. GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S. & KRIEG, H. "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu". *The Journal of Chemical Physics*, **132**: 154104, 2010.
65. GRIMME, S.; EHRLICH, S. & GOERIGK, L. "Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory". *Journal of Computational Chemistry*, **32**: 1456–1465, 2011.
66. KRUSE, H. & GRIMME, S. "A geometrical correction for the inter- and intra-molecular basis set superposition error in Hartree-Fock and density functional theory calculations for large systems". *The Journal of Chemical Physics*, **136**: 154101, 2012.
67. SURE, R. & GRIMME, S. "Corrected small basis set Hartree-Fock method for large systems". *Journal of Computational Chemistry*, **34**: 1672–1685, 2013.
68. GRIMME, S.; BRANDENBURG, J. G.; BANNWARTH, C. & HANSEN, A. "Consistent structures and interactions by density functional theory with small atomic orbital basis sets". *The Journal of Chemical Physics*, **143**: 054107, 2015.
69. NEESE, F. "The ORCA program system". *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, **2**: 73–78, 2012.
70. STEWART, J. J. P. "Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements". *Journal of Molecular Modeling*, **13**: 1173–1213, 2007.
71. STEWART, J. J. P. *MOPAC2012*. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA.
72. FREITAS, L. C. G. "DIADORIM: a Monte Carlo Program for liquid simulations including quantum mechanics and molecular mechanics (QM/MM) facilities: applications to liquid ethanol". *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **20**: 1541–1548, 2009.

73. BERENDSEN, H.; VAN DER SPOEL, D. & VAN DRUNEN, R. "GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation". *Computer Physics Communications*, **91**: 43–56, 1995.
74. VAN DER SPOEL, D.; LINDAHL, E.; HESS, B.; GROENHOF, G.; MARK, A. E. & BERENDSEN, H. J. C. "GROMACS: Fast, flexible, and free". *Journal of Computational Chemistry*, **26**: 1701–1718, 2005.
75. PRONK, S.; PALL, S.; SCHULZ, R.; LARSSON, P.; BJELKMAR, P.; APOSTOLOV, R.; SHIRTS, M. R.; SMITH, J. C.; KASSON, P. M.; VAN DER SPOEL, D.; HESS, B. & LINDAHL, E. "GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit". *Bioinformatics*, **29**: 845–854, 2013.
76. ABRAHAM, M. J.; MURTOLA, T.; SCHULZ, R.; PÁLL, S.; SMITH, J. C.; HESS, B. & LINDAHL, E. "GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers". *SoftwareX*, **1-2**: 19–25, 2015.
77. MARTÍNEZ, L.; ANDRADE, R.; BIRGIN, E. G. & MARTÍNEZ, J. M. "PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations". *Journal of Computational Chemistry*, **30**: 2157–2164, 2009.
78. HUMPHREY, W.; DALKE, A. & SCHULTEN, K. "VMD: visual molecular dynamics". *Journal of Molecular Graphics*, **14**: 33–38, 1996.
79. SCHAFTENAAR, G. & NOORDIK, J. H. "Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures". *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, **14**: 123–134, 2000.
80. WILLIAMS, T.; KELLEY, C. & many others. "Gnuplot 4.6: an interactive plotting program". <http://gnuplot.sourceforge.net/>, April 2013.
81. BECKE, A. D. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior". *Physical Review A*, **38**: 3098–3100, 1988.
82. PERDEW, J. "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas". *Physical Review B*, **33**: 8822–8824, 1986.
83. WACHTERS, A. J. H. "Gaussian Basis Set for Molecular Wavefunctions Containing Third-Row Atoms". *The Journal of Chemical Physics*, **52**: 1033, 1970.
84. SCHÄFER, A.; HORN, H. & AHLRICHS, R. "Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr". *The Journal of Chemical Physics*, **97**: 2571, 1992.
85. WEIGEND, F. & AHLRICHS, R. "Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy". *Physical chemistry chemical physics*, **7**: 3297–3305, 2005.
86. "The Ahlrichs (2d,2p) polarization functions were obtained from the TurboMole basis set library."
87. "The Ahlrichs (2d2fg,3p2df) polarization functions were obtained from the TurboMole basis set library."
88. KENDALL, R. A. & FRÜCHTL, H. A. "The impact of the resolution of the identity approximate integral method on modern ab initio algorithm development". *Theoretical Chemistry Accounts*, **97**: 158–163, 1997.
89. BRENEMAN, C. M. & WIBERG, K. B. "Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis". *Journal of Computational Chemistry*, **11**: 361–373, 1990.

90. FREITAS, L. C. G. & CORDEIRO, J. M. M. “Monte Carlo simulation of water-tetrahydrofuran mixtures”. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **335**: 189–195, 1995.
91. FREITAS, L. C. G.; CORDEIRO, J. M. M. & GARBUJO, F. L. L. “Theoretical studies of liquids by computer simulations: The water-acetone mixture”. *Journal of Molecular Liquids*, **79**: 1–15, 1999.
92. BELLETATO, P.; FREITAS, L. C. G.; ARÊAS, E. P. G. & SANTOS, P. S. “Computer simulation of liquid tetramethylurea and its aqueous solution”. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **1**: 4769–4776, 1999.
93. ONSAGER, L. “Electric Moments of Molecules in Liquids”. *Journal of the American Chemical Society*, **58**: 1486–1493, 1936.
94. 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**: 3684, 1984.
95. NOSÉ, S. “A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods”. *The Journal of Chemical Physics*, **81**: 511, 1984.
96. HOOVER, W. G. “Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions”. *Physical Review A*, **31**: 1695–1697, 1985.
97. PARRINELLO, M. “Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method”. *Journal of Applied Physics*, **52**: 7182, 1981.
98. HESS, B.; BEKKER, H.; BERENDSEN, H. J. C. & FRAAIJE, J. G. E. M. “LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations”. *Journal of Computational Chemistry*, **18**: 1463–1472, 1997.
99. DARDEN, T.; YORK, D. & PEDERSEN, L. “Particle mesh Ewald: An Nlog(N) method for Ewald sums in large systems”. *The Journal of Chemical Physics*, **98**: 10089, 1993.
100. ESSMANN, U.; PERERA, L.; BERKOWITZ, M. L.; DARDEN, T.; LEE, H. & PEDERSEN, L. G. “A smooth particle mesh Ewald method”. *The Journal of Chemical Physics*, **103**: 8577, 1995.
101. HUB, J. S.; DE GROOT, B. L. & VAN DER SPOEL, D. “g\_wham—A Free Weighted Histogram Analysis Implementation Including Robust Error and Autocorrelation Estimates”. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **6**: 3713–3720, 2010.
102. CAHN, R. S.; INGOLD, C. & PRELOG, V. “Specification of Molecular Chirality”. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **5**: 385–415, 1966.
103. Sigma-Aldrich. “Gamma-valerolactone MSDS No 40951”, Oct. 2014.
104. PRICE, M. L. P.; OSTROVSKY, D. & JORGENSEN, W. L. “Gas-phase and liquid-state properties of esters, nitriles, and nitro compounds with the OPLS-AA force field”. *Journal of Computational Chemistry*, **22**: 1340–1352, 2001.
105. PLASSON, R. & BRANDENBURG, A. “Homochirality and the Need for Energy”. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*, **40**: 93–110, 2009.
106. TOXVAERD, S. “Origin of Homochirality in Biosystems”. *International Journal of Molecular Sciences*, **10**: 1290–1299, 2009.
107. CINTAS, P. & VIEDMA, C. “On the Physical Basis of Asymmetry and Homochirality”. *Chirality*, **24**: 894–908, 2012.

108. BORN, M. "Volumen und Hydratationswärme der Ionen". *Zeitschrift für Physik*, **1**: 45–48, 1920.
109. MARCUS, Y. *Ion solvation*. John Wiley & Sons Ltd, 1986. Cap. 5,9.
110. REICHARDT, C. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. VCH Publishers, 1988. Cap. 3.
111. POLAVARAPU, P. L. "Why is it important to simultaneously use more than one chiroptical spectroscopic method for determining the structures of chiral molecules?". *Chirality*, **20**: 664–672, 2008.