

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**

**Licenciatura em Química**

**Paulo Cesar de Souza Costa**

**ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE AMINÓLISE DE TRIÉSTER DE FOSFATO**

**Diamantina-MG**

**2016**

**Paulo Cesar de Souza Costa**

**ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE AMINÓLISE DE TRIÉSTER DE FOSFATO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito na obtenção do grau de Licenciado em Química na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM.

Orientadora: Dalva Ester da Costa Ferreira.

Data da aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Prof. Dr. Rodrigo Moreira Verly  
Departamento de Química – UFVJM

---

Prof. Dr. Frederico Ramos Fioravante  
Departamento de Química – UFVJM

**Diamantina-MG**

**2016**

## **AGRADECIMENTOS**

- Agradeço primeiramente a Deus, por ter permitido a vivência de todas as experiências incríveis;
- A Dalva Ester da Costa Ferreira, minha orientadora, por todo apoio, compreensão, paciência, amizade e sabedoria;
- Aos membros da Banca Avaliadora, Professores Frederico Ramos Fioravante, João Paulo de Mesquita e Rodrigo Moreira Verly;
- Aos Meus Pais Cláudia L. da Costa Souza e Murilo Carvalho da Costa Souza, pessoas que me deram todo o apoio e amor possível;
- Aos meus amigos, pessoas que sempre estiveram ao meu lado durante toda a jornada.

## RESUMO

O fósforo é um elemento altamente importante para os seres vivos, por participar de processos primordiais, como o de transferência de energia intermolecular. Está presente no RNA e DNA (ácido ribonucleico e ácido desoxirribonucléico, respectivamente) como di- e mono-ésteres, estando relacionado à estabilidade destas moléculas biológicas. Com o desenvolvimento dos processos químicos, compostos de fósforo passaram a ser utilizados na indústria como plastificantes, inseticidas, pesticidas, reagentes na preparação de polímeros organofosforados, e em armas de guerra. A ligação entre fósforo e oxigênio nos ésteres de fosfatos é altamente estável, mas em algumas condições específicas essa ligação é quebrada em alguns instantes.

A reação de aminólise do triéster de fosfato, 2,4 dinitrofenil dietil fosfato, foi estudada em fase gás, utilizando o PCM como forma de inclusão do efeito do solvente no mecanismo da reação, com uma e duas moléculas de águas inclusas no mesmo nível de teoria do sistema *ab initio*. O modelo PCM, assim como outros modelos/métodos computacionais, nos quais o solvente é tratado implicitamente, não contemplam o dinamismo das trocas de prótons entre soluto e solvente, sendo uma limitação para o estudo das reações em fase líquida. A inclusão de moléculas de água a nível *ab initio* juntamente com a utilização do PCM na configuração do sistema apresentou-se como uma forma de contornar este problema parcialmente. Em fase gasosa e utilizando o PCM o mecanismo de reação é o associativo e apresenta energia livre de Gibbs de ativação de 22,9 e 25,2 kcal/mol, respectivamente. A reação com a inclusão de uma e duas moléculas de água, processa-se via mecanismo concertado, sem a formação do intermediário e com energia livre de Gibbs de ativação de 17,2 e 17,6 kcal/mol, respectivamente.

As moléculas de água facilitam a troca de prótons entre a metilamina e o triéster de fosfato durante a reação pela formação de um anel de seis membros no estado de transição. Este, apresenta menor torção angular que o estado de transição caracterizado sem o auxílio da molécula de água a nível *ab initio*.

**Palavras Chave:** Triéster de fosfato, Aminólise, Efeito do Solvente.

## ABSTRACT

The phosphorus is a highly important element for the living beings, it for participating primary process, for example the intramolecular energy transference. It is part of RNA and DNA (Deoxyribonucleic acid and Ribonucleic acid, respectively) like di- and mono-esters. The phosphorus is connected to biological molecules stability. The development of chemical process led us to use phosphorus in industries like plasticizers, insecticides, reactants on organophosphorus generation, and on war weapons. The phosphorus – oxygen bond on phosphorus ester is highly stable, but in some specifics conditions, this bond can be broken in short time.

The aminolysis reaction of phosphorus triester, 2,4 dinitro phenyl phosphate (2,4 DNPP), was studied in gas phase, using Polarization Continuum Model (PCM) as a way of including the solvents effects on reaction mechanism, and with one and two water molecules included in same *ab initio* system level of theory. The PCM like other computational models/method, in which the solvent is implicitly treated, has no involving dynamism of exchange proton between solute and solvent. It is a restriction of reactions study in liquid phase. The inclusion of water molecules in *ab initio* level combined with PCM utilization on system configuration come up like a way of contour partially this problem. In gas phase and using PCM, the reaction proceeds though a associative mechanism and present Gibbs free energy of activation of 22.9 e 25.2 kcal/mol, respectively. The reaction with inclusion of one and two water molecules proceeds though a concerted mechanism, without intermediate formation and has Gibbs free energy of activation of 17.2 e 17.6 kcal/mol, respectively.

The water molecules facilitate the exchange of protons between methylamine and phosphorus triester during reaction by formation of six membered ring in transition state. This TS present less angular torsion then TS characterized without water molecule assistance in *ab initio* level.

**Key Words:** Phosphorus Triester, Aminolysis, Solvent Effects

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>07</b>
<b>1.1. Compostos de fósforo .....</b>	<b>07</b>
<b>1.2. Efeito do solvente .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. Métodos de Solvatação.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1. PCM – Modelo Contínuo de Polarização .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. Objetivo Geral .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. Objetivos Específicos .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Metodologia .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Resultados e Discussão .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1. Estudo da Reação em Fase Gás .....</b>	<b>17</b>
<b>4.2. Reação Estudada Com a Inclusão do Solvente Pelo PCM.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3. Reação Estudada Com a Inclusão do PCM e de Uma Molécula de Água.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4. Reação Estudada Com a Inclusão do PCM e de Duas Moléculas de Água.....</b>	<b>30</b>
<b>4.5. Cinética da Reação .....</b>	<b>33</b>
<b>5. Considerações Finais .....</b>	<b>36</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Anexo 1.....</b>	<b>41</b>

## 1. Introdução

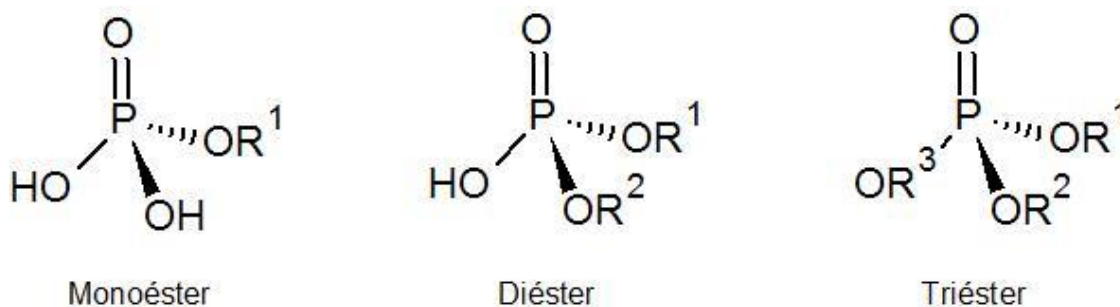
### 1.1. Compostos de fósforo

O fósforo é um elemento químico essencial para as formas de vida atualmente conhecidas. Grande parte desse elemento encontrado nos seres vivos está sob a forma de fosfatos orgânicos, como mono- e di-ésteres. Além destes, há polifosfatos inorgânicos e uma variedade de outros compostos importantes, alguns deles, como a fosfocreatina, envolvem a ligação P—N [1].

A ligação entre o fósforo e oxigênio foi selecionada através da evolução por apresentar duas propriedades que alguns compostos com este tipo de ligação possuem, que é baixa capacidade cinética de reagir com a água, juntamente com uma alta capacidade termodinâmica de reagirem. Dessa forma, os organofosforados participam de processos bioenergéticos, como também do armazenamento da informação genética, além de participarem das estruturas de várias coenzimas [1]. Nestas situações a água desempenha um importante papel e os estudos das reações e da solvatação dos compostos fosfatados são de grande importância no esclarecimento de processos bioquímicos [2].

Os ésteres de fosfato são uma classe de compostos organofosforados derivados do ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Eles podem ser classificados em mono-, di-, e tri-ésteres de acordo com o número de grupos éster presente, como mostrado na figura 1 [2]. Os di- e mono-ésteres apresentam reatividade diferenciadas em função do pH, uma vez que estes contêm grupos hidroxilas na sua estrutura e atuam como ácidos mono- e di-próticos, respectivamente [3].

**Figura 1** — Estruturas dos ésteres de fosfato e sua respectiva classificação. Onde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , e  $\text{R}^3$  podem ser cadeias carbônicas diferentes.



Os diésteres de fosfato estão presentes em diversas coenzimas e são responsáveis pela ligação entre os nucleotídeos no DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico). Os monoésteres de fosfato estão presentes em diversos processos de sinalização e regulação da atividade biológica [3]. Já os triésteres não ocorrem naturalmente e o interesse neste tipo de composto é principalmente industrial, desde a metade do século 20. Os triésteres de fosfatos são encontrados em herbicidas e inseticidas [4].

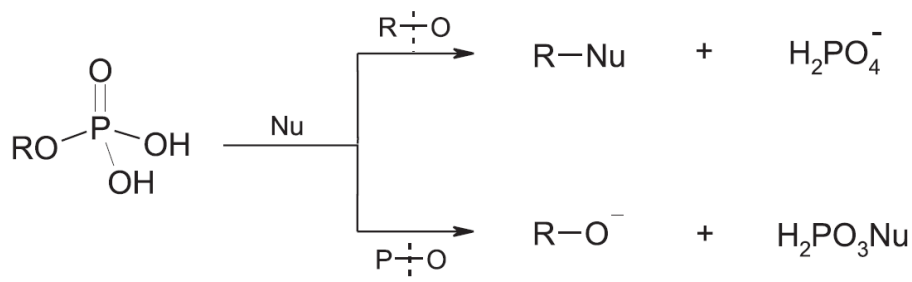
Devido a toxicidade dos organofosforados as agências reguladoras controlam a venda e a utilização em agroquímicos, determinando limites seguros de concentração para uso e limitando a venda somente para uso agrícola. Ainda assim, com este controle e normas de usos estabelecidas, é comum haver casos de intoxicação pelo mau uso dos produtos comercializados [5]. No sistema nervoso, esses compostos agem fosforilando ou fosfonilando um resíduo hidroxílico de serina no sítio ativo da acetilcolina, um neurotransmissor, resultando no acúmulo desse composto nas sinapses e em um colapso no sistema nervoso central [2].

As ligações P—O são extremamente estáveis. O tempo de meia vida para a hidrólise espontânea do difenil fosfato é de 180 anos a 100°C, e pode chegar a ordem de milhões de anos para o DNA [3]. Apesar da estabilidade em solução, as ligações P—O de alguns ésteres podem ser quebradas em poucos segundos por algumas enzimas como metalohidrolases, quinases e ATPases presentes em algumas células [5]. As ligações sigma entre o fosforo e o oxigênio estão por volta de 1,60 Å, já as ligações de segunda ordem entre estes átomos possuem a distância internuclear por volta de 1,48 Å.

Os mecanismos conhecidos para a substituição nucleofílica de ésteres de fosfato são via ataque nucleofílico aos átomos de fósforo ou de carbono [6]. O mecanismo de quebra da ligação C—O de um monoéster somente ocorre preferencialmente em valores de pH's inferior a 1,5, uma vez que o grupo de saída é o ácido fosfórico neutro. Já em valores de pH's maiores, em que o grupo de saída possui pelo menos uma carga negativa, a hidrólise deve ocorrer preferencialmente pela quebra da ligação P—O [7]. A figura 2 apresenta as possibilidades de ataques nucleofílicos e seus respectivos produtos.

**Figura 2** — Possibilidades de ataques nucleofílico e os seus respectivos produtos

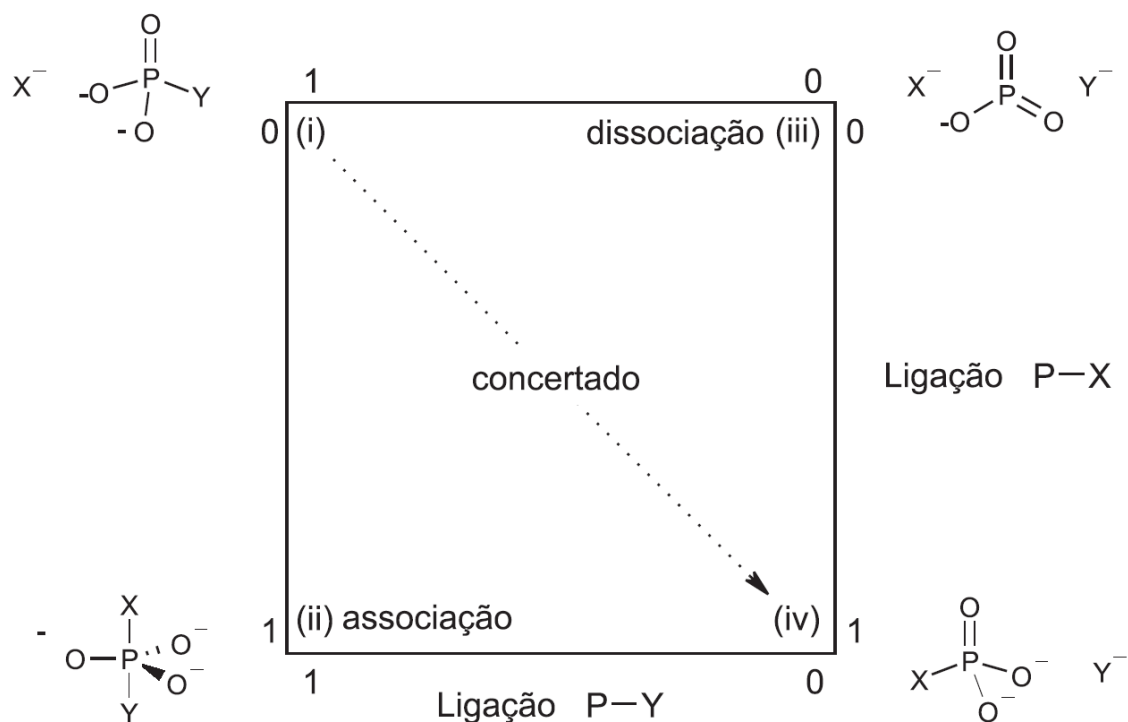




As reações de substituição com quebra da ligação P—O são consideradas mecanisticamente análogas às reações de substituição no carbono tetraédrico, do tipo S<sub>n</sub>1 ou S<sub>n</sub>2, sendo descritos como associativo e dissociativo, respectivamente [6].

Nas reações de substituição nucleofílica via mecanismo associativo, primeiramente, há a formação da ligação entre o nucleófilo e o fósforo formando uma espécie pentacoordenada, como mostrado na figura 3 no canto inferior esquerdo. Em uma segunda etapa há a quebra da ligação entre o fósforo e o grupo abandonador (A<sub>n</sub>-D<sub>n</sub>). No mecanismo dissociativo ocorre a quebra da ligação entre o fósforo e o grupo abandonador para posteriormente, em uma segunda etapa, ocorrer a formação da ligação entre o fósforo e o nucleófilo (D<sub>n</sub>-A<sub>n</sub>). Há ainda um terceiro mecanismo encontrado, o concertado (A<sub>n</sub>D<sub>n</sub>). Para este mecanismo é proposto que a formação da ligação entre o nucleófilo e o fósforo ocorre concomitante com a quebra da ligação entre o fósforo e o grupo abandonador [1, 5].

**Figura 3** — Diagrama simplificado das coordenadas de reação para a transferência do grupo fosforila entre os grupos axiais X e Y. Neste diagrama X<sup>-</sup> representa o nucleófilo e Y representa o grupo abandonador. Figura adaptada da referência [1].



As evidências experimentais da existência do átomo de fósforo pentacoordenado como intermediário das reações de transferência do grupo fosforil, comprovam que muitos mecanismos de substituição que apresentam mais de uma etapa envolvem essa espécie como intermediário. Isso é possível, pois o fósforo possui orbitais d de baixa energia disponíveis para formar ligações, com o orbital não ligante do nucleófilo. Já o íon tricoordenado, metafosfato, ainda não foi demonstrado experimentalmente, o que levanta questões sobre o mecanismo dissociativo [6].

É importante observar que o mecanismo associativo é favorecido quando o nucleófilo e o grupo de saída ocupam as posições axiais opostas. Estas configurações reduzem o impedimento estérico do átomo de fósforo [7]. Além disso, as ligações apicais em um arranjo bipiramidal trigonal são mais fracas que as equatoriais, favorecendo dessa forma a quebra e a formação das ligações durante a reação.

Quando se trata de mono- e di-ésteres de fosfato é possível ter suas formas desprotonadas, dependendo do valor de pH do meio reacional. As cargas negativas que surgem sobre os substratos tendem a conduzir a reação pelo mecanismo dissociativo. Pois nesses casos o ataque do nucleófilo sobre o átomo de fósforo ocorre com maior êxito após a dissociação, quando o mesmo perde um grupo com carga negativa, o que diminui a repulsão entre o par de elétrons do nucleófilo e o átomo de fósforo, assim como a barreira de ativação

para o processo [7]. No caso dos triésteres não há formas aniônicas possíveis, mesmo para valores de pH's mais baixos, o que favorece o mecanismo associativo.

## 1.2. Efeito do solvente

Um importante fator que influencia fortemente no mecanismo é o solvente utilizado como meio reacional. Ele não somente altera as velocidades das reações, mas também podem mudar completamente o produto da reação [8]. Um exemplo é a reação do formiato de metila com o íon hidróxido, cuja cinética aumenta por várias ordens de magnitude comparando a reação estudada em fase líquida com a em fase gasosa. A constante de velocidade para esta reação em fase gasosa à 298 K é de  $4,4 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Por outro lado, para a reação em solução aquosa a constante de velocidade é de  $3,84 \times 10^1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  [10]. A principal razão para esta observação é a capacidade da água solvatar o íon hidróxido, ou seja, sua nucleofilicidade em solução aquosa é reduzida drasticamente.

Em estudos, Tondo, D. W. [3] demonstrou os efeitos do solvente sobre a reação de substituição nucleofílica do triéster 8-(dimetilamino)-1-naftil-dietilfosfato 1. Ele demonstra um aumento na constante de velocidade quando realiza a troca do meio reacional utilizando DMSO como solvente ao invés da água; enquanto que apenas um pequeno aumento é observado para a reação em acetonitrila, sendo que este aumento apenas ocorre quando a porcentagem de água na mistura é inferior a 10%.

George e colaboradores [2], analisaram aspectos termodinâmicos das reações de hidrólise em diversos valores de pH para vários compostos fosfatados ricos em energia. Eles observaram que em fase aquosa, o ácido pirofosfórico completamente protonado ( $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) tem uma entalpia de hidrólise de  $-31,8 \text{ kJmol}^{-1}$ , enquanto que a espécie não protonada ( $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ ) apresenta um valor de  $\Delta\text{H}$  de  $-15,5 \text{ kJmol}^{-1}$ . Esse estudo exemplificou muito bem que a estabilidade de compostos fosfatados é determinada pela capacidade que o meio tem de solvatá-los: quanto maior essa capacidade menor é a reatividade.

Kollman e colaboradores realizaram cálculos *ab initio* para reações de hidrólise de compostos fosfatados em fase gasosa como, por exemplo, os derivados do ácido fosfórico anidrido ( $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ), monoésteres de fosfato, fosforoguanidinas e o fosfoenolpiruvato. Em seus estudos, foi verificado que, em algumas dessas reações, os efeitos intra-moleculares de ressonância e repulsão eletrostática tem efeitos secundários na determinação da energia de

hidrólise e que as energias de solvatação de reagentes e produtos são geralmente o fator mais importante para determinar as energias de hidrólise nesses processos [11].

A água desempenha um importante papel no meio biológico, desde solvatação e complexação de compostos orgânicos e inorgânicos, até sua interação com enzimas. Desde a descoberta das enzimas há esforços para descrever seus mecanismos de ação, e características que lhe conferem alta especificidade [1].

Ideias recentes têm modificado a maneira clássica de descrever a atuação das enzimas na formação de compostos organofosforados, tais como ATP (trifosfato de adenosina) e AcP (acetilfosfato). Atualmente, supõe-se que os compostos organofosforados se formam espontaneamente em uma região hidrofóbica, dentro do sítio ativo das enzimas responsáveis por sua síntese. Esta suposição está baseada no fato que a constante de equilíbrio depende do meio, portanto, a energia gasta pela enzima é somente para provocar uma mudança conformacional em sua estrutura que leva a entrada e ou saída de água no sítio ativo catalítico e para a descomplexação do éster de fosfato formado [1].

Estudos realizados, levando em consideração o papel da água no meio biológico, mostraram que o íon n-decilfosfato em acetonitrila anidra reage facilmente com acetato de 2,4-dinitrofenila para formar o acetil fosfato correspondente com rendimento quantitativo. Esta reação é fortemente inibida pela adição de pequenas quantidades de água, e em solução aquosa os produtos são íons acetato e 2,4-nitrofenolato formado pela hidrólise do éster [1]. Portanto a solvatação desempenha papel fundamental no mecanismo das enzimas.

### **1.3. Métodos de Solvatação**

Os métodos computacionais são uma importante ferramenta, na descrição de mecanismos reacionais e propriedades moleculares; uma vez que, a simulação computacional é capaz de gerar informações à nível nanométrico, como as posições e velocidades atômicas [9].

Nos estudos das reações químicas utilizando-se métodos computacionais, o padrão é analisar o sistema em fase gasosa, entretanto é comum e necessário estudos que levam em consideração o solvente. Para isso, há diferentes métodos de inclusão do solvente, alguns deles são: O Modelo Contínuo de Polarização (PCM), a aproximação Mecânica

Quântica/Potencial do Fragmento Efetivo (QM/EFP) [12-15] e a inclusão de moléculas de água a nível *ab initio*.

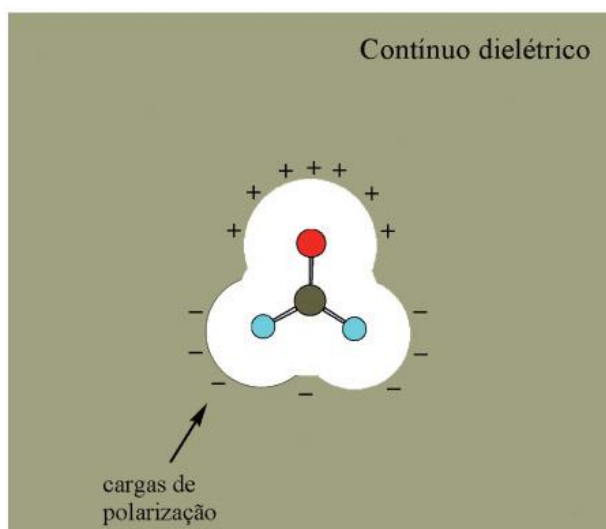
Na aproximação QM/EFP o sistema em estudo é particionado em duas regiões, uma delas é tratada com nível de cálculo alto, chamada de mecânica quântica, composta pelo nucleófilo e pelo substrato, e a outra é composta pelas moléculas do solvente, as quais são tratadas explicitamente como fragmentos, descritas com geometria e um potencial fixo para interagir entre si e com o soluto. Uma vantagem deste modelo, é que os potenciais intermoleculares não precisam de ser parametrizados em função do solvente.

A inclusão de algumas moléculas de água a nível *ab initio* é uma forma de contemplar as trocas de prótons entre o soluto e o solvente (água), e a influência do mesmo nos mecanismos das reações. Neste trabalho foi utilizada a inclusão de uma e de duas moléculas de água juntamente com o PCM, modelo que será descrito a seguir.

### 1.3.1. PCM – Modelo Contínuo de Polarização

O Modelo Contínuo de Polarização (PCM) é classificado como método de inclusão implícito do solvente, uma vez que a energia de solvatação é descrita como a interação de seu soluto com um conjunto organizado de cargas pontuais [16]. Na figura 4 está esquematizado a aplicação do modelo contínuo de polarização, para o formaldeído.

**Figura 4** — Representação esquemática da divisão do sistema utilizado no Modelo Contínuo de Polarização – PCM.



Neste modelo o solvente é representado por um contínuo dielétrico. Para isso, ocorre a substituição das moléculas do solvente, por dipolos pontuais. Este modelo considera que a contribuição do solvente para a energia do sistema origina-se da interação eletrostática do dipolo de cada molécula do solvente com a distribuição de carga do soluto [16]. Para isso, o modelo considera um vetor de polarização  $\vec{P}$  definido, para um volume  $\Delta V$  contendo  $n$  moléculas do solvente, como:

$$\vec{P} = \frac{1}{\Delta V} \sum_{i=1}^n \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad \text{Equação (1)}$$

onde:  $\vec{\mu}_i$  é o dipolo da molécula  $i$  do solvente e  $\langle \rangle$  Significa media térmica do sistema

Definindo o vetor  $\vec{P}$  dessa forma, permite a substituição do conjunto de dipolos discretos por um campo vetorial contínuo representado por  $\vec{P}$ . O método contínuo assume, ainda, que o vetor  $\vec{P}$  responde linearmente à presença de um campo elétrico  $\vec{E}$  [16]. Logo o vetor de polarização segue a relação:

$$\vec{P} = X\vec{E} \quad \text{Equação (2)}$$

onde,  $X$  é a constante de susceptibilidade elétrica do meio.

Portanto o comportamento macroscópico do dielétrico é introduzido pela constante  $X$ . O vetor  $\vec{E}$  é gerado pelas cargas do soluto e pelos dipolos do solvente representado por  $\vec{P}$ .

Neste modelo, o contínuo dielétrico é delimitado pela superfície da cavidade do soluto, e a superfície do volume  $\Delta V$ . Para definir a cavidade, usam-se esferas centradas sobre os átomos; essas esferas se sobrepõem formando uma cavidade realista. Há uma transformação para a utilização de cargas no lugar de dipolos. Logo, o potencial eletrostático passa a ser representado pela densidade de carga sobre a superfície da cavidade molecular. Entretanto a determinação destas cargas depende do conhecimento do vetor de campo elétrico  $\vec{E}$  [16].

A aplicabilidade do modelo de solvatação implícito tem sido questionada no contexto dos estudos mecanísticos de hidrólise de diésteres de fosfato [17]. Mas em cálculos envolvendo água como reagente a inclusão de algumas moléculas de água a nível *ab initio* juntamente com metodologias implícitas ou explícitas é praticável e necessária. Pois, desta

forma, é possível abordar as trocas de prótons entre as espécies presentes, e que fazem parte da química destes sistemas.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral**

Estudo teórico da reação nucleofílica de substituição entre o triéster 2,4-dinitrofenil dietil fosfato (2,4-DNFDEF) e a metilamina, em fase gás e em solução, considerando o solvente através do modelo contínuo de polarização (PCM) e explicitamente pela adição de molécula de água.

### **2.2. Objetivos Específicos**

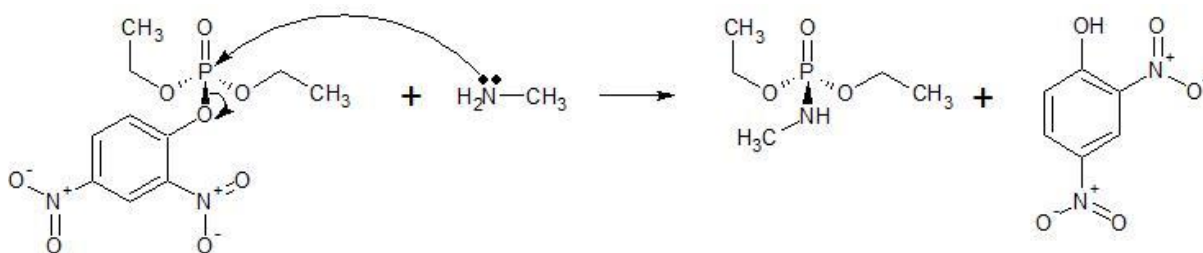
- ✓ Avaliar a eficiência das aproximações utilizadas e o efeito do solvente no mecanismo da reação e nos principais parâmetros reacionais;
- ✓ Determinar o possível papel das moléculas de água nas transferências de próton durante a reação;
- ✓ Determinação teórica da constante de velocidade da reação de aminólise.



### 3. Metodologia

A seguir será descrito detalhadamente o procedimento teórico realizado no estudo da reação de aminólise do triéster 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina. Cabe ressaltar que, todos os cálculos foram efetuados utilizando o pacote computacional GAMESS [18,19]. Uma descrição sucinta dos métodos teóricos é exposta no anexo II.

**Figura 5** — Esquema da reação entre a metilamina e o 2,4-DNFDEF.

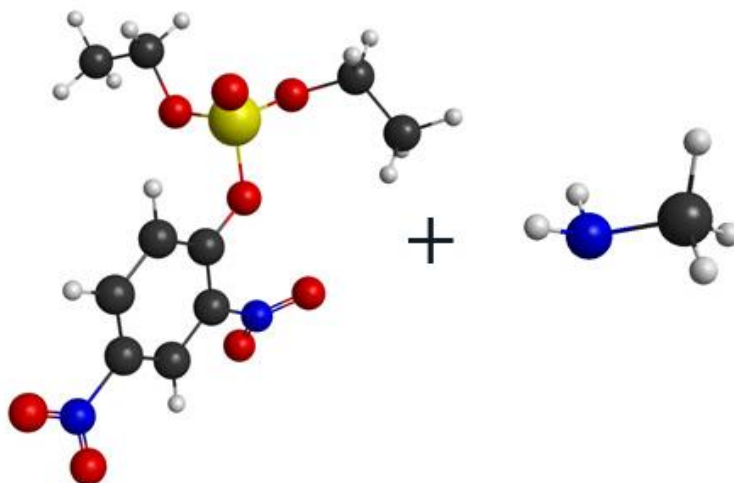


Para cada metodologia foi proposto uma estrutura inicial como um possível o estado de transição para o ataque da metilamina ao átomo de fósforo do triéster 2,4-DNFDEF. Estas estruturas foram otimizadas utilizando o método da Teoria do Funcional de Densidade (DFT) e empregando o funcional de troca-correlação B3LYP e o conjunto de funções de base 6-31++G(d, p). Após o processo de otimização, a mesmas foram caracterizadas como ponto de máximo através de cálculo de frequência. Posteriormente, foram realizados cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC), o que possibilitou a obtenção dos estados estacionários para a reação de aminólise em cada nível de teoria. A caracterização das estruturas encontradas como ponto de mínimo na curva de energia potencial foi realizada através de cálculo de frequência efetuado no mesmo nível de teoria. Para a inclusão do solvente, utilizou-se o PCM, a inclusão de uma e de duas moléculas a nível *ab initio*.

## 4. Resultados e Discussão

O triéster de fosfato 2,4-DNFDEF foi utilizado como modelo no estudo da reação de transferência de grupo fosforila em fase gás e em solução pela utilização do método PCM. Kirby e colaboradores [20] estudaram a reação entre o *p*-nitrofenil fosfato e diferentes aminas. A reatividade destes nucleófilos frente ao monoéster foi analisada e os autores mostraram que dentre as aminas primárias investigadas, a metilamina é a que apresentava maior reatividade. Portanto, neste trabalho, o nucleófilo escolhido como modelo para a reação de aminólise do triéster de fosfato 2,4-DNFDEF foi a amina primária metilamina (Figura 6). O nitrogênio da metilamina possui um par de elétrons não ligante, por isso ela atua como nucleófilo, já o fósforo do triéster de fosfato por estar parcialmente positivo é o centro eletrofílico.

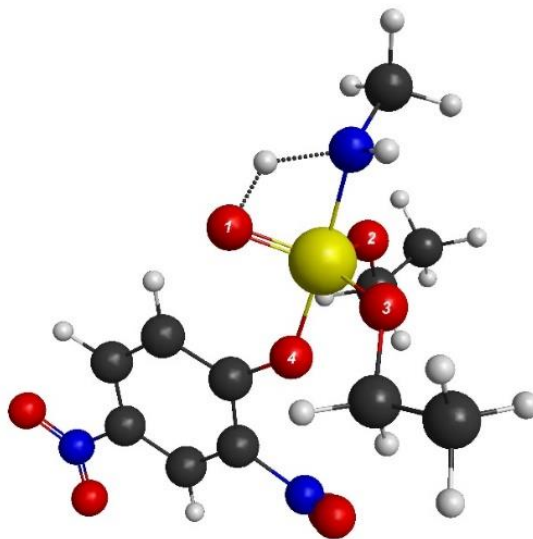
**Figura 6** — Estruturas do triéster de fosfato 2,4-DNFDEF e da metilamina otimizadas em fase gás no nível de cálculo B3LYP/6-31++G(d, p).



### 4.1. Estudo da Reação em Fase Gás

O estudo da reação entre o triéster 2,4-DNFDEF e a metilamina foi realizado primeiramente em fase gasosa. Inicialmente propôs-se uma estrutura como o possível estado de transição (TS<sub>1</sub>), a qual foi otimizada no nível de cálculo B3LYP/6-31++G(d,p) e caracterizada como um ponto de máximo na curva de energia potencial através de cálculo de frequência no mesmo nível de cálculo. A estrutura obtida é mostrada na figura 7 (Anexo 1).

**Figura 7** — Estado de Transição (TS<sub>1</sub>) caracterizado no nível de cálculo B3LYP/6-31++G(d,p) para a reação de aminólise do 2,4-DNFDEF em fase gás.

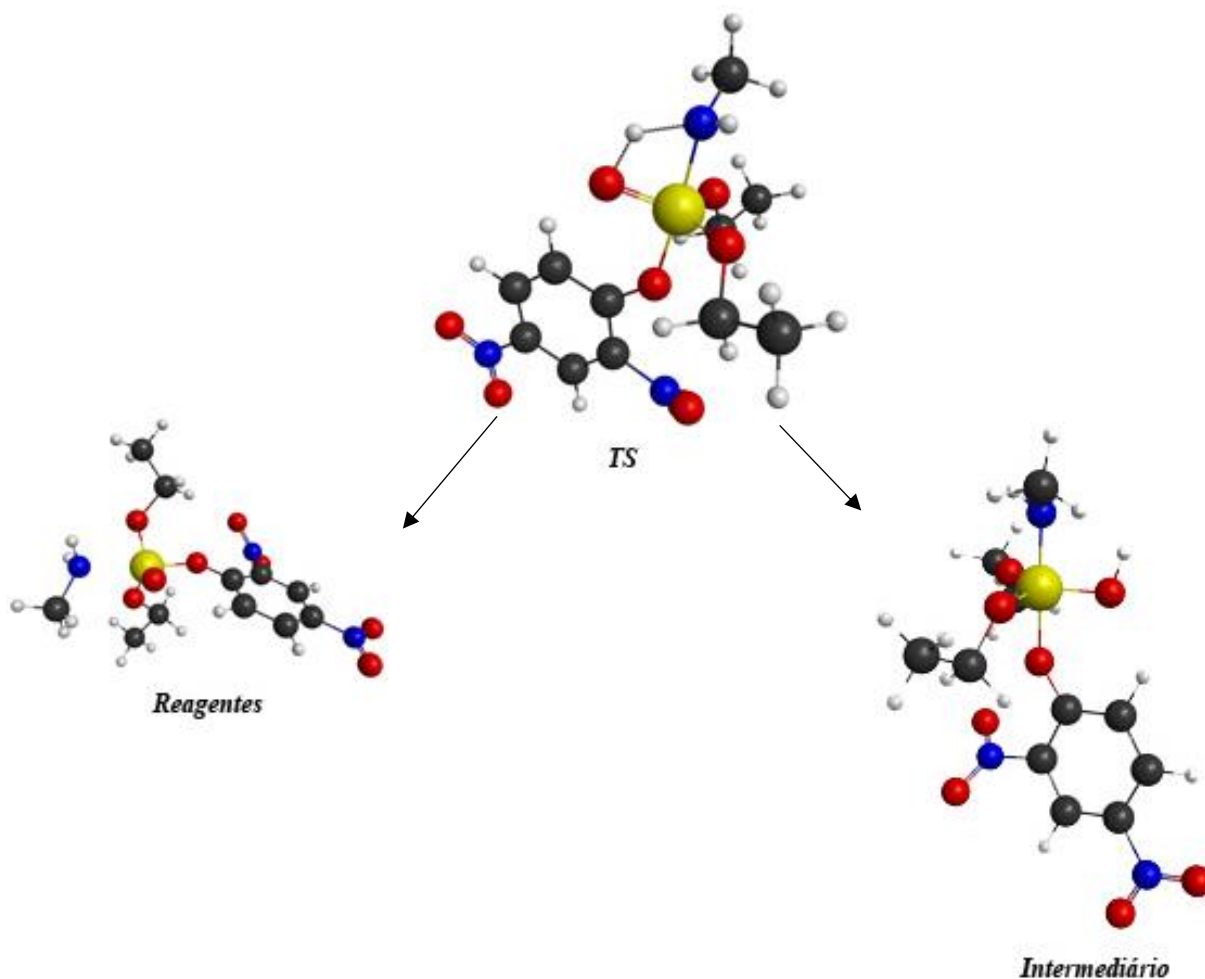


Nesta figura e nas próximas em que serão apresentados os estados de transição os oxigênios ligados ao átomo de fósforo foram numerados para melhor compreensão. O oxigênio (1) possui uma ligação  $\sigma$  (sigma) e uma ligação  $\pi$  (pi) com o átomo de fósforo, os oxigênios (2) e (3), cada um deles possui uma ligação  $\sigma$  com o átomo de fósforo e com um grupo etil, o oxigênio (4) está ligado ao fósforo e ao abandonador grupo 2,4-dinitrofenil (2,4-DNF).

A estrutura deste estado de transição (TS<sub>1</sub>) apresenta um arranjo bipiramidal trigonal, com as ligações P—N (metilamina) e P—O (2,4-dinitrofenolato) nas posições axiais, com a distância internuclear de 1,89 e 1,78 Å, respectivamente. O estado de transição caracterizado apresenta uma única frequência imaginária de módulo 1420,70 cm<sup>-1</sup>. A frequência obtida está associada a transferência de um hidrogênio ligado ao nitrogênio da metilamina para o oxigênio (1) do triéster de fosfato como mostrado na figura 7.

Após a caracterização do primeiro estado de transição foi realizado cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC). Este procedimento permite a obtenção dos estados estacionários conectados pelo TS<sub>1</sub>. Neste caso, os pontos estacionários foram caracterizados como os reagentes e intermediário da reação de aminólise. Estas estruturas são mostradas na figura 8. Cabe ressaltar que, as estruturas encontradas nesta etapa apresentaram frequências positivas, o que caracteriza a espécie como uma estrutura de mínimo na curva de energia potencial.

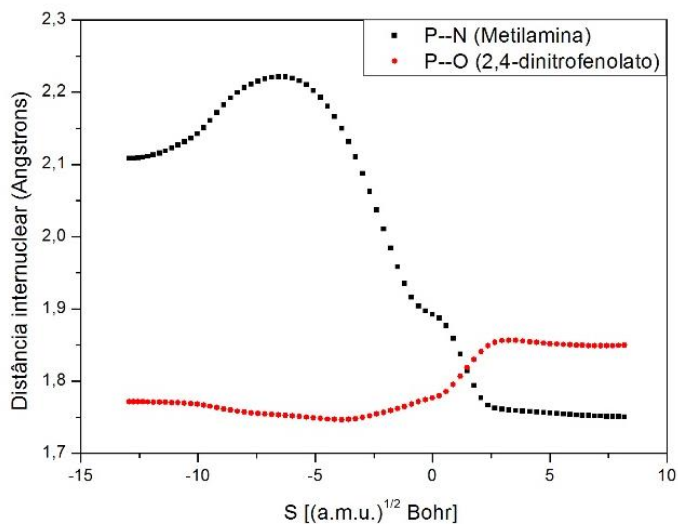
**Figura 8** — Pontos estacionários obtidos a partir de cálculos de IRC, no nível B3LYP/6-31++G(d,p), para a reação de aminólise do 2,4-DNFDEF em fase gás.



Os cálculos de IRC levaram a uma configuração do sistema para os reagentes, no qual o nitrogênio do nucleófilo (metilamina) está a uma distância de 2,12 Å do átomo de fósforo do triéster 2,4-DNFDEF. Durante a coordenada de reação esta distância inicialmente aumenta com o direcionamento do orbital  $sp^3$  do nitrogênio, que realiza o ataque ao centro eletrofílico. Posteriormente, a distância internuclear entre fósforo e nitrogênio diminui progressivamente, isto ocorre concomitante com o aumento da distância entre o fósforo e o oxigênio do grupo abandonador 2,4-dinitrofenolato, atingindo a configuração do sistema para o intermediário de reação. O distanciamento do substituinte 2,4-dinitrofenolato é resultado do enfraquecimento da ligação entre o fósforo e oxigênio deste grupo, que é ocasionado pela formação da nova ligação, ou seja, da formação da ligação P—N (metilamina). A variação dos parâmetros estruturais P—N (metilamina) e P—O (2,4-dinitrofenolato), durante a coordenada de reação, pode ser observada no gráfico 1. No intermediário a ligação P—O (2,4-dinitrofenolato) é de

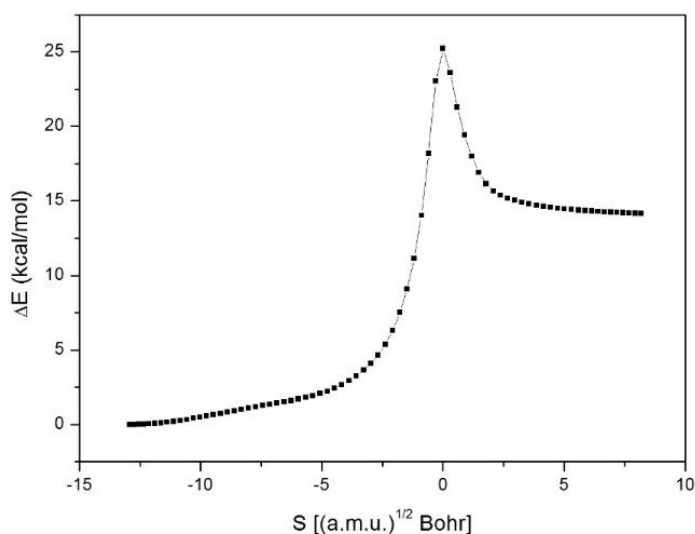
1,84 Å, que é cerca de 0,20 Å maior que a distância normal para a ligação sigma P—O nestas condições. Isto é resultado do enfraquecimento da ligação pela redução da sobreposição dos orbitais envolvidos na ligação.

**Gráfico 1** — Variação da distância internuclear P—N (curva em preto) e P—O (2,4-dinitrofenolato) (curva em vermelho) ao longo da coordenada de reação da aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



Foi obtido também um gráfico da variação da energia em função da coordenada de reação. Estes dados são apresentados no gráfico 2. Como pode ser visto, a reação da aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, em fase gasosa, apresenta uma barreira de ativação de aproximadamente 25 kcal/mol.

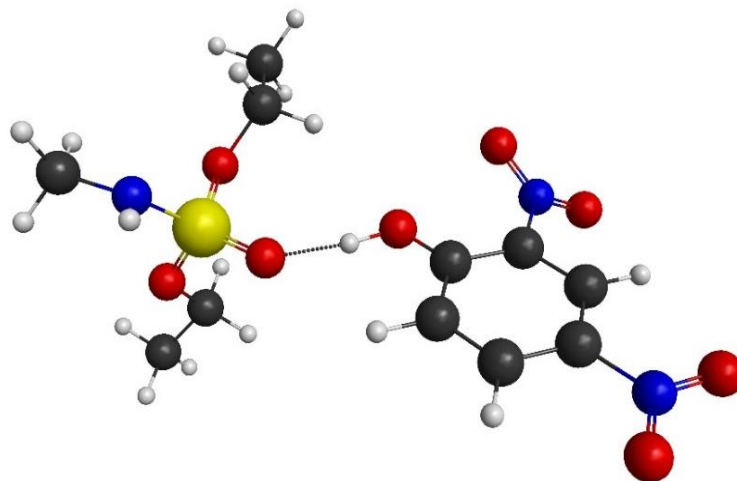
**Gráfico 2** — Energia relativa calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p) para os pontos estacionários localizados ao longo da coordenada de reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



Como pode ser observado, baseado no diagrama de reação para a substituição nucleofílica para ésteres de fosfato (figura 3), esta reação segue um mecanismo associativo, apresentando um intermediário com estrutura pentacoordenada. A reação ocorre em duas etapas, entretanto o segundo estado de transição que conecta as estruturas do intermediário e do produto não foi caracterizado. Acredita-se que esta dificuldade provém da baixa diferença de energia entre o intermediário e o segundo estado de transição, exigindo assim uma alta precisão no ato de propor a estrutura do possível estado de transição. Todas as tentativas realizadas de otimização da estrutura deste TS resultaram ou na estrutura do intermediário ou na dos produtos.

A segunda etapa da reação é responsável pela eliminação do substituinte 2,4-dinitrofenolato, pela protonação do oxigênio deste grupo. Este processo ocorre por uma transferência de próton do oxigênio (1), protonado na primeira etapa, para o centro básico do grupo abandonador, oxigênio (4). O produto foi otimizado e caracterizado, a partir de cálculos de frequência e sua estrutura é apresentada na figura 9.

**Figura 9** — Estrutura otimizada e caracterizada no nível de cálculo B3LYP/6-31++G(d,p) para o produto proposto da reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



Na tabela 1 são apresentadas as energias relativas de todas as espécies caracterizadas como pontos estacionários ao longo da coordenada da reação de aminólise do triéster 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, em fase gasosa.

**Tabela 1** — Energia relativa,  $\Delta E$ , e energia livre de Gibbs,  $\Delta G$ , calculadas para a reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.\*

	Reagentes	TS <sub>1</sub>	Intermediário	Produtos
$\Delta E$	0,00	25,2	14,2	-23,1
$\Delta G$	0,00	22,9	15,1	-26,8

\* Valores em kcalmol<sup>-1</sup>.

Os dados de energia livre de Gibbs apresentados na tabela 1 foram calculados através da correção térmica ( $\Delta G_T$ ) para os valores da energia eletrônica nuclear ( $\Delta E_{\text{elet-nucl}}$ ), a T=25°C. Neste sentido, a energia livre de Gibbs foi então calculada através da seguinte equação:

$$\Delta G = \Delta E_{\text{elet-nucl}} + \Delta G_T^{B3LYP/6-31++G(d,p)} \quad \text{Equação (3)}$$

Como pode ser visto na tabela 1, pode-se dizer que em fase gasosa esta reação é espontânea, uma vez que a variação da energia livre de Gibbs entre os produtos e os reagentes é negativa.

#### 4.2. Reação Estudada Com a Inclusão do Solvente Pelo PCM

Com a inclusão do efeito do solvente pelo modelo contínuo de polarização (PCM), não houve alteração significativa nos parâmetros estruturais e energéticos para a reação. Foi obtido um aumento nas energias relativas dos estados caracterizados, quando comparados com o estudo da mesma reação em fase gasosa. A primeira energia de ativação da reação é acrescida em 3,4 kcalmol<sup>-1</sup>. As interações eletrostáticas consideradas no modelo contínuo de polarização podem estabilizar ou desestabilizar os estados caracterizados, o que leva a uma modificação da diferença energética entre eles. Isto explica a alteração nos valores das energias obtidos para a reação considerando o modelo PCM em relação aos obtidos para a reação em fase gasosa. Na tabela 2 são mostradas as energias relativas das estruturas obtidas pelos cálculos do IRC e do produto caracterizado para a reação de aminólise utilizando o modelo PCM para incluir o efeito do solvente.

**Tabela 2** — Energia relativa,  $\Delta E$ , e energia livre de Gibbs,  $\Delta G$ , calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31++G (d,p) com a inclusão do solvente utilizando o método PCM. Entre parênteses as energias relativas obtidas para o estudo da reação em fase gás, no mesmo nível de cálculo.\*

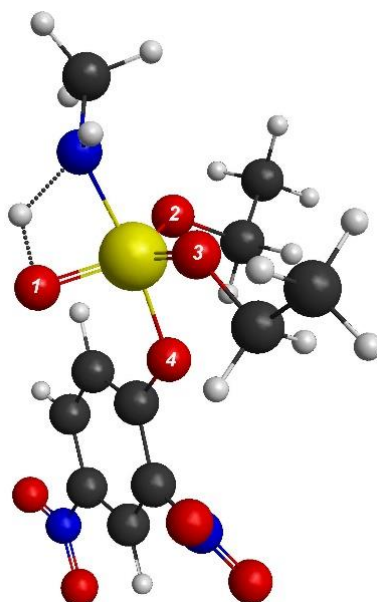
	Reagentes	TS <sub>2</sub>	Intermediário	Produtos
$\Delta E$	0,0 (0,0)	28,7 (25,2)	17,1 (14,2)	-22,1 (-23,1)
$\Delta G$	0,0 (0,0)	25,2 (22,9)	14,3 (15,1)	-28,6 (-26,8)

\* Valores em kcalmol<sup>-1</sup>. Os dados de energia livre de Gibbs apresentadas na tabela foram calculados empregando a equação 3.

Comparando os valores obtidos das energias relativas para a reação com a inclusão do solvente pelo método PCM e em fase gás, pode-se observar uma pequena redução da energia de estabilização do produto formado. Entretanto, a reação torna-se mais favorável apresentando uma variação da energia livre de Gibbs negativa de módulo maior.

O estado de transição (TS<sub>2</sub> – Figura 10, Anexo 1) caracterizado utilizando o PCM, apresentou uma frequência imaginária de 1503,64 cm<sup>-1</sup>, referente da transferência de um próton da metilamina para o oxigênio (1), analogamente ao encontrado para a reação em fase gasosa.

**Figura 10** — Estrutura caracterizada como primeiro de estado de transição (TS<sub>2</sub>) com a inclusão do solvente pelo modelo contínuo de polarização (PCM) no nível de cálculo B3LYP/6-31++G (d,p).

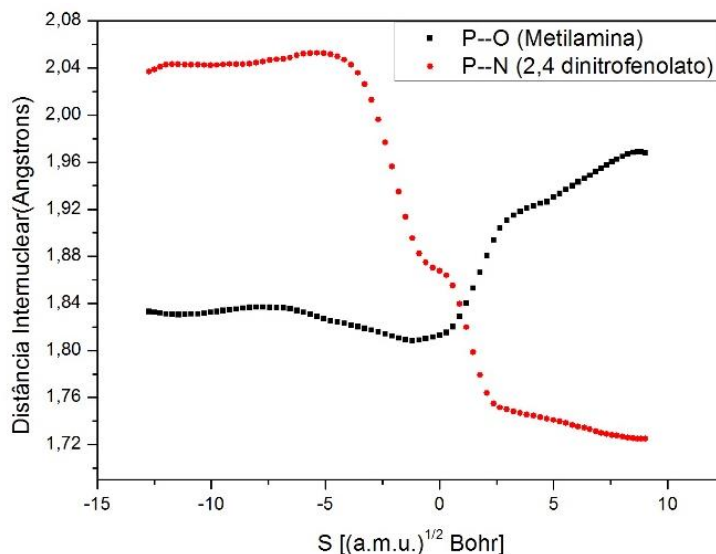


Este estado de transição também apresenta geometria bipiramidal trigonal, com as ligações P—N (metilamina) e P—O (2,4-dinitrofenolato) ocupando as posições axiais. Estas por sua vez apresentam uma distância internuclear de 1,81 e 1,87 Å, respectivamente. Foi



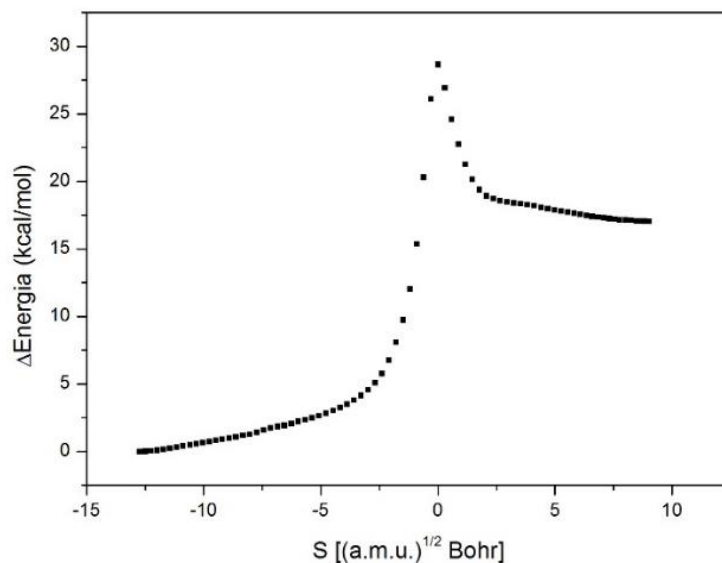
realizado cálculos de coordenada intrínseca de reação. A variação da distância internuclear entre o P—N e P—O durante a coordenada de reação é semelhante para a reação em fase gás e pode ser observada no gráfico 3.

**Gráfico 3** — Variação da distância internuclear P—N (curva em preto) e P—O (2,4-dinitrofenolato) (curva em vermelho) ao longo da coordenada de reação da aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, com a inclusão do solvente pelo PCM.



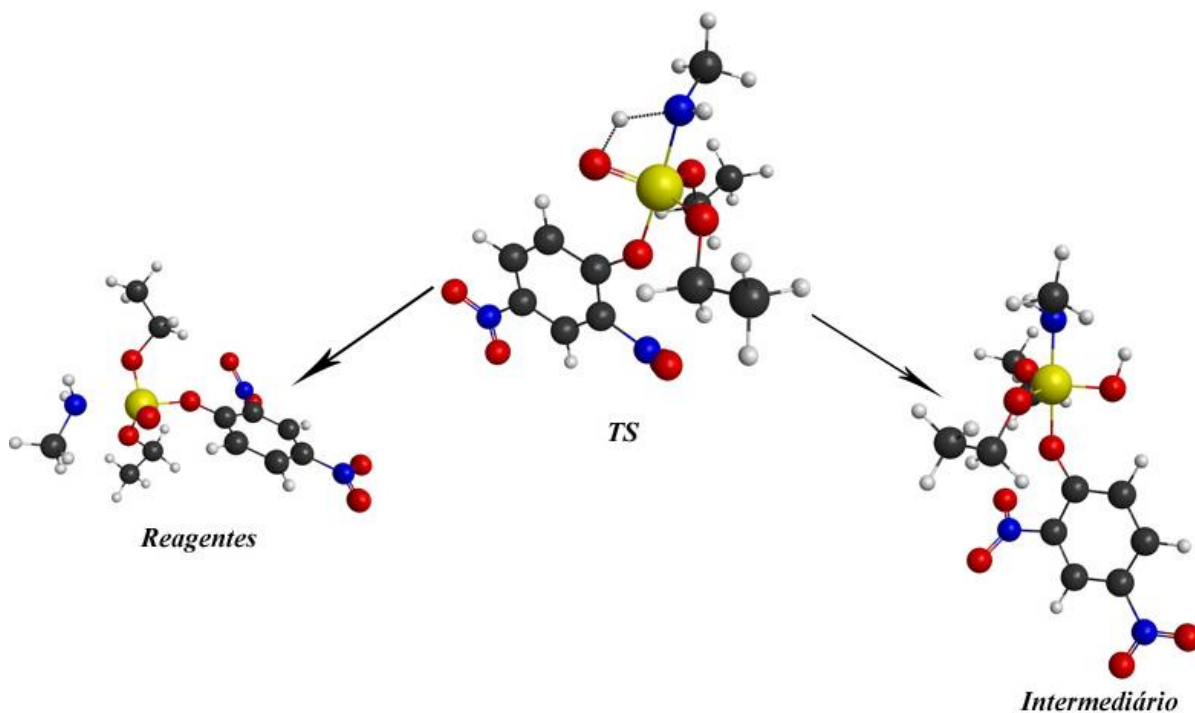
A distância da ligação P—N (metilamina) inicialmente sofre um aumento sutil com a orientação do nucleófilo e depois diminui progressivamente concomitante com o aumento do comprimento de ligação entre o P—O (2,4-dinitrofenolato) até alcançar a configuração do intermediário. Comparando a distância P—O (2,4-dinitrofenolato) para o intermediário da reação, com a inclusão do PCM (1,96 Å) e em Fase gás (1,85 Å) pode-se perceber que esta é 0,11 Å maior utilizando o PCM. Este fato se deve ao efeito da estabilização de cargas no soluto com a inclusão do PCM, uma vez que este simula a orientação dos dipolos da água (solvente) em relação ao soluto. No gráfico 4 é apresentada a variação da energia ao longo da coordenada de reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.

**Gráfico 4** — Energia relativa calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM para os pontos estacionários localizados ao longo da coordenada de reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



Os cálculos de IRC levaram para configurações do sistema para os reagentes e para o intermediário, semelhante ao encontrado em fase gás. Utilizando o PCM como forma de inclusão do efeito do solvente o nitrogênio está à uma distância de 2,04 Å do fósforo nos reagentes enquanto que em fase gasosa esta distância é de 2,12 Å. Na figura 11 são apresentadas as estruturas otimizadas dos pontos estacionários localizados pelos cálculos de coordenadas intrínseca de reação e caracterizadas através de cálculos de frequência.

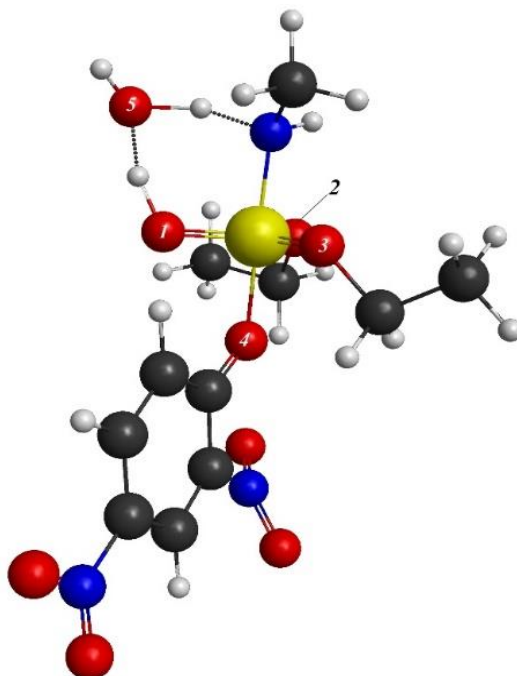
**Figura 11** — Estruturas estacionárias obtidas a partir de cálculos de IRC do primeiro TS, no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM, para a reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



### 4.3. Reação Estudada Com a Inclusão do PCM e de Uma Molécula de Água

Com a o emprego do PCM e inclusão de uma molécula de água, tratada no mesmo nível de cálculo do sistema, foi caracterizado um estado de transição onde o fósforo apresenta a geometria bipiramidal trigonal assim como os estados de transição anteriormente caracterizados. Entretanto este apresenta um anel de seis (6) membros, responsável pelas transferências de próton. A estrutura deste estado de transição é apresentada na figura 12.

**Figura 12** — Estrutura caracterizada como primeiro de estado de transição com a inclusão de uma molécula de água e o solvente pelo modelo contínuo de polarização (PCM) à nível de cálculo B3LYP 6-31++G(d,p).

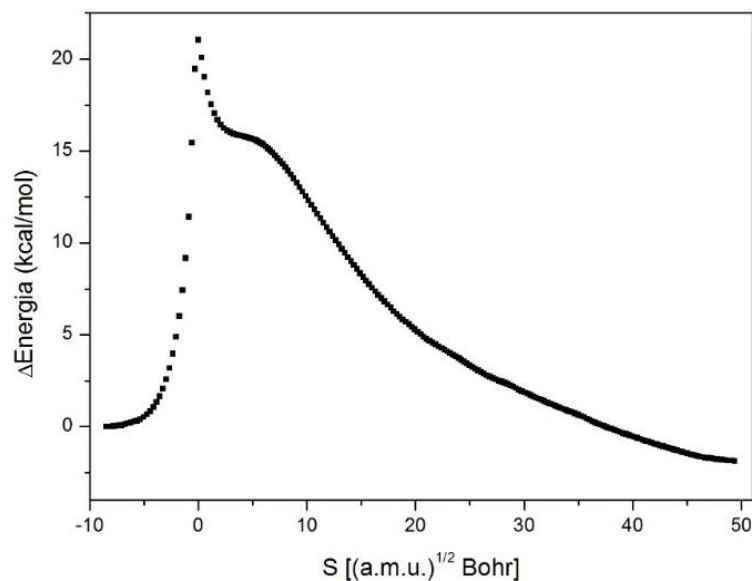


Em adição a numeração estabelecida anteriormente o átomo de oxigênio (5) é o da molécula de água incluída na configuração do sistema.

Este estado de transição (TS<sub>3</sub>) é caracterizado por uma frequência imaginária de 1202,18 cm<sup>-1</sup>, que está associada a uma dupla transferência de próton. Uma delas é a transferência de um próton ligado ao nitrogênio da metilamina para a molécula de água e de um, da molécula de água para o oxigênio (1) do triéster de fosfato (Figura 12, Anexo1).

Nesta configuração do sistema, a reação de aminólise apresenta uma energia de ativação de 21,1 kcalmol<sup>-1</sup>, como pode ser observado no gráfico 5, onde está explicitado a variação da energia relativa em função da coordenada de reação.

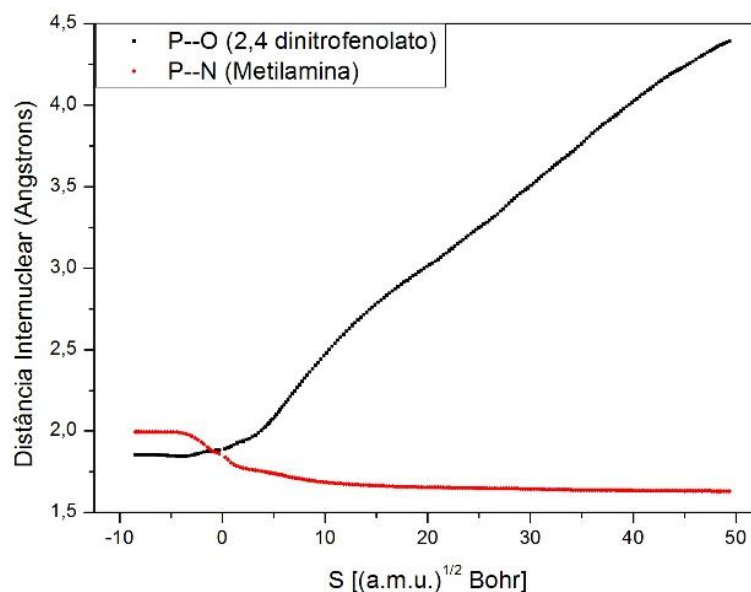
**Gráfico 5** — Variação da energia relativa calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de uma molécula de água, obtida ao longo da coordenada de reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



Após a caracterização do primeiro estado de transição foi realizado cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC). A variação destes parâmetros durante a coordenada de reação pode ser observada no gráfico 6.

Como pode ser visto no gráfico 6, estes cálculos levaram a uma configuração do sistema para os reagentes, no qual o nitrogênio do nucleófilo está a uma distância de 1,99 Å do fósforo, centro eletrofílico. Entretanto, não foi caracterizado intermediário para esta configuração do sistema. A variação da distância internuclear entre o P—N (metilamina) e entre P—O (2,4-dinitrofenil), durante a coordenada de reação, inicialmente é semelhante à variação das mesmas para a reação na fase gasosa. Pode observar também que durante a coordenada de reação a distância P—N diminui progressivamente até o produto da reação, concomitante com o aumento do comprimento de ligação entre o P—O do grupo abandonador 2,4-dinitrofenolato.

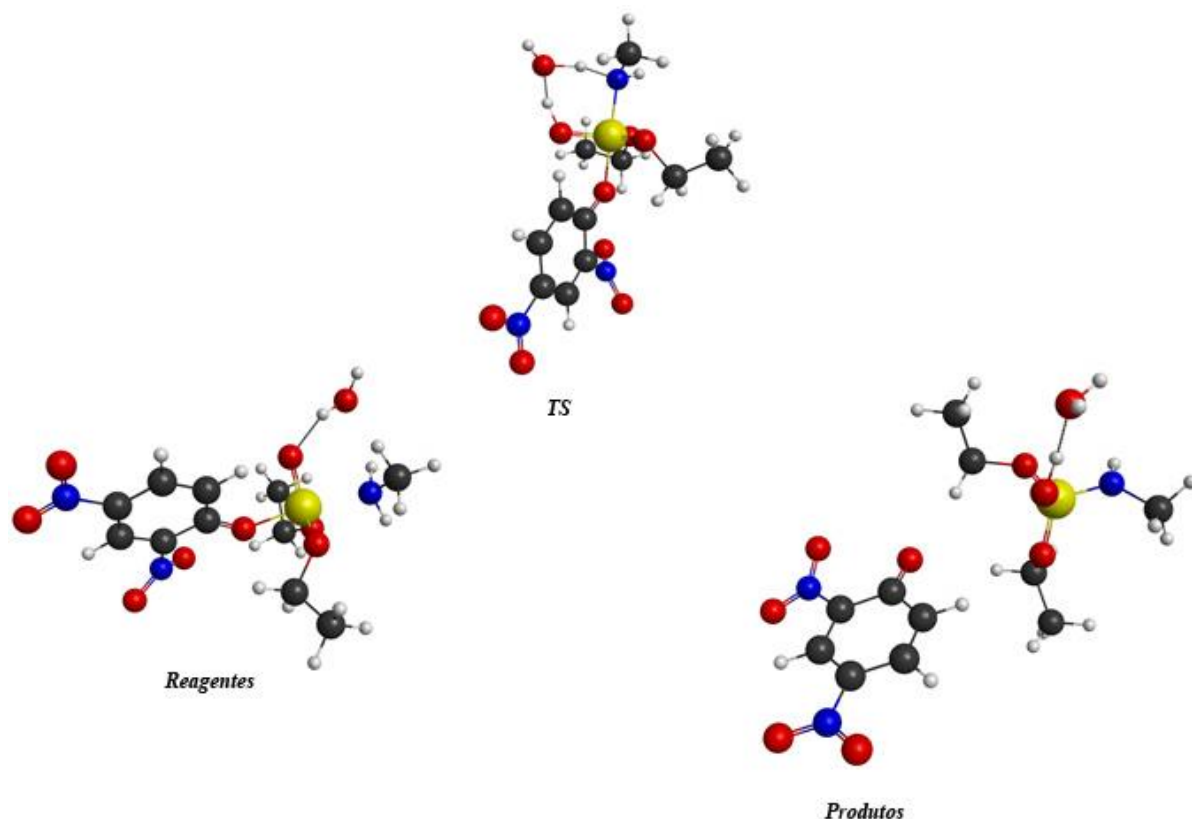
**Gráfico 6** — Variação da distância internuclear P—N (curva em preto) e P—O (2,4-dinitrofenolato) (curva em vermelho) ao longo da coordenada de reação da aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de uma molécula de água.



Há a formação de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio transferido e o oxigênio (5) da molécula de água, isto faz com que o oxigênio (1) possa doar uma densidade eletrônica maior para o fósforo. Isso torna a formação dos produtos favorável, sem a necessidade de passar por um intermediário pentacoordenado de fósforo. Pode-se observar uma espécie de patamar no gráfico de energia (gráfico 5), este pode estar relacionado à formação do intermediário que é observado para a reação na fase gasosa. Na figura 13 são apresentadas as estruturas obtidas ao longo da coordenada de reação.

A reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina com a inclusão de uma molécula de água apresenta uma barreira de ativação de  $21,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Segundo o diagrama de reação para os ésteres de fosfato (figura 3) esta segue um mecanismo concertado, no qual observa-se que a formação da ligação P—N (metilamina) do nucleófilo ocorre concomitante com a quebra da ligação entre P—O do grupo abandonador 2,4-dinitrofenolato, como mostrado no gráfico 6 e na figura 13. A distância de  $4,39 \text{ \AA}$  entre o fósforo e o 2,4 dinitrofenil dietil fosfato, caracteriza a quebra da ligação entre o fósforo e o oxigênio deste grupo. Pois não há sobreposição dos orbitais do fósforo e do oxigênio nesta distância, a ligação sigma entre estes grupos possui normalmente a distância de  $1,6 \text{ \AA}$ .

**Figura 13** — Pontos estacionários obtidos a partir de cálculos de IRC, no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de uma molécula de água, para a reação de aminólise do 2,4-DNFDEF.



A diferença da energia de ativação para a reação considerando uma molécula de água e utilizando somente o PCM, deve-se a redução da tensão angular dos orbitais envolvidos na transferência de próton. Nesta configuração do sistema, o nitrogênio transfere diretamente um de seus prótons para o oxigênio que está ligado ao átomo de fósforo através de uma ligação de ordem 2 (oxigênio (1)). O ângulo entre o fósforo, nitrogênio e o próton ( $\angle \text{P—N—H}$ ) a ser transferido no referido  $\text{TS}_1$  é de  $70,08^\circ$ . Muito diferente do ângulo entre os orbitais do  $\text{sp}^3$  do nitrogênio que são aproximadamente  $107,8^\circ$  na amônia. Enquanto que no sistema com o auxílio da molécula de água na transferência de próton o ângulo entre fósforo nitrogênio e próton é de  $104,1^\circ$ . As energias relativas dos estados caracterizados ao longo da coordenada de reação são mostradas e apresentadas na tabela 3.

**Tabela 3** — Energia relativa,  $\Delta E$ , e energia livre de Gibbs,  $\Delta G$ , calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de uma molécula de água.

	Reagentes	$\text{TS}_2$	Produtos
$\Delta E$	0,0	21,1	-1,9
$\Delta G$	0,0	17,2	-6,8

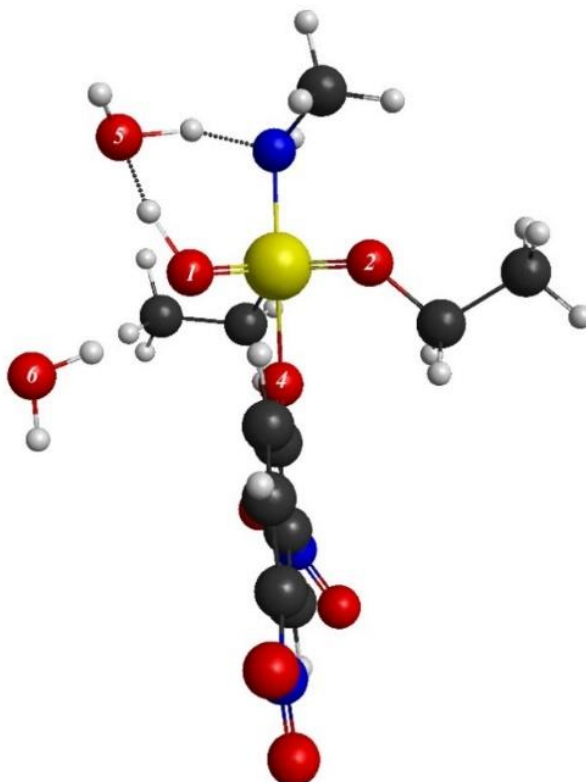
\* Valores em  $\text{kcalmol}^{-1}$ . Os dados de energia livre de Gibbs apresentadas na tabela foram calculados empregando a equação 3.

Comparando os valores obtidos anteriormente para fase gás e para a reação utilizando somente o método PCM para incluir o efeito do solvente, observa-se uma redução na energia de ativação. Entretanto, a energia de estabilização do produto é menor. Este fato é devido ao oxigênio (1) permanecer protonado depois da liberação do grupo abandonador nesta configuração do sistema. O que não ocorreria no ambiente aquoso devido as trocas de prótons envolvendo a água.

#### 4.4. Reação Estudada Com a Inclusão do PCM e de Duas Moléculas de Água

Com a o emprego do PCM e inclusão de duas moléculas de água, tratadas no mesmo nível de cálculo do sistema, foi caracterizado um estado de transição semelhante ao sistema considerando apenas uma molécula de água. Este apresenta um anel de seis (6) membros, responsável pelas transferências de prótons. A segunda molécula de água foi posicionada próximo ao grupo abandonador. Este TS<sub>4</sub> é caracterizado por uma frequência imaginária de 1193,59 cm<sup>-1</sup>, que está associada a uma dupla transferência de próton.

**Figura 14** — Estrutura caracterizada como primeiro de estado de transição com a inclusão de duas moléculas de água e o solvente pelo modelo contínuo de polarização (PCM) à nível de cálculo B3LYP 6-31++G(d,p).

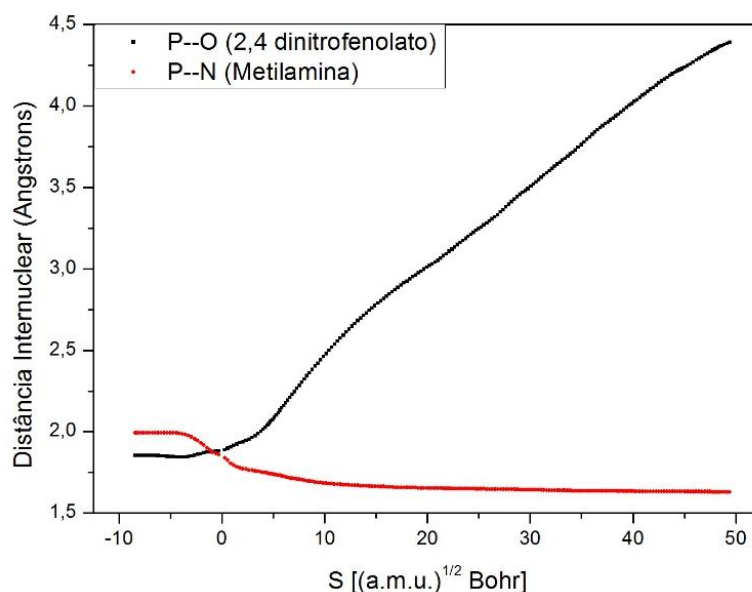


Uma delas é a transferência de um próton ligado ao nitrogênio da metilamina para uma molécula de água, e de um próton desta para o oxigênio (1) do triéster de fosfato. A estrutura deste estado de transição é apresentada na figura 14 (Anexo 1).

Em adição a numeração estabelecida anteriormente nesta figura os átomos de oxigênio (5) e (6) são das moléculas de águas incluídas na configuração do sistema.

Após a caracterização do primeiro estado de transição foi realizado cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC). Estes cálculos levaram a uma configuração do sistema para os reagentes, no qual o nitrogênio do nucleófilo está a uma distância de 1,99 Å do fósforo, centro eletrofílico, como pode ser observado no gráfico 7.

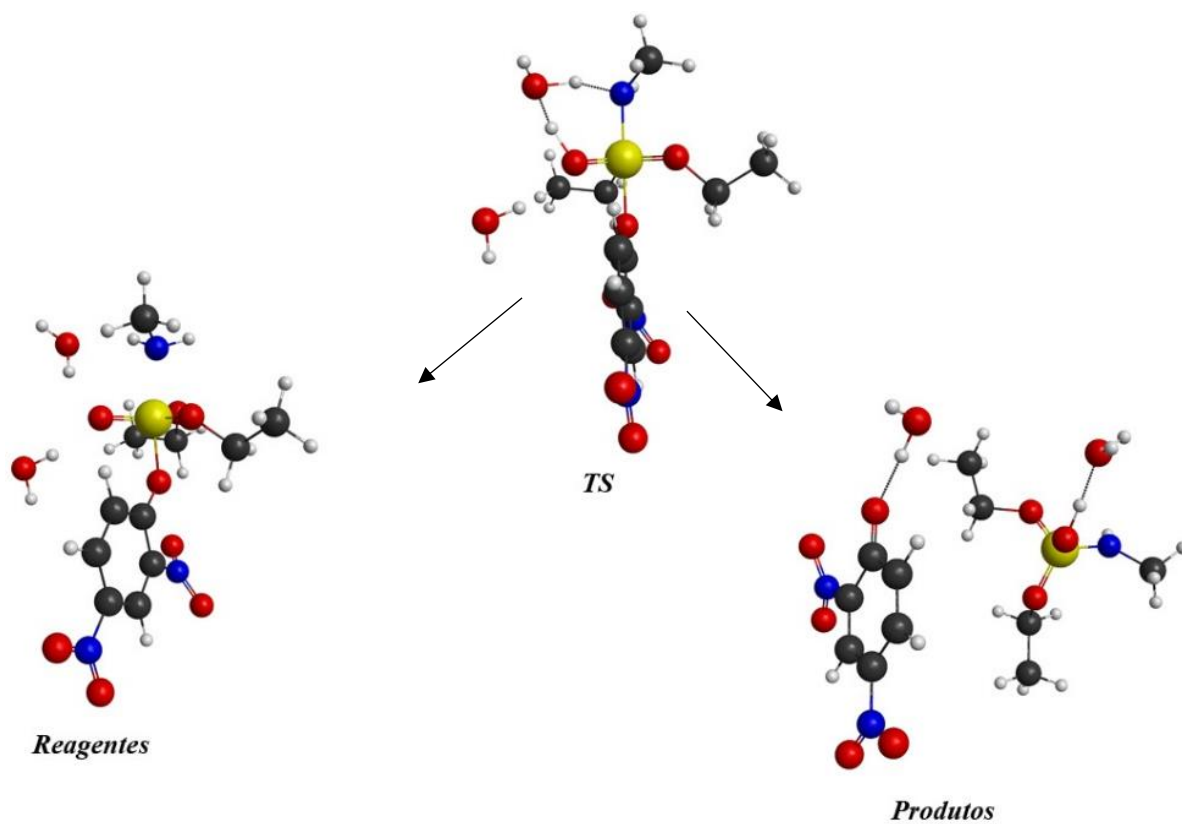
**Gráfico 7** — Variação da distância internuclear P—N (curva em preto) e P—O (2,4-dinitrofenolato) (curva em vermelho) ao longo da coordenada de reação da aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de duas moléculas de água.



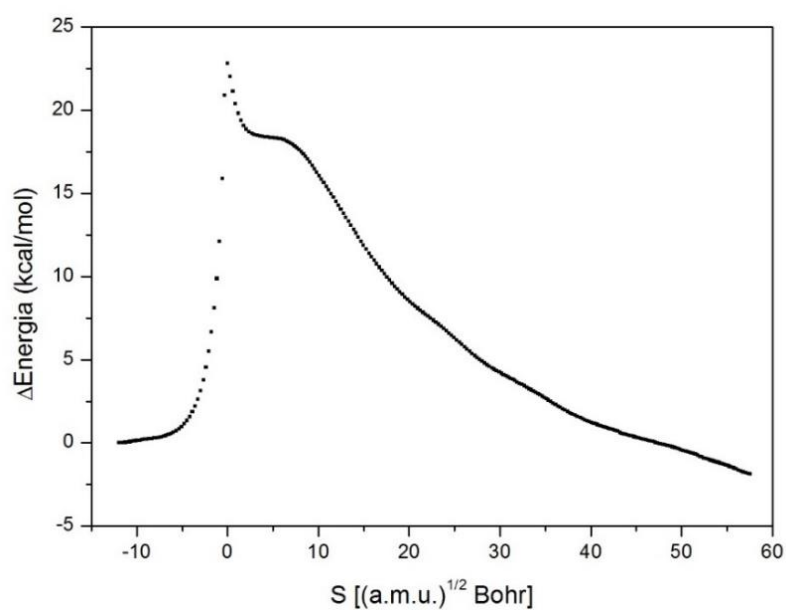
Durante a coordenada de reação a distância da ligação P—N (metilamina) diminui progressivamente até o produto da reação, concomitante com o aumento do comprimento de ligação entre P—O do grupo 2,4-dinitrofenolato. A variação destes parâmetros durante a coordenada de reação apresentara-se semelhantes para o sistema com a inclusão de uma molécula de água e pode ser observada no gráfico 7. As estruturas dos pontos estacionários obtidos ao longo da coordenada intrínseca de reação são apresentadas na figura 15. No gráfico 8 é apresentado a variação de energia relativa obtido ao longo da coordenada intrínseca de reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de duas moléculas de água.



**Figura 15** — Pontos estacionários obtidos a partir de cálculos de IRC, no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de duas moléculas de água, para a reação de aminólise do 2,4-DNFDEF.



**Gráfico 8** — Variação da energia relativa calculada no nível B3LYP/6-31++G(d,p)/PCM e com a inclusão de duas moléculas de água, obtida ao longo da coordenada de reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina.



A formação de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio transferido e o oxigênio (5) da molécula de água, assim como discutido anteriormente, faz com que o oxigênio (1) possa doar uma densidade eletrônica maior para o fósforo. Isto favorece a formação dos produtos, sem a necessidade de passar por um intermediário pentacoordenado de fósforo como mostrado na figura 15. As energias relativas dos estados caracterizados são mostradas na tabela 4.

**Tabela 4** — Energia relativa,  $\Delta E$ , e energia livre de Gibbs,  $\Delta G$ , calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31++G (d,p)/PCM e com a inclusão de duas moléculas de água.\*

	Reagentes	TS <sub>4</sub>	Produtos
$\Delta E$	0,0	22,8	-4,5
$\Delta G$	0,0	17,6	-8,6

\* Valores em kcalmol<sup>-1</sup>. Os dados de energia livre de Gibbs apresentadas na tabela foram calculados empregando a equação 3.

Comparando os valores obtidos anteriormente, a reação tem uma redução na energia de ativação se comparado com a reação em fase gás e com a aplicação do modelo PCM para incluir o efeito do solvente. Entretanto, a energia de estabilização do produto é menor assim como com o observado para a reação com a inclusão de uma molécula de água. Este fato é devido ao oxigênio (1) permanecer protonado depois da liberação do grupo abandonador nesta configuração do sistema, o que não ocorreria no ambiente aquoso devido as trocas de prótons envolvendo a água.

#### 4.5. Cinética da Reação

Os cálculos de frequência realizados a 1 atm, e 298,15K tem como resultados todos os dados termodinâmicos como, a energia vibracional do ponto zero, entalpia, entropia, energia livre, entre outros. Com estas informações pode-se estimar a constante cinética para a reação de aminólise do 2,4-dinitrofenil dietil fosfato através da equação Eyring [21]:

$$k_i = Ae^{\frac{\Delta G}{RT}} \frac{k_b T}{h}$$

onde:

**A** é o coeficiente de transmissão que expressa a taxa com que o sistema atravessa a barreira de ativação para o sistema reagir, em outras palavras, é a probabilidade de duas moléculas no estado de transição seguirem o caminho para os produtos;

**ΔG** é a variação da energia livre de Gibbs entre o estado de transição e os reagentes;

**K<sub>b</sub>** é a constante de Boltzmann;

**h** é a constante de Plank;

**R** é a constante universal dos gases;

**T** é a temperatura em Kelvin.

Para a maioria das reações simples o valor de A é igual a unidade. Baseado nesta informação, para a reação em estudo, foi considerado o valor de A igual a 1 (um). Substituindo os valores das variações das energias livre de Gibbs, referentes a cada metodologia utilizada, na equação acima obteve-se as seguintes constantes cinéticas:

**Tabela 5** — Constante  $k_i$  para cada metodologia utilizada no estudo da reação de aminólise de um triéster de fosfato e a respectiva energia de Gibbs relativa para o estado de transição caracterizado.

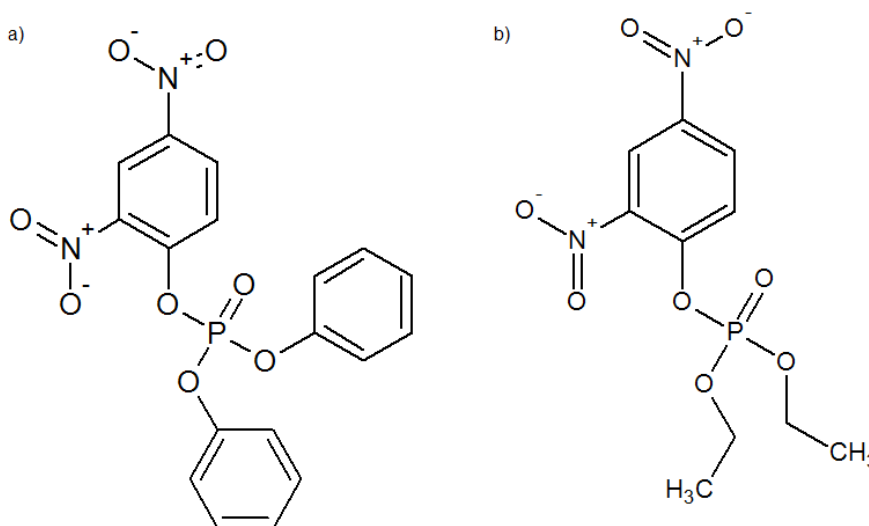
Metodologia	Constante $k_i$	ΔG (kcal/mol)
Gás	0,00011	22,9
PCM	$2,17 \times 10^{-06}$	25,2
PCM + uma molécula de H <sub>2</sub> O	1,48	21,1
PCM + duas Moléculas de H <sub>2</sub> O	0,81	22,8

Como pode ser observado, pequenas variações na energia livre de Gibbs de ativação, acarreta em grandes variações no valor de  $k_i$  para a reação. Isso é devido ao fator exponencial na equação utilizada.

Hwan Um e colaboradores [22] investigaram a reação de aminólise de triésteres de fosfato com diferentes aminas utilizando meio aquoso com 20% de DMSO, a 25°C. Os autores observaram que a reação entre o 2,4-dinitrofenil difenil fosfato e a etilamina prossegue via mecanismo concertado apresentando constante de reação de segunda ordem com um valor de  $9,05 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

Kirby correlacionou a capacidade de doação eletrônica dos grupos espectadores com a influência destes nas reações de hidrólise de triésteres de fosfato [4]. Uma análise dos substratos, mostrado na figura 16, permite concluir que o 2,4-dinitrofenil difenil fosfato é mais reativo que o 2,4- dinitrofenil dietil fosfato, foco deste estudo.

**Figura 16** — a) Estrutura do 2,4-dinitrofenil difenil fosfato; b) estrutura do 2,4-dinitrofenil dietil fosfato.



Isso deve-se a capacidade que grupos espectadores tem de doar de densidade eletrônica para átomo de fosforo. Esta capacidade está diretamente relacionada com a estrutura eletrônica dos grupos espectadores e pode ser relacionada com a basicidade dos mesmos. Os dois grupos etóxidos,  $pK_a= 15,9$ , são mais básicos que os fenóxidos,  $pK_a=10$ , e por isso o átomo de fósforo no 2,4-dinitrofenil difenil fosfato é mais reativo e possui uma constante de reação de módulo maior. Comparando os valores das constantes, o valor de  $1,48 M^{-1}s^{-1}$  é coerente para a reação entre o 2,4-DNFDEF e a metilamina em meio aquoso.

## 5. Considerações Finais

A reação de aminólise do 2,4-DNFDEF promovida pela metilamina, em fase gás, processa-se via mecanismo associativo, e apresenta uma barreira energética para a primeira etapa da reação de 25,2 kcalmol<sup>-1</sup>. A primeira etapa da reação forma um intermediário de fósforo pentacoordenado. O estado de transição que conecta as estruturas dos reagentes e intermediário apresenta uma frequência imaginária de 1420,70 cm<sup>-1</sup>. Já para a segunda etapa o estado de transição da reação não foi caracterizado. Todas as tentativas resultaram ou na estrutura dos produtos ou na estrutura do intermediário da reação. Isto pode estar associado com a pequena diferença de energia entre o TS para esta etapa e o intermediário formado. O produto para a esta reação foi caracterizado e apresenta uma energia de estabilização de aproximadamente -23 kcalmol<sup>-1</sup>.

Em fase gasosa e utilizando o PCM como forma de inclusão dos efeitos do solvente nas estruturas dos pontos estacionários, o mecanismo de reação é o associativo e apresenta energia livre de Gibbs de ativação de 22,9 e 25,2 kcalmol<sup>-1</sup>, respectivamente. Para a reação com a inclusão de uma e duas moléculas de água, a reação processa-se via mecanismo concertado, sem a formação do intermediário e com energia livre de Gibbs de ativação de 17,2 e 17,6 kcalmol<sup>-1</sup>, respectivamente.

As moléculas de água facilitam a troca de prótons entre a metilamina e o triéster de fosfato durante a reação pela formação de um anel de seis membros no estado de transição. Este, apresenta menor tensão angular que o estado de transição caracterizado sem o auxílio da molécula de água a nível *ab initio*. Nesta configuração do sistema, o nitrogênio transfere diretamente um de seus prótons para o oxigênio duplamente ligado ao átomo de fósforo (oxigênio (1)). O ângulo entre o fósforo, nitrogênio e o próton a ser transferido no referido TS é de 70,08°. Muito diferente do ângulo entre os orbitais do sp<sup>3</sup> do nitrogênio que são aproximadamente 107,8° na amônia. Enquanto que no sistema com o auxílio da molécula de água na transferência de próton o ângulo entre fósforo e nitrogênio e próton é de 104,13°.

A adição de uma segunda molécula de água do modo como foi realizado não modificou o mecanismo da reação e não desempenha um papel crucial como a primeira. Portanto, para a descrição desta reação em meio aquoso é razoável a utilização do PCM e a inclusão de uma molécula de água.

O solvente deve ser cuidadosamente escolhido quando se deseja realizar uma reação. Neste trabalho foi mostrada a importância não somente da inclusão do mesmo nos estudos

teóricos das reações de triéster de fosfato, mas também a consideração da sua participação no mecanismo de reação. Um solvente é um importante fator no caminho de reação e por isso interfere em sua velocidade.

## 6. Referências Bibliográficas

- [1] DOMINGOS, J. B.; LONGHINOTTI, E.; MACHADO, V. G.; NOME, F. A Química Dos Ésteres De Fosfato. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 745-753, 2003.
- [2] GIUSTI, L. A.; MACHADO, V. G.; Dos Compostos Ricos Em Energia Aos Gases De Guerra: Uma Revisão Sobre A Química Dos Compostos Fosfatados. **Orbital**, v. 1, n. 1, p. 101-137, 2009.
- [3] TONDO, D. W. **Catálise Ácida Geral Intramolecular: Reações De Substituição Nucleofílicas Entre Hidroxilaminas E 8-(Dimetilamino)-1-Naftil-Dietilfosfato**. 2006. 47 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
- [4] MORA, J. R.; KIRBY, A. J.; NOME, F. Theoretical Study Of The Importance Of The Spectator Groups On The Hydrolysis Of Phosphate Triesters. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 77, p. 7061-7070, 2012.
- [5] WANDERLING, E. H.; *et al.* Avanços Recentes Na Decomposição De Triésteres De Fosfato Neurotóxicos. **Revista Virtual de Química**. v. 6, n. 3, p. 632-652, 2014.
- [6] MEDEIROS, M. **Estudo Mecanístico Da Reação Entre Hidroxilamina E Um Triéster De Fosfato: Caracterização De Produtos E Intermediários**. 2009. 75 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.
- [7] KAMERLIN, S. C. L. Theoretical Comparison Of *P*-Nitrophenyl Phosphate And Sulfate Hydrolysis In Aqueous Solution: Implications For Enzyme-Catalyzed Sulfuryl Transfer. **The Journal of Chemistry**, v. 76, p. 9228-9238, 2011.
- [8] REICHARDT, C.; **Solvents And Solvent Effects In Organic Chemistry**, 3. Ed. Weinheim, Germany, Wiley-VHC, 1988.
- [9] COUTINHO, K.; Método De Monte Carlo Aplicado À Simulação De Líquidos, VII Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica, 2000, Goiânia, **Livro de Resumos**, Mogi das Cruzes, Universidade de Mogi das Cruzes, 2000.
- [10] PLIEGO, Jr. J. R.; RIVEROS J. M. The Gas-Phase Reaction Between Hydroxide Ion and Methyl Formate: A Theoretical Analysis of the Energy Surface and Product Distribution. **European Journal of Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 169-175, 2001.

- [11] KOLLMAN, A. P.; HAYES, D. M.; KEYNON, G. L. Theoretical Calculations of the Hydrolysis Energies of Some "High-Energy" Molecules. 2. A Survey of Some Biologically Important Hydrolytic Reactions. **American Chemical Society**, v. 100, n. 14, p. 4331-4340, 1978.
- [12] MIERTUS, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum a direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chemical Physics**, v. 55, n. 1, p. 117-129, 1981.
- [13] ADAMOVIĆ, I.; FREITAG, M. A.; Gordon, M.S. Density functional theory based effective fragment potential method, **Journal of Chemical Physics**, n. 118, p. 6725-6732, 2003.
- [14] GORDON, M.S.; *et al*, The effective fragment potential method: a QM-based MM approach to modeling environmental effects in chemistry, **Journal of Chemical Physics**, v. 105, n. 2, p. 293–307, 2001.
- [15] DAY, P.N.; JENSEN, J.H.; GORDON, M.S.; WEBB, S.P.; STEVENS, W.J.; KRAUSS, M.; GARMER, D.; BASCH, H. COHEN, D. An effective fragment method for modeling solvent effects in quantum mechanical calculations, **Journal of Chemical Physics**, v. 105, p. 1968-1985, 1996.
- [16] PLIEGO, Jr.; JOSEFREDO, R.; Modelos Contínuos Do Solvente: Fundamentos. **Química Nova**. v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006.
- [17] MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **Journal of Chemical Physics B**, v.113, n. 18, 6378-6393, 2009.
- [18] General Atomic and Molecular Electronic Structure System" M.W.Schmidt, K.K.Baldrige, J.A.Boatz, S.T.Elbert, M.S.Gordon, J.H.Jensen, S.Koseki, N.Matsunaga, K.A.Nguyen, S.Su, T.L.Windus, M.Dupuis, J.A.Montgomery, **Journal of Computational Chemistry**, 14, 1347-1363(1993).
- [19] Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later" M.S.Gordon, M.W.Schmidt pp. 1167-1189, in "Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years C.E.Dykstra, G.Frenking, K.S.Kim, G.E.Scuseria (editors), Elsevier, Amsterdam, 2005.



[20] KIRBY, A. J.; JENCKS, W. P. The Reactivity of Nucleophilic Reagents toward the *p*-Nitrophenyl Phosphate Dianion, **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 14, p. 3209-3216, 1965.

[21] EYRING, H. The Activated Complex And The Absolute Rate Of Chemical Reactions, **Chemical Reviews**, v. 17, n.1, p. 65-77, Maio. 1935.

[22] IK-HWAN UM, JEONG-YOON HAN, YOUNG-HEE SHIN. Aminolysis of X-Substituted Phenyl Diphenylphosphinates: Effect of Amine Nature on Reactivity and Transition-State Structure. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, 3073-3078, 2009.

## 7. ANEXO 1 – Coordenadas Atômicas Para os Estados de Transição Caracterizados

TS<sub>1</sub> – Estado de Transição para a reação em fase gás.

C	6,0	2,29322	0,80625	2,14000
C	6,0	1,09719	0,21079	2,52191
C	6,0	0,25050	-0,26883	1,53016
C	6,0	0,53984	-0,13425	0,14373
C	6,0	1,76035	0,49460	-0,19295
C	6,0	2,62779	0,94898	0,79009
O	8,0	-0,36554	-0,57823	-0,73032
N	7,0	3,20997	1,29671	3,17159
O	8,0	4,25015	1,84538	2,79848
O	8,0	2,89030	1,13464	4,35185
P	15,0	-0,63381	-0,31361	-2,46648
O	8,0	0,90261	-0,18966	-2,83988
O	8,0	-1,58539	0,96956	-2,22240
O	8,0	-1,40838	-1,72448	-2,59016
H	1,0	2,00965	0,59608	-1,23957
H	1,0	0,83170	0,11600	3,56730
H	1,0	3,56693	1,41862	0,52277
N	7,0	-0,98564	-0,91737	1,98785
O	8,0	-1,60166	-0,37028	2,90544
O	8,0	-1,31878	-1,97561	1,45469
C	6,0	-1,28302	-2,88944	-1,71513
C	6,0	-2,04097	-4,02394	-2,37843
H	1,0	-1,68927	-2,63873	-0,73676
H	1,0	-0,22116	-3,12661	-1,60078
H	1,0	-1,99065	-4,91256	-1,73968
H	1,0	-3,09454	-3,76139	-2,51697
H	1,0	-1,61244	-4,27635	-3,35384
N	7,0	-0,79589	-0,08566	-4,33830
H	1,0	0,48270	-0,08798	-3,97429
H	1,0	-2,50418	1,12187	-4,78009
C	6,0	-1,42734	1,08071	-4,97557
H	1,0	-0,97521	1,99780	-4,59320
H	1,0	-1,25975	1,03451	-6,05666
H	1,0	-1,13765	-0,95127	-4,75107
C	6,0	-2,06176	1,52330	-0,96454
H	1,0	-2,51914	0,72654	-0,37377
H	1,0	-1,21232	1,93365	-0,41085
C	6,0	-3,06556	2,61085	-1,30115
H	1,0	-3,43932	3,05662	-0,37290
H	1,0	-2,60387	3,40074	-1,90124
H	1,0	-3,91648	2,20182	-1,85397

TS<sub>2</sub> – Estado de Transição para a reação com a inclusão do solvente pelo PCM

C	6,0	2,17900	1,08781	2,13577
C	6,0	1,55407	-0,11267	2,45424
C	6,0	0,73931	-0,70927	1,50081
C	6,0	0,48312	-0,11878	0,23039
C	6,0	1,12681	1,11614	-0,03145
C	6,0	1,96728	1,70686	0,89506
O	8,0	-0,38105	-0,69487	-0,59141
N	7,0	3,07264	1,69722	3,10395
O	8,0	3,64543	2,74927	2,79173
O	8,0	3,22487	1,13954	4,19856
P	15,0	-0,51407	-0,41941	-2,37835
O	8,0	1,06918	-0,50627	-2,53858
O	8,0	-1,27359	0,99704	-2,22605
O	8,0	-1,49453	-1,68612	-2,52235
H	1,0	0,95721	1,60135	-0,98287
H	1,0	1,71859	-0,59180	3,41054
H	1,0	2,45484	2,64773	0,67099
N	7,0	0,16025	-2,00281	1,86793
O	8,0	-0,24299	-2,13856	3,02902
O	8,0	0,13642	-2,89864	1,02385
C	6,0	-1,94098	-2,66259	-1,52541
C	6,0	-2,82481	-3,65813	-2,25097
H	1,0	-2,48637	-2,13360	-0,74157
H	1,0	-1,06392	-3,13488	-1,08356
H	1,0	-3,19503	-4,39660	-1,53157
H	1,0	-3,68576	-3,16071	-2,70862
H	1,0	-2,26639	-4,18506	-3,03084
N	7,0	-0,40170	-0,25657	-4,23538
H	1,0	0,83178	-0,36547	-3,70923
H	1,0	-1,96907	1,02951	-4,91913
C	6,0	-0,88158	0,91947	-4,98351
H	1,0	-0,41749	1,82416	-4,58773
H	1,0	-0,59558	0,80753	-6,03343
H	1,0	-0,74005	-1,11373	-4,67035
C	6,0	-2,18843	1,37982	-1,15282
H	1,0	-2,87504	0,55070	-0,96154
H	1,0	-1,61030	1,57861	-0,24774
C	6,0	-2,93299	2,61935	-1,61002
H	1,0	-3,62408	2,93270	-0,81978
H	1,0	-2,23996	3,44289	-1,80746
H	1,0	-3,51183	2,41863	-2,51620

TS<sub>3</sub> – Estado de transição com a inclusão de uma molécula de água e solvente através do PCM

P	15,0	1,19751	0,11471	0,40849
O	8,0	0,45018	-0,12533	1,77965
O	8,0	1,32659	-1,04303	-0,69971
O	8,0	1,79418	1,55079	0,01276
O	8,0	-0,45406	0,65374	-0,32094
H	1,0	0,26537	2,87008	1,93560
H	1,0	-4,79583	0,38299	-1,56374
H	1,0	-3,16387	-2,84610	0,76511
H	1,0	2,70228	-1,44025	-2,98342
H	1,0	-0,99300	-1,70377	0,85201
H	1,0	2,72349	-0,11531	2,38209
H	1,0	3,54133	0,30069	0,69141
O	8,0	2,19675	0,01681	3,46289
H	1,0	1,11683	-0,11937	2,65890
H	1,0	2,36399	-0,74391	4,03739
C	6,0	3,34612	-1,72910	0,99715
H	1,0	4,28540	-1,80596	1,55227
H	1,0	3,50813	-2,02683	-0,03926
H	1,0	2,61870	-2,40753	1,44888
N	7,0	2,85457	-0,33073	1,10208
C	6,0	0,97540	3,45775	1,34641
C	6,0	1,72436	-1,92368	-2,89773
C	6,0	0,77546	-1,09414	-2,05360
C	6,0	-1,81628	-1,23854	0,33016
C	6,0	-1,60801	0,02926	-0,28505
C	6,0	-2,74424	0,58863	-0,95764
C	6,0	-3,96824	-0,06779	-1,03176
C	6,0	-4,11342	-1,29380	-0,39593
C	6,0	-3,03537	-1,88372	0,28402
C	6,0	1,16036	2,87342	-0,04222
H	1,0	0,21843	2,79245	-0,57825
H	1,0	1,87124	3,45959	-0,62871
H	1,0	1,92580	3,51219	1,88631
H	1,0	0,57724	4,47412	1,24943
H	1,0	-0,21314	-1,55598	-1,99864
H	1,0	0,67556	-0,07840	-2,43939
H	1,0	1,85924	-2,92280	-2,47236
H	1,0	1,30360	-2,03256	-3,90325
N	7,0	-5,39500	-1,96784	-0,43643
O	8,0	-5,49979	-3,05936	0,14019
O	8,0	-6,33169	-1,42937	-1,04318
N	7,0	-2,67756	1,88199	-1,63024
O	8,0	-3,35886	2,03204	-2,65350
O	8,0	-1,97843	2,77356	-1,14286

TS<sub>4</sub> – Estado de transição com a inclusão de duas moléculas de água e solvente através do PCM

P	15,0	1,19944	0,12014	0,42770
O	8,0	0,47330	-0,10084	1,82002
O	8,0	1,28407	-1,05683	-0,66348
O	8,0	1,79274	1,55085	0,01085
O	8,0	-0,46615	0,67340	-0,27875
H	1,0	0,26133	2,89140	1,92038
H	1,0	-4,78478	0,37336	-1,59615
H	1,0	-3,16377	-2,85439	0,74263
H	1,0	2,66394	-1,44251	-2,95132
H	1,0	-1,00311	-1,69519	0,86958
H	1,0	2,75217	-0,11712	2,42366
H	1,0	3,53773	0,30563	0,66893
O	8,0	2,23266	0,00668	3,46289
H	1,0	1,18083	-0,10963	2,70961
H	1,0	2,39575	-0,75473	4,03854
O	8,0	-1,73669	0,55241	3,59402
H	1,0	-1,12129	0,39697	2,85538
H	1,0	-2,57757	0,80582	3,19060
C	6,0	3,35293	-1,72467	0,96878
H	1,0	4,30503	-1,80021	1,50200
H	1,0	3,49399	-2,02133	-0,07145
H	1,0	2,63925	-2,40870	1,43404
N	7,0	2,86000	-0,32830	1,09008
C	6,0	0,98162	3,46846	1,33320
C	6,0	1,68804	-1,92998	-2,86540
C	6,0	0,73609	-1,10604	-2,01949
C	6,0	-1,82299	-1,23220	0,33929
C	6,0	-1,61529	0,03973	-0,26760
C	6,0	-2,74604	0,59512	-0,95292
C	6,0	-3,96199	-0,07263	-1,05266
C	6,0	-4,10592	-1,30462	-0,42776
C	6,0	-3,03571	-1,88846	0,26856
C	6,0	1,16782	2,87777	-0,05244
H	1,0	0,22766	2,80078	-0,59222
H	1,0	1,88568	3,45578	-0,63832
H	1,0	1,92946	3,51383	1,87851
H	1,0	0,59551	4,48887	1,23145
H	1,0	-0,25052	-1,57204	-1,96564
H	1,0	0,63214	-0,08986	-2,40292
H	1,0	1,82691	-2,92933	-2,44192
H	1,0	1,26657	-2,03875	-3,87065
N	7,0	-5,38114	-1,99091	-0,49515
O	8,0	-5,48589	-3,08562	0,07463
O	8,0	-6,31050	-1,45779	-1,11681
N	7,0	-2,67902	1,89497	-1,61363
O	8,0	-3,34776	2,04970	-2,64423
O	8,0	-1,99074	2,78541	-1,10927

## Anexo II – Métodos Teóricos

Os métodos teóricos consistem na resolução da equação de Schrödinger, ou funções de onda para o sistema em estudo. Este procedimento permite a obtenção das propriedades observáveis destes. Por exemplo um átomo é descrito através da equação de Schrödinger independente do tempo[1]:

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

A equação de Schrödinger corresponde a um problema de autovalor e autovetor. Neste caso a energia total é o autovalor e a função de onda é o autovetor. De acordo com o postulado fundamental da mecânica quântica a função de onda possui todas as informações necessárias para determinação das propriedades observáveis do sistema[1].

Entretanto obter a função de onda não é uma questão trivial para a maioria dos sistemas em interesse em química, geralmente que envolve um conjunto de átomos. A função de onda depende de todas as coordenadas das partículas constituintes do sistema. Ou seja, quando se trata de moléculas e/ou átomos poli eletrônicos a sua resolução depende de todas as coordenadas eletrônicas e nucleares. Esta dependência está incluída no operador Hamiltoniano, o qual define o valor da energia (E) e a forma da função de onda ( $\Psi$ )[1].

O Hamiltoniano no caso de sistemas moleculares possui contribuições da energia cinética (K) e do potencial (V) de cada partícula. Para todas as partículas o operador energia cinética tem a mesma forma apresentada abaixo[1].

$$\hat{K} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2}$$

Entretanto o operador da energia potencial varia de partícula para partícula dependendo do “campo de forças” que atua sobre ela. Em átomos de muitos elétrons a função

potencial abarca termos devido a atração elétron-núcleo ( $V_{en}$ ), repulsão elétron-elétron ( $V_{ee}$ ). Para moléculas ainda é incluso no operador termos devido a repulsão núcleo-núcleo ( $V_{nn}$ ) [1].

Para a resolução da equação de Schrödinger é importante considerar o sistema de coordenadas utilizadas para descrever o conjunto de partículas em estudo. Vamos considerar o átomo de hidrogênio, ou átomos hidrogenóides. Estes são constituídos de um núcleo com carga  $+Ze$  ( $Z =$  número atômico) e um elétron de carga  $-e$ . Considerando o núcleo fixo no centro de massa do sistema o movimento dos elétrons pode ser descrito considerando-o como uma partícula de massa reduzida ( $\mu$ ) igual à:

$$\mu = \left( \frac{M}{m + M} \right) m$$

Onde  $m$  é a massa do elétron, e  $M$  é a massa do núcleo.

Em coordenadas cartesianas a função de potencial de atração elétron-núcleo pode ser escrita como uma função das suas coordenadas cartesianas:

$$\hat{V} = \hat{V}(x, y, z) = -\frac{Ze^2}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}$$

Onde  $x$ ,  $y$  e  $z$  são as coordenadas cartesianas do elétron. A resolução da equação de Schrödinger pode ser simplificada pela utilização de coordenadas polares esféricas. Desta maneira a função potencial seria função apenas de  $r$ , e conseqüentemente as variáveis  $r$ ,  $\theta$  e  $\varphi$  podem ser separadas:

$$\Psi(r, \theta, \varphi) = R(r)\Theta(\theta)\Phi(\varphi)$$

As soluções da equação geral da equação de Schrödinger devem apresentar certas propriedades, tais como serem contínuas, finitas e unívocas em qualquer ponto do espaço. A

restrição as possíveis soluções determinam as funções de onda que um sistema pode apresentar[1].

Para a maioria dos átomos, constituídos por um núcleo com carga  $+Ze$  ( $Z$  = número atômico) e por  $Z$  elétrons de carga  $-e$ , assim como no átomo hidrogenóide os movimentos dos elétrons são determinados pelo potencial de atração elétron-núcleo. Entretanto há uma segunda força atuando sobre estes elétrons, que é a repulsão intereletrônica devido a presença dos outros  $Z-1$  elétrons [1].

Surge desta forma uma dificuldade na resolução da equação de Schrödinger, em relação aos átomos hidrogenóides: as coordenadas espaciais ( $x, y$  e  $z$  ou  $r, \theta$  e  $\varphi$ ) não podem ser separadas. Ou seja, as funções de onda para átomos multieletrônicos, em princípio, não podem ser descritas como o produto de funções independentes [1].

Uma forma de contornar este problema foi proposta por Hartree em 1928 e consiste em descrever o potencial de repulsão entre um elétron e os demais de forma aproximada na qual o mesmo interage com a densidade de elétrons dos outros  $Z-1$  elétrons do átomo. Fazendo uso deste argumento a função potencial de repulsão eletrônica é dependente apenas das coordenadas de um elétron, possibilitando novamente a separação das variáveis na equação de Schrödinger. Pode-se considerar que o problema de muitos elétrons é resumido a muitos problemas de um elétron [1][2].

Para um átomo multieletrônico o método de Hartree tem início com a proposta de uma função de onda. Esta escolha pode ser realizada desprezando as repulsões intereletrônicas e resolvendo as  $Z$  equações de Schrödinger para cada elétron separadamente. A função de onda total pode ser descrita como [1]:

$$\Psi^0 = s_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \dots s_z$$

Onde  $s$  é a solução para a função de onda para cada elétron e o superescrito “0” indica que é a primeira aproximação da função de onda.

Em uma segunda etapa é construído o potencial de repulsão intereletrônico como foi descrito anteriormente. Tomando o elétron 1 como referência, o potencial de repulsão entre ele e o próximo elétron pode ser descrito como[1]:

$$V_{12} = \frac{Q_1 Q_2}{4\pi\epsilon_0 r_{12}} = e^2 \int_{\tau} \frac{|s_2|^2}{r_{12}} d\tau$$

Onde  $e \int_{\tau} \frac{|s_2|^2}{r_{12}} d\tau$  é a densidade eletrônica devido ao elétron 2 a uma distância  $r_{12}$  do elétron 1. De forma análoga pode-se construir os potenciais  $V_{13}$ ,  $V_{14}$ , ...,  $V_{1z}$  utilizando as funções  $s_3$ ,  $s_4$ , ...,  $s_z$ , respectivamente. Pode-se então apresentar o potencial total de repulsão entre os elétrons por:

$$V_1 = V_{12} + V_{13} + \dots + V_{1z} = \sum_{j=2}^z e^2 \int_{\tau} \frac{|s_j|^2}{r_{1j}} d\tau$$

Incluindo a atração do núcleo pelo elétron:

$$V_1 = \sum_{j=2}^z e^2 \int_{\tau} \frac{|s_j|^2}{r_{1j}} d\tau - \frac{Ze^2}{r_1}$$

Utilizando o potencial para o elétron 1 a equação de Schrödinger para o elétron 1 pode ser reescrita como:

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_1^2 + V_1 \right] t_1 = \epsilon_1 t_1$$

Onde  $t_1$  é a nova função de onda que contempla a repulsão intereletrônica. Considerando que a função de onda  $t_1$  descreve melhor o comportamento do elétron 1, uma nova função para o sistema pode ser escrita:

$$\Psi^1 = t_1 \cdot s_2 \cdot s_3 \dots s_z$$

Agora as funções de onda  $t_1, s_2, s_3, \dots, s_z$ , são utilizadas para a construção do potencial para o elétron 2. Uma nova função para o elétron 2 é definida e uma nova função para o sistema também. Utilizando a nova função de onda constitui-se o potencial de repulsão para o elétron 3 e assim por diante, até que:

$$\Psi^{Z-1} = t_1 \cdot t_2 \cdot t_3 \dots t_z$$

A função de onda  $\Psi^{Z-1}$  é utilizada para reiniciar o processo, considerando novamente o elétron 1. Toda esta sequência de passos é repetida até que a função de onda obtida em um passo  $n$  seja igual a aquela obtida em um passo anterior ( $n - 1$ ). Neste ponto é dito que a função de onda é auto consistente [1].

É importante observar que nesta aproximação considera a interação de um elétron com os outros  $Z - 1$  é realizada de forma independente, ou seja, os movimentos dos elétrons não são correlacionados. No final do processo a energia total do átomo é descrita como:

$$E = \sum_i \varepsilon_i - \sum_i \sum_{j>i} J_{ij}$$

Já considerando a subtração dos potenciais duplicados do termo de repulsão eletrônica entre o elétron  $i$  e o elétron  $j$ . Onde,  $J_{ij}$  descreve a repulsão do elétron  $i$  como o  $j$  [1].

Mais um aspecto deve ser levado em consideração no método de Hartree: a relação de todos os elétrons serem iguais não é obedecida. Os elétrons, portanto, não podem ser rotulados de 1, 2, 3, ...,  $j$ . Para contornar este problema o método de Hartree foi aprimorado por Fock e Slater em 1930. Para garantir que os elétrons sejam todos indistinguíveis qualquer propriedade do átomo não deve depender de qual elétron está em qual estado. Para isso o



método de Hartree foi modificado no sentido de descrever as funções de onda de cada elétron como um produto orbital-spin, e a função total como um produto antissimétrico [1][2]

A necessidade da função de onda ser antissimétrica, conduz ao aparecimento de uma nova quantidade de energia, que deve ser considerada na energia total. Esta energia é denominada força de troca. Este efeito é puramente quântico e não possui análogo clássico, mas pode ser interpretado como se o movimento do elétron dependesse da orientação relativa de seu spin [1].

A energia total no método Hartree-Fock pode ser descrita como:

$$E_{HF} = 2 \sum_{i=1}^{Z/2} \varepsilon_i + \sum_{i=1}^{Z/2} \sum_{j>i}^{Z/2} (2J_{ij} - K_{ij})$$

Nesta equação o somatório é sobre todos os  $Z/2$  orbitais preenchidos. As Quantidades  $J_{ik}$  e  $K_{ij}$  representam as integrais de Coulomb e a de troca, respectivamente.

Quando passamos de átomos multieletrônicos para moléculas, na resolução do Hamiltoniano para este tipo de sistemas devem ser consideradas algumas aproximações. A primeira consiste em separar os movimentos nucleares e eletrônicos, isto é possível partindo do fato que os núcleos concentram a maior parte da massa do átomo, e com isso os elétrons movimentam-se muito mais rapidamente. Esta é conhecida como aproximação Born-Oppenheimer [1][2].

O método de Hartree-Fock também é aplicado para sistemas moleculares. Utilizando a combinação linear de orbitais atômicos para a construção dos orbitais moleculares, facilita a aplicação deste método a moléculas [1][2].

Os métodos *ab initio* consistem essencialmente na utilização dos processos anteriormente apresentados na resolução da equação de Schrödinger, para a obtenção das propriedades observáveis para um sistema. Dentro dos métodos *ab initio* o que define o nível de eficiência é a expressão do orbital molecular na base de funções de orbitais atômicos. Existem basicamente dois tipos de funções utilizados para a expansão dos moleculares. Os orbitais do tipo Slater (STO) e os orbitais do tipo Gaussiana (GTO) O primeiro é mais realístico e permite uma melhor descrição dos orbitais moleculares. Entretanto o custo

computacional para a resolução das integrais de repulsão intereletrônica é significativamente maior quando comparado as funções GTO's [1][2].

As GTO's são polinômios em coordenadas cartesianas seguidas por uma exponencial em  $R^2$ . As GTO's se apresentam sobre a forma:

Nesta equação  $N$  é a constante de normalização  $i, j$  e  $k$  são números inteiros positivos ou zero e o termo  $\xi_{ijk}$  representa o orbital descrito. Como as GTO's são menos realísticas na descrição dos orbitais. Estes são descritos através de combinações lineares de GTO's, denominadas CGTO. O esquema de contração e denominação das funções de base mais usuais possui a forma:

### **M-NPG**

Sendo  $M$ , o número de GTO's primitivas usadas para formar a CGTO que descreve cada orbital atômico da camada interna.  $N$  o número de primitivas usadas na formação da CGTO dos orbitais atômicos de valência.  $P$  o número de GTO's primitivas difusas utilizadas na confecção da CGTO que representa os orbitais atômicos de valência [1][2].

Por último é necessário considerar interdependência dos movimentos eletrônicos negligenciada pelo método de Hartree-Fock. A diferença entre a energia do sistema obtida pela resolução exata da equação não relativística de Schrödinger e aquela obtida pela aproximação de Hartree-Fock, é denominada energia de correlação. Os procedimentos mais usuais para a inclusão da correlação eletrônica são a teoria de Perturbação de Moller-plesset e os métodos de interação de configuração (CI). Dentre os métodos teóricos desenvolvidos há ainda os baseados na Teoria do Funcional de densidade (DFT). Este método é relativamente rápido para tratar-se de sistemas grandes, com precisão similar a outros métodos computacionais de maior demanda computacional. A principal diferença entre o DFT e os outros métodos é que usando a DFT é possível descrever as propriedades do estado fundamental dos sistemas reais em função da sua densidade eletrônica. Esta última depende apenas das coordenadas em  $x, y$  e  $z$  ao contrário da função de onda que depende das coordenadas de todos os elétrons e núcleos do sistema [2].

A origem do DFT tem origem na teoria estatística dos átomos, proposta por Thomas e Fermi. Neste caso, a energia cinética e a energia de Coulomb dos elétrons são expressas através da densidade eletrônica. O método DFT é baseado na função densidade de probabilidade eletrônica. Um funcional de densidade é utilizado para obter a energia para um

sistema eletrônico, sendo que a minimização deste funcional leva ao estado fundamental para o sistema em estudo [2].

Um funcional exato de densidade eletrônica não é conhecido, entretanto existem diferentes funcionais que podem apresentar vantagens e desvantagens para um sistema. Cabendo ao pesquisador definir o que melhor descreve o sistema [2]. Na tabela 1, há alguns funcionais de troca e correlação utilizados e seus respectivos argumentos utilizados [1][2]

**Tabela 6** — Funcionais de troca correlação híbridos e meta-GGA

<b>Funcionais</b>	<b>Descrição</b>
<b>B3LYP</b>	Troca de Becke 88 e correlação de Lee-Yang-Parr e 20% de troca de HF
O3LYP	Funcional híbrido de Handy
X3LYP	Funcional híbrido de Xu e Goddard
<b>B3P86</b>	Três parâmetros - versão híbrida de BP86
B3PW	Três parâmetros - versão híbrida de PW91
PW1PW	Um parâmetro - versão híbrida de PW91
mPW1PW	Um parâmetro - versão híbrida de mPWPW
mPW1LYP	Um parâmetro - versão híbrida de mPWLYP
PBE0	Um parâmetro - versão híbrida de PBE
<b>TPSS</b>	Funcional meta-GGA TPSS
<b>TPSSh</b>	Versão híbrida de TPSS com 10% de troca HF

## Referências

- [1] DOS SANTOS H. F.; ROCHA W. R.; Fundamentos de Modelagem Molecular, 2000, Uberlândia, **Livro de Resumos**, Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia, 2000.
- [2] Ferreira D. E. C. **Estudo Teórico de Modelos Biomiméticos para a Hidrólise de Ésteres Fosfóricos**, 2011, 153 f, Tese (Doutorado em Ciências – Química) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.