



Modelagem atomística de líquidos iônicos de interesse na indústria de alimentos

Guilherme Carneiro Queiroz da Silva

Monografia em engenharia de alimentos

Orientadores:

Prof. Charles Rubber de Almeida Abreu, D.Sc

Prof. Thiago Messias Cardozo, D.Sc

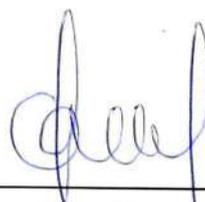
Fevereiro de 2015

Modelagem atomística de líquidos iônicos de interesse na indústria de alimentos

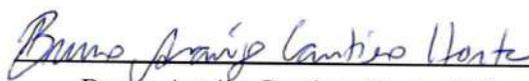
Guilherme Carneiro Queiroz da Silva

Monografia em engenharia de alimentos submetida ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenheiro de Alimentos.

Aprovado por:



Ana Jorgelina Silveira, Eng. Quím.,
(PLAPIQUI/UNS)



Bruno Araújo Cautiero Horta, D.Sc.,
(UFRJ/IQ/DQO)



Márcio José Estillac de Mello Cardoso, D.Sc.,
(UFRJ/IQ/DFQ)

Orientado por:



Charles Rubber de Almeida Abreu, D.Sc



Thiago Messias Cardozo, D.Sc

Rio de Janeiro, Rj - Brasil

Fevereiro de 2015

Ficha Catalográfica

da Silva, Guilherme Carneiro Queiroz.

Modelagem atomística de líquidos iônicos de interesse na indústria de alimentos / Guilherme Carneiro Queiroz da Silva. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2015.

xvii, 79p, il.

(Monografia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2015.

Orientadores: Charles Rubber de Almeida Abreu e Thiago Messias Cardozo.

1. Modelagem molecular 2. Dinâmica molecular 3. Líquidos iônicos 4. Monografia. (Graduação - UFRJ/EQ). 5. Charles Rubber de Almeida Abreu e Thiago Messias Cardozo. I. Título

Dedico a todas as pessoas que me são queridas, obrigado por fazerem parte da minha (muito menos que eu queria) dadaísta e (muito mais do que eu queria) ultrarromântica vida.

Now our lives are changing fast
Hope that something pure can last
We used to wait - Arcade Fire

Agradecimentos

A Deus.

Aos meus pais Rosa Clara e Léo Carlos pelo amor e apoio incondicionais e por todo o sacrifício (às vezes mal reconhecido) que ambos fizeram por mim e que me esforço ao máximo para honrá-lo. Saibam que amo os dois de foma igualmente incondicional.

À minha irmã Érica. por quem meu amor não é menor. Obrigado por ser peça crucial na minha formação com sua pedagogia baseada nos paradigmas do *ethos* japonês.

À minha *cherie* Ana Carolina que esteve e estará incansavelmente ao meu lado suportando minhas inúmeras peculiaridades. Saibas, minha querida, que pouca cor vejo, pouco som ouço, pouco sal sinto, pouca palavra compreendo e pouco chão ficam sob meus pés quando estou longe de ti.

À minha segunda família Sérgio Osvaldo, Valéria, Letícia, Maria Clara e Victor. Obrigado a todos por me mostrarem que não há nenhum porquê de não se olhar a vida com os mais belos olhos. Desculpem-me, mas me faltaram palavras nesse momento para expressar minha admiração e amor por todos vocês.

Aos meus orientadores Charlles e Thiago pela extrema abnegação. Obrigado aos dois por me mostrarem que, mesmo que o número de obrigações pareça incompatível com o tempo, quando se há boa vontade e dedicação tudo e mais um pouco é possível. Saibam que, em minha campanha para me tornar acadêmico, sempre terei os dois como exemplo.

À família ESB, obrigado por tantos anos de amizade. Em especial aos camaradas: Bruno, o Batata; Felipe, o Juma; Victor, o Vitotão; Daniel; Schvartzmann, o Felipe e Franz. Amigos, um dos nossos caiu durante a autoria desse trabalho então dedico aqui uma singela homenagem a Luiz Felipe Jeveaux (*in memoriam*).

Aos amigos do laboratório ATOMS. Em especial Ana (*hermana*), obrigado por me ensinar muito do que sei sobre simulação molecular! Iuri, Pedro, Filipe e Rafael Pereira também aqui os saúdo.

Um agradecimento formal ao laboratório ATOMS e ao Laboratório de Química Teórica e Modelagem Molecular (LQTM).

Aos professores que encontrei no colégio Suíço-Brasileira: Paulo Nobre, Seu Fricks, *Herr Monnerat* Dona Fátima e outros. Aos que encontrei na faculdade, em especial, o Professor Márcio que me levou ao universo da simulação molecular e ao Professor Evaristo pela ajuda com infindáveis burocracias.

Essa monografia foi movida a J.S Bach e Johnny Cash, cortesia da lista de pendentos.

Resumo da Monografia à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenheiro de Alimentos.

MODELAGEM ATOMÍSTICA DE LÍQUIDOS IÔNICOS DE INTERESSE NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS

Guilherme Carneiro Queiroz da Silva

Fevereiro de 2015

Orientadores: Prof. Charles Rubber de Almeida Abreu, D.Sc
Prof. Thiago Messias Cardozo, D.Sc

É notável o crescente interesse em hábitos alimentares mais saudáveis. Essa tendência se traduz em maior demanda de alimentos que possuam alguma propriedade benéfica ao organismo como os chamados alimentos funcionais. Uma classe desses produtos são aqueles ricos em antioxidantes como o resveratrol. A necessidade de se extrair tais compostos de matrizes complexas, leva ao interesse na utilização dos líquidos iônicos para essa tarefa devido às propriedades únicas desses solventes. Simulações atomísticas dessas substâncias são bastante utilizadas devido à sua capacidade de correlacionar propriedades de interesse, como a solubilidade, com aspectos estruturais do sistema. Esse trabalho objetivou dois pontos. Primeiramente, desejou-se dar início a uma análise da possibilidade da maior utilização de cálculos *ab initio* na parametrização dos campos de força utilizados em cálculos de simulação molecular. Utilizando-se o pacote GAMESS, obteve-se as constantes de força de estiramento de ligação e de deformação angular para três espécies químicas: metanol, o cátion etil-metil-imidazólio e o ânion glicinato. Para o metanol, os resultados obtidos não desviaram muito dos valores de referência. Contudo, para as outras duas moléculas, desvios maiores foram observados que podem representar. O segundo objetivo dessa monografia foi o de investigar por simulação molecular a solubilidade do trans-resveratrol em três líquidos iônicos: hexafluorofosfato de butil-metil-imidazólio, metil-sulfato de tributil-metil-fosfônio e glicinato de etil-metil-imidazólio. Para tanto, simulações de dinâmica molecular foram realizadas para calcular a energia livre de solvatação do polifenol nos líquidos iônicos. Os sistemas foram simulados em *ensemble* isotérmico-isobárico a 298K e 1 atm utilizando-se o pacote LAMMPS e a metodologia MBAR acoplada ao potencial Softcore para o cálculo das energias livre. Correlacionou-se esse cálculo com algumas funções de distribuição radial dos sistemas e observou-se que o líquido iônico contendo o ânion glicinato era o que mais estabilizava o soluto no meio.

ÍNDICE

Capítulo I- Introdução	1
I.1 -Alimentos funcionais	1
I.2 -Compostos Bioativos	4
I.3 -Compostos fenólicos	6
I.3.1 -Resveratrol	8
I.4 -Líquidos iônicos	10
I.4.1 - Extração de compostos fenólicos por meio de líquidos iônicos	12
I.5 -Objetivos	13
I.5.1 -Objetivos gerais	13
I.5.2 -Objetivos específicos	14
Capítulo II -Revisão bibliográfica	15
II.1 -Modelagem esimulação molecular	15
II.1.1 -Dinâmica molecular	16
II.2 -Propriedades estruturais	19
II.3 -Energia livre	20
II.3.1 -O método MBAR	21
II.3.2 -O potencial <i>Softcore</i>	23
II.4 -Campos de força	25
II.4.1 - Modelagem matemáticados camposde força	26
II.5 -Cálculos <i>ab initio</i>	31
II.5.1 - O método Hartree-Fock (HF)	31
II.5.2 - O método de Møller-Plesset de segunda ordem (MP2)	34
II.5.3 -Funções de base	35
II.5.4 - Cálculo de constantesde força	36
II.6 -Simulação molecular de líquidos iônicos	37
Capítulo III -Metodologia	41
III.1 -Cálculos quânticos	41
III.2 -Simulação molecular	42
Capítulo IV -Resultados ediscussão	45
IV.1 -Simulação molecular	45
IV.1.1 -Validação da metodologia	45
IV.1.2 -Cálculo da energia livre de solvatação do resveratrol	49
IV.2 -Cálculos quânticos	52
IV.2.1 -Otimização de estruturas	53
IV.2.2 - Cálculo das constantes de força	55
Capítulo V- Conclusão	59

Apêndices	61
APÊNDICE A Parâmetros dos campos de força	62
APÊNDICE B Resultados de otimização e coordenadas utilizadas no cálculo da Hessiana	71
Referências	73

ÍNDICE DE FIGURAS

I.1	Incidência de obesidade no mundo	1
I.2	Taxa anual composta de crescimento do mercado de diferentes segmentos	2
I.3	Histórico e previsões de vendas de varejo de alimentos funcionais no Brasil	3
I.4	Estrutura química de algumas classes de polifenóis	6
I.5	Estrutura química de algumas subclasses de flavonóides	8
I.6	Estrutura química do trans-resveratrol	9
II.7	Abstração de detalhes e integração entre escalas	15
II.8	Exploração do espaço de fases	18
II.9	FDR de argônio líquido a $100K$ e $1,3986 \frac{g}{cm^3}$ de uma simulação por dinâmica molecular	20
II.10	Potencial de Lennard-Jones de <i>Softcore</i> para diferentes valores de λ_{Soft}	25
II.11	Potencial de Coulomb de <i>Softcore</i> para diferentes valores de λ_{Soft}	25
II.12	Diagramas com as interações modeladas por CF's do tipo I	29
II.13	Diagramas com as interações modeladas por CF's do tipo III	30
III.14	Compressão e resfriamento do sistema	43
IV.15	Histogramas de $u_r \lambda_{Soft}=1$ nos estados $\lambda_{Soft} = 1$ e $\lambda_{Soft} = 0,4$	47
IV.16	Histogramas de $u_r \lambda_{Soft}=1$ nos estados $\lambda_{Soft} = 1$ e $\lambda_{Soft} = 0,3$	47
IV.17	Histogramas de $u_r \lambda_{Soft}=0,4$ nos estados $\lambda_{Soft} = 0,4$ e $\lambda_{Soft} = 0,0$	48
IV.18	Diferença de energia livre adimensional entre um estado com um determinado λ_{Soft} e $\lambda_{Soft} = 0,0$ o a para cada sistema	49
IV.19	FDR's para o sistema resveratrol-[<i>BMIM</i>][<i>PF₆</i>]	50
IV.20	FDR's para o sistema resveratrol-[<i>P_{4,4,4,1}</i>][<i>C₁SO₄</i>]	51
IV.21	FDR's para o sistema resveratrol-[<i>EMIM</i>][<i>GLY</i>]	52
A.1	Estrutura do cátion metil-sulfato tributil-metil-fosfônio	67
A.2	Estrutura do ânion metil-sulfato	67
A.3	Estrutura do cátion butil-metil-imidazólio	68
A.4	Estrutura do ânion hexafluorofosfato	68
A.5	Estrutura do cátion etil-metil-imidazólio	68
A.6	Estrutura do ânion glicinato	69
A.7	Estrutura do ânion bis[(tri-fluor-metil)sulfonil]imida	69
A.8	Estrutura dióxido de carbono	69
A.9	Estrutura do trans-resveratrol	70

ÍNDICE DE TABELAS

I.1	Níveis de força da alegação de ação de uma determinada substância bioativa	5
I.2	Subclasses dos polifenóis	7
IV.3	Cálculo de densidades de LI's puros	45
IV.4	Cálculo de K_H de CO_2 em $[EMIM][Ntf2]$ a 300K e 1 atm	46
IV.5	Energia livre de solvatação do resveratrol	49
IV.6	Energias de correlação	54
IV.7	Fatores de escalonamento para constantes de força	55
IV.8	Constantes de força para o metanol	55
IV.9	Constantes de força para o etil-metil-imidazólio	56
IV.11	Constantes de força para o glicinato	58
A.1	Parâmetros de LJ	62
A.2	Parâmetros do potencial de ligação	63
A.3	Parâmetros do potencial de Ângulo	64
A.4	Parâmetros do potencial de torção na modelagem do AMBER	65
A.5	Parâmetros do potencial de torção na modelagem do OPLS	66
B.1	Coordenadas* utilizadas nos cálculos da Hessiana	72

Nomenclatura

Letras Latinas

SÍMBOLO	DESCRIÇÃO	DIMENSÃO
$\{\dots\}$	Média de uma propriedade em um conjunto estatístico	-
$\langle \dots \rangle$	Notação de Dirac para produto escalar no espaço vetorial de Hilbert	-
\mathcal{A}	Propriedade mecânica arbitrária observável	-
A	Propriedade mecânica arbitrária	-
C_{bi}	Matriz dos coeficientes dos orbitais moleculares	-
c_{ai}	Componente da função de base a no vetor do orbital molecular i	-
D_{Morse}	Parâmetro relacionado ao poço energético de Morse	ML^2T^{-2}
E	Energia	ML^2T^{-2}
$E_{Coul-Soft}$	Potencial Softcore de Coulomb	ML^2T^{-2}
E_{corr}	Energia de correlação	ML^2T^{-2}
E_{HF}	Energia obtida com o método HF	ML^2T^{-2}
E_i	Energia do microestado i	ML^2T^{-2}
E_j	Energia do microestado j	ML^2T^{-2}
$E_{lig-Morse}$	Potencial de estiramento de ligação de Morse	ML^2T^{-2}
E_{LJ}	Energia potencial proveniente do termo de Lennard-Jones	ML^2T^{-2}
E_{LJ-la}	Correção de longo alcance para o termo de Lennard-Jones	ML^2T^{-2}
$E_{LJ-Soft}$	Potencial Softcore de Lennard-Jones	ML^2T^{-2}
E_{MP2}	Energia obtida com método MP2	ML^2T^{-2}
$E_n^{(k)}$	Correção de ordem K para a energia do estado quântico n do sistema	ML^2T^{-2}
$E_{tor-OPLS}$	Energia potencial de torção do OPIS	ML^2T^{-2}
E_{U-B}	Termo de Urey-Bradley de acoplamento entre ligações	ML^2T^{-2}
F_{ab}	Matriz de Fock	-
F_i	Força sentida pela partícula i	MLT^{-2}
F_H	Energia livre de Helmholtz	ML^2T^{-2}
f_i	Energia livre adimensional de um estado i	-
G_i	Energia livre de Gibbs de um estado i	ML^2T^{-2}
g_{ij}	Função de distribuição radial de partículas do tipo j tendo como referência a partícula i	-
G_{ab}	Matriz de integrais de dois elétrons	-

H_{ab}^{core}	Matriz de integrais de um elétron	-
\hat{H}	Operador Hamiltoniano do sistema real	-
\hat{H}'	Perturbação do operador Hamiltoniano do sistema de referência	-
\hat{H}_0	Operador Hamiltoniano do sistema de referência	-
i_d	Índice do diedro	-
J	Número de estados utilizados em um cálculo de energia livre	-
k	Coordenada no domínio da transformada de Fourier	-
k_B	Constante de Boltzmann	$L^2MT^{-2}\Theta^{-1}$
K_H	Constante de Henry	$ML^{-1}T^{-2}$
K_{i_d}	Constante de forças da torção do OPLS	ML^2T^{-2}
K_{ij}	Matriz Hessiana da energia da molécula em relação às suas coordenadas internas	-
K_n	Constante de força para termo de diedro ou impróprio	ML^2T^{-2}
K_r	Constante de força de estiramento de ligação	MT^{-2}
K_{U-B}	Constante de força do acoplamento entre ligações de Urey-Bradley	MT^{-2}
K_θ	Constante de força de deformação angular	ML^2T^{-2}
m	Expoente do Potencial Softcore	-
MM	Massa molecular	MN^{-1}
M_i	Número de configurações amostradas para um estado i	-
m_i	Massa da partícula i	M
N	Número de partículas	N
N_a	Número de átomos	N
n	Multiplicidade do potencial de diedro	-
n_j	Número de partículas do tipo j	-
P	Pressão	$ML^{-1}T^{-2}$
P_{ij}	Matriz de densidade	-
\vec{p}	Vetor dos momentos das partículas	-
p_i	Momento linear da partícula i	MLT^{-2}
Q	Função de partição	-
\vec{q}	Vetor das posições das partículas	-
q_i	Carga parcial de um átomo i	IT
R	Constante universal dos gases perfeitos	$ML^2T^{-2}N^{-1}\theta^{-1}$
r	Comprimento instantâneo de uma ligação	L
\vec{r}	Vetor posição da partícula i	-
R_c	Raio de corte	L
r_0	Comprimento de referência de uma ligação	L
$r_{1,3}$	Distância entre o primeiro e terceiro átomos em série	L
$r_{1,30}$	Distância de referência entre o primeiro e terceiro átomos de uma trinca	L

\vec{R}_a	Vetor de coordenadas do núcleo do átomo a	-
\vec{r}_e	Vetor de coordenadas de um elétron	-
r_{e12}^{-1}	Operador de dois elétrons	-
\vec{r}_{ei}	Vetor de coordenadas do elétron i	-
r_{ij}	Distância entre os átomos i e j	L
S	Fator de estrutura	-
S_{ab}	Matriz de <i>overlap</i>	-
T	Temperatura	Θ
t	Tempo	T
t_{obs}	Tempo de observação	T
T_{ab}	Matriz das integrais do operador de energia cinética	-
\mathcal{U}	Energia potencial de um sistema	ML^2T^{-2}
u_i	Energia potencial sentida pela partícula i	ML^2T^{-2}
$u_{r,i}$	Energia potencial reduzida de um estado i	-
V	Volume	L^3
V_{ab}	Matriz das integrais do operador atração nuclear	-
V_{CF}	Energia potencial modelada por um campo de força	ML^2T^{-2}
w_{ij}	Estimador estatístico para o cálculo de energia livre	-
y_i	i -ésima coordenada interna da molécula	-
Z_a	Carga nuclear do átomo a	IT

Letras Gregas

SÍMBOLO	DESCRIÇÃO	DIMENSÃO
α_C	Coeficiente do potencial Softcore de Coulomb	L^2
α_{LJ}	Coeficiente do potencial Softcore de Lennard-Jones	-
α_{Morse}	Rigidez de estiramento de Morse	L^{-1}
$alpha_s$	Função de spin $+\frac{1}{2}$	-
β	Inverso do produto entre temperatura e constante de Boltzmann	ML^2T^{-2}
$beta_s$	Função de spin $-\frac{1}{2}$	-
Γ	Ponto no espaço de fase	-
γ	Ângulo de fase para torção de diedro ou de impróprio	1
ΔG^*	Energia livre de solvatação	ML^2T^{-2}
Δg^*	Energia livre de solvatação adimensional	-
ΔK	Diferença relativa entre constantes de força	-

Δr	Espaçamento entre cascas esféricas	L
ϵ_0	Constante dielétrica do vácuo	I^2ML^{-1}
ϵ_{ij}	Mínimo da energia potencial de Lennard-Jones entre átomos de um par ij	ML^2T^{-2}
ζ	Número de exponenciais para os quais funções gaussianas são são ajustadas na montagem de uma conjunto de base	
θ	Ângulo instantâneo entre três átomos consecutivos	1
θ_0	Ângulo de referência entre três átomos consecutivos	1
λ	Parâmetro de acoplamento	-
λ_{Soft}	Parâmetro de introdução de partícula	-
ξ_i	Energia do orbital molecular i	ML^2T^{-2}
ρ_j	Densidade numérica da partícula do tipo j	NL^{-3}
ρ	Densidade numérica de partículas do sistema	NL^{-3}
σ_{ij}	Distância do primeiro zero do potencial Lennard-Jones entre átomos de um par ij	L
ϕ_n	Ângulo de diedro ou impróprio	1
ϕ_i	I-ésima função de base	-
χ_i	I-ésimo spin-orbital	-
Ψ	Função de onda do sistema poli-eletrônico	-
ψ_i	I-ésimo orbital molecular	-
$\Psi_n^{(k)}$	Correção de ordem K para a função de onda do estado quântico n do sistema	-
ω	Coordenada de spin	-

Siglas

AIL	Líquidos iônicos constituídos de ânions de aminoácidos
AM1-BCC	<i>Austin Model 1 - Bond Charge Correction</i>
AMBER	<i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AMOEBASAR	<i>Atomic Multipole Optimized Energetics for Biomolecular Applications structure-activity relationship</i>
AUG	Augmented
BAR	<i>Bennet's Acceptance Ratio</i>
BMIM	Butil-metil-imidazólio
CB	Compostos bioativos
CC	<i>Correlation Consistent</i>
CF	Campo de força
CHARMM	<i>Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics</i>
CHELPG	<i>CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method</i>
CI	Interação de configuração
CLAE	Cromatografia líquida de alta precisão
CL&P	Campo de força de Canongia Lopes e Pádua
DIMCARB	N,N-dimethylamônio N',N'-dimetilcarbamato
EMIM	Etil-metil-imidazólio
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FDR	Função de distribuição radial
GAFF	<i>General Amber Force Field</i>
GAMESS	<i>General atomic and molecular electronic structure system</i>
GLY	Glicinato
GROMOS	<i>Groningen Molecular Simulation</i>
HF	Hartree-Fock
HMIM	Hexil-metil-imidazólio
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LI	Líquido iônico
LJ	Lennard-Jones
LLE	Extração líquido-líquido
LPME	Microextração em fase líquida
M-2HEA	Acetato de metil-2-hidroxiethylamônio
MAE	Extração auxiliada por micro-ondas
MBAR	<i>Multistate Bennet's Acceptance Ratio</i>
MP2	Método de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem
NTf2	Bis[(tri-fluor-metil)sulfonil]imida
OMIM	Octil-metil-imidazólio

OPLS	<i>Optimized Potentials for Liquid Simulations</i>
PACKMOL	Packing Optimization for Molecular Dynamics Simulations
RESP	<i>Restrained Electrostatic Potential</i>
RHF	Hartree-Fock-Restrito
SPME	Microextração em fase sólida
TRAPPE	<i>Transferable Potentials for Phase Equilibria</i>
UAE	Extração auxiliada por ultrassom
WHO	<i>World Health Organization</i>

Capítulo I - Introdução

I.1 Alimentos funcionais

É fato estabelecido que uma boa alimentação, capaz de fornecer os nutrientes variados, garante que o organismo não sofra com doenças carenciais. Tais quadros estão relacionados com a baixa ingestão de determinado micronutriente, como, por exemplo, o escorbuto, que é causado pela ingestão deficitária de vitamina C. Sabe-se também que uma má alimentação está diretamente relacionada, juntamente com um estilo de vida sedentário, ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes. Não obstante, a obesidade ainda é um problema de saúde global (figura I.1).

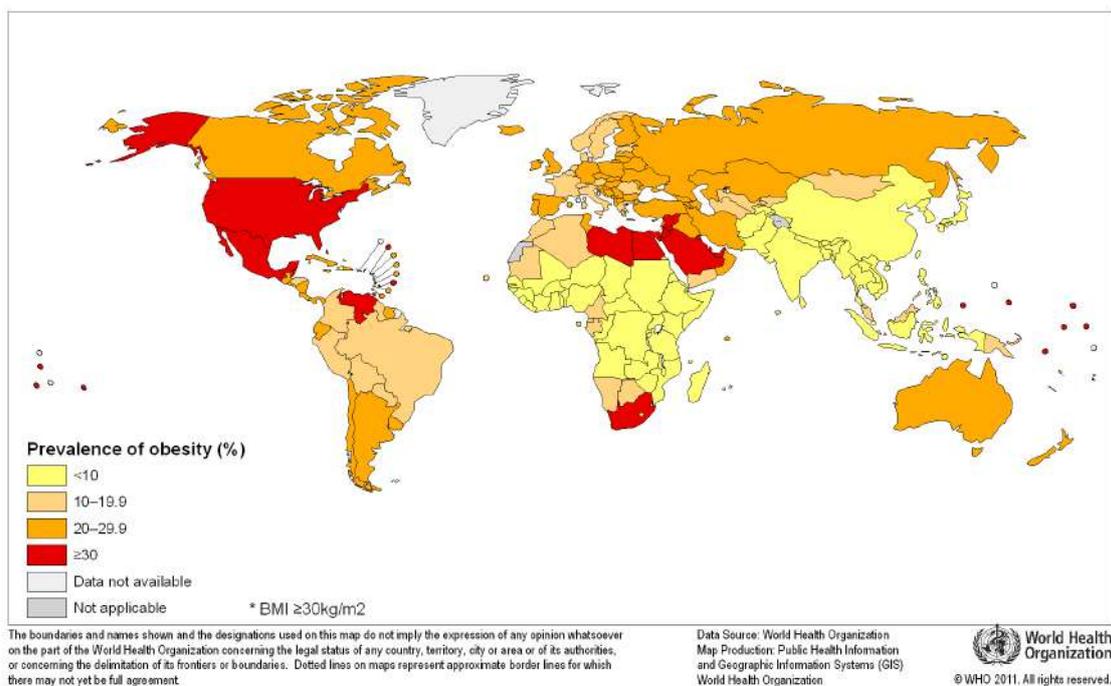


Figura I.1 – Incidência de obesidade no mundo
(WWW.WHO.INT, 2011)

Há também evidências de que dietas ricas em determinadas substâncias estão relacionadas com uma menor incidência de diversas doenças. A ciência da nutrição busca determinar quais são essas substâncias e qual é o seu mecanismo molecular de ação no organismo. À medida que se alcança respostas para essas perguntas, surge um novo paradigma de alimentação que remonta a famosa frase atribuída a Hipócrates: “*Deixe o alimento ser teu remédio e o remédio seu alimento.*”.

Com o advento do terceiro milênio, a população mundial começou a adquirir um maior nível de esclarecimento acerca de bons hábitos alimentares e isso já se traduz em mudanças nas demandas do mercado consumidor de alimentos. Antes, havia procura por produtos de maior praticidade e sabor; hoje, soma-se a esses dois quesitos a exigência por alimentos mais

saudáveis, não só pela redução de substâncias que possam ser prejudiciais à saúde, mas também pelo enriquecimento do alimento com compostos que promovam algum tipo de benefício ao organismo.

Esse novo tipo de demanda por parte do mercado consumidor fez com que a indústria voltasse seus olhos para uma série de produtos com alguma espécie de alegação funcional, como, por exemplo, a prevenção de doenças ou ainda a promoção de um organismo mais saudável. Pode-se citar nessa definição alimentos ricos em antioxidantes, probióticos, fibras, vitaminas ou minerais.

Tais produtos passaram a ser enquadrados como alimentos funcionais, entretanto, tal termo é cientificamente incorreto, visto que todo alimento possui alguma espécie de função nutricional, seja essa meramente sensorial ou ainda a de fornecer nutrientes diversos. Ademais, não só a legislação brasileira não possui qualquer definição de alimento funcional como também a própria Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) evita defini-los. (FRANCO, 2006)

Ainda assim, o mercado de produtos vendidos sob o rótulo de alimentos funcionais está crescendo, como apontam diversos relatórios. Por exemplo, na figura I.2, abaixo, encontra-se a taxa anual composta de crescimento do mercado mundial de diferentes segmentos associados ao rótulo de alimento funcional.

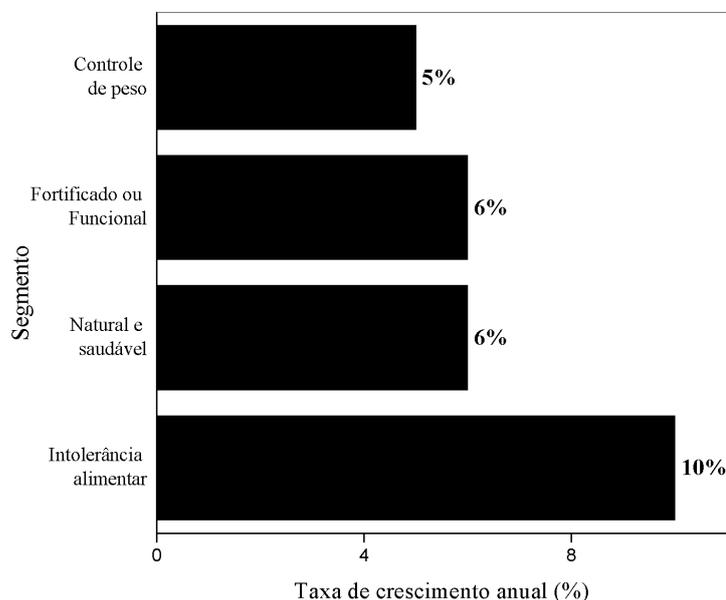


Figura I.2 – Taxa anual composta de crescimento do mercado de diferentes segmentos (WWW.STATISTA.COM, 2012)

No Brasil, a tendência de crescimento desse mercado não é diferente, como pode ser visto

na figura I.3 que expõe o histórico e as previsões, feitas no ano de 2012, para as vendas de varejo de alimentos funcionais no país. Segundo o International Markets Bureau (2013) (departamento vinculado ao *Agriculture and Agri-Food Canada*), o Brasil era, em 2011, o quinto mercado mais importante de alimentos funcionais no mundo. Nesse mesmo ano cerca de 978 novos produtos, classificados como alimentos funcionais, foram lançados no país.

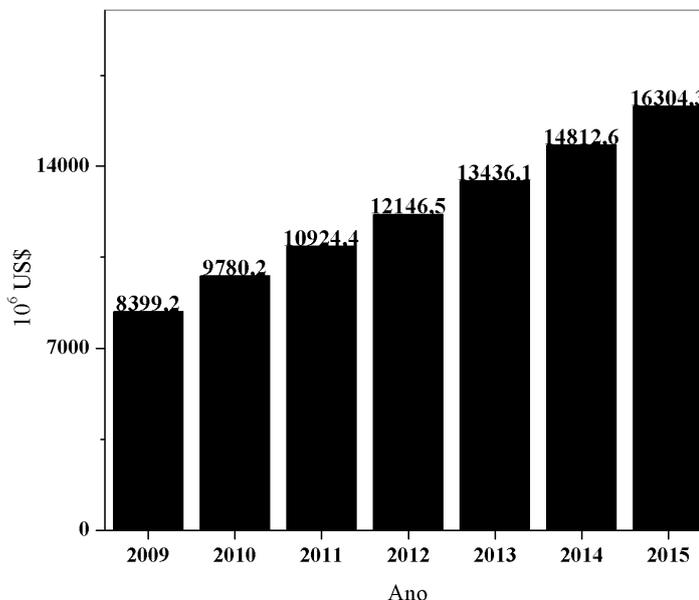


Figura I.3 – Histórico e previsões de vendas de varejo de alimentos funcionais no Brasil (INTERNATIONAL MARKETS BUREAU, 2013)

Outra definição atrelada a de alimentos funcionais é a dos produtos qualificados como nutracêuticos. Também não há uma definição na legislação brasileira ou da FAO sobre esse tipo de produto, mas em alguns países, como nos EUA, a legislação os define como alimentos e/ou suplementos consumidos por razões de saúde, seja por razões de cura ou mesmo prevenção de doenças (FRANCO, 2006). Como exemplos de nutracêuticos pode-se citar cápsulas contendo ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e flavonóides.

O termo nutracêutico é falacioso, uma vez que ele remete a ideia de nutrientes ou alimentos que atuem como remédio. Apesar de ser possível encontrar na literatura diversas evidências da ação benéfica de certas substâncias ao organismo, há ainda uma lacuna de informações acerca da ação que essas substâncias teriam ao ser ingeridas. Há que se considerar os efeitos que a matriz na qual o composto está inserido (tipo de alimento, ou mesmo em cápsulas) exerce sobre a sua biodisponibilidade (capacidade de absorção pelo organismo).

I.2 Compostos Bioativos

Compostos ou substâncias bioativas (CB's) são componentes capazes de interferir em reações enzimáticas e químicas que ocorrem no organismo. No Brasil, a regulamentação dessas substâncias está descrita na Resolução da ANVISA número 2 de 2002 (ANVISA, 2002). Como exemplo de tais compostos, pode-se citar: polifenóis, flavonóides e carotenoides.

O principal atrativo das substâncias bioativas é a sua potencial ação antioxidante que os torna capazes de estabilizar radicais livres no organismo que culminariam no desenvolvimento de diferentes patologias. As espécies reativas de oxigênio são responsáveis pela oxidação de moléculas de colesterol de baixa densidade (LDL), levando ao entupimento de artérias. Outra ação prejudicial de radicais livres é o ataque às moléculas de DNA, o que possivelmente promove o desenvolvimento de câncer (SHAHIDI, 2003). Balasundram et al. (2006) mostram diversos estudos de relação atividade-estrutura (SAR) que apontam que a ação antioxidante de muitos compostos se deve em grande parte à presença de hidroxilas e/ou cadeias carbônicas poli-insaturadas.

Entretanto, alguns questionamentos têm sido feitos acerca das pesquisas sobre CB's. A maioria delas consistem de estudos epidemiológicos que relacionam um quadro clínico com algum hábito alimentar específico, como por exemplo, uma dieta farta em alimentos ricos em determinado composto bioativo. Esse tipo de estudo não é capaz de elucidar quais são e como agem as substâncias presentes no alimento que levam a determinada situação do organismo (HOOPER; CASSIDY, 2006).

Em contrapartida, estudos *in vitro* que apontam capacidade anticarcinogênica de alguns CB's são contraditórios com pesquisas epidemiológicas que não indicam tal potencial (PATIL et al., 2009). Tal fato pode ser explicado pela ação sinérgica entre as diversas substâncias bioativas de um alimento, cuja ação conjunta é que, provavelmente, dita mudanças no organismo (SHAHIDI, 2003). Além disso, sabe-se que a biodisponibilidade de um mesmo composto é distinta em diferentes matrizes alimentícias.

Biesalski et al. (2009) trazem à tona o fato de que a ação dos CB's e de alimentos ricos neles deve ser preventiva o que implica que tais substâncias são responsáveis apenas por pequenos efeitos em curtos períodos de tempo e que seus benefícios viriam apenas através de sua introdução em hábitos alimentares. Os autores queriam com isso evidenciar as dificuldades em se observar as potenciais benesses das substâncias bioativas e elaboraram uma estratégia de pesquisa para estabelecer relações reais entre os compostos e suas funcionalidades.

Para o grupo de Biesalski, o primeiro passo para determinar a relação entre um composto e uma ação fisiológica seria a realização de estudos epidemiológicos de uma determinada dieta. Em seguida, seriam feitas análises *in vitro* para se verificar as observações da etapa anterior. Por fim, caso resultados positivos sejam observados, testes de intervenção seriam realizados para

avaliar a eficácia da ingestão regular da substância em estudo.

Valendo-se da cooperação entre as áreas de proteômica, metabolômica e transcriptômica os pesquisadores visam elucidar a ação das substâncias bioativas em nível molecular e celular. Como objetivo final, a nutrigenômica almeja a possibilidade do surgimento de dietas pessoais, que levem em consideração o código genético de cada indivíduo, e que sejam capazes de promover controle homeostático e, com isso, prevenir o desenvolvimento de enfermidades (GARCÍA-CAÑAS et al., 2010) (SALES et al., 2014).

Como já mencionado, há uma grande entrada no mercado de produtos sob o rótulo de nutracêuticos ou alimentos funcionais, embora a força das evidências da ação benéfica de algumas substâncias ainda seja insuficiente. Os estudos citados nessa seção refletem a cautela da comunidade científica quanto as alegações de saúde creditadas a CB's. Órgãos reguladores também manifestam preocupação quanto a isso. A *United States Food and Drug Administration* (FDA) estabelece níveis de força da comprovação da ação de substâncias bioativas (Tabela I.1) (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2009), a fim de que o público possa ter informações de quais produtos são apenas estratégias de *marketing* da indústria e quais realmente seriam benéficos.

Tabela I.1 – Níveis de força da alegação de ação de uma determinada substância bioativa (AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION, 2009)

Categoria da alegação	Nível das evidências científicas	Força da alegação
A	Alta	Alegações seguem os padrões da FDA para significância científica.
B	Boa/Moderada	Há apenas evidências científicas, ainda não há provas.
C	Baixa	Há evidências científicas, mas pelos padrões da FDA não são conclusivas.
D	Muito baixa	Há estudos preliminares que apontam essa alegação, mas a FDA considera que não são suficientes para sustentá-la.

I.2 Compostos fenólicos

Compostos fenólicos, ou ainda polifenóis, são metabólitos secundários de plantas, ou seja, não estão relacionados com rotas metabólicas pertinentes ao crescimento ou manutenção das funções vitais, mas estariam relacionados com funções defensivas do organismo. Trata-se, na verdade, de um conjunto bastante amplo de substâncias e são a classe de fitoquímicos mais estudada.

Devido ao grande potencial de atuar como agentes antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e ainda antialérgicos, difunde-se a ideia de que os compostos fenólicos estão associados com os benefícios à saúde de uma dieta rica em vegetais (BALASUNDRAM et al., 2006).

Os polifenóis são caracterizados por conter duas ou três hidroxilas ligadas a um anel aromático. São divididos em classes (tabela I.2 e figura I.4) de acordo com suas características estruturais.

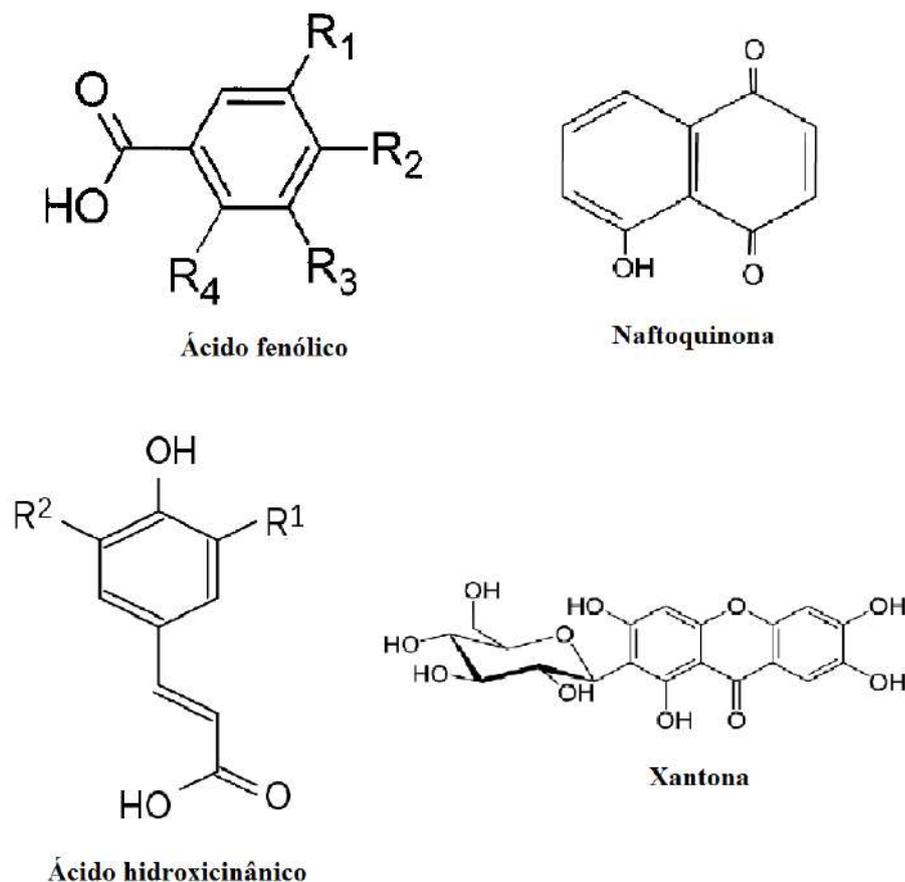


Figura I.4 – Estrutura química de algumas classes de polifenóis

Tabela I.2 – Subclasses dos polifenóis
(BARUAH, 2011)

Estrutura base	Classe	Exemplos
C_6	fenóis	catecol, hidroquinona
$C_6 - C_1$	ácidos fenólicos	ácido gálico, ácido salicílico
$C_6 - C_2$	acetofenonas, derivados de tirosina, ácidos fenilacéticos	3-acetil-6-metoxi-benzaldeído, tirosol, ácido p-hidroxi-fenilacético
$C_6 - C_3$	ácido hidroxicinâmico, fenil propenos, cumarinas, isocumarinas	ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido mirístico, eugenol, umbeliferona, aesculetina
$C_6 - C_4$	naftoquinonas	juglona, plumbagina
$C_6 - C_1 - C_6$	xantonas	mangiferina
$C_6 - C_2 - C_6$	estilbenos, antraquinonas	resveratrol, emodina
$C_6 - C_3 - C_6$	flavonóides, isoflavonóides	quercetina, cianidina, genisteina
$(C_6 - C_3)_2$	lignanas, neolignanas	pinoresinol, eusiderina
$(C_6 - C_3 - C_6)_2$	biflavonóides	amentoflavona
$(C_6 - C_3)_n$ $(C_6)_n$ $(C_6 - C_3 - C_6)_n$	ligninas, melaninas, flavolanas	polímeros fenólicos

O grande atrativo dos compostos fenólicos reside na sua potencial ação antioxidante, o que se deve à sua capacidade de estabilizar espécies reativas de oxigênio e quelar cátions metálicos que estimulariam a produção dessas espécies. A clivagem de radicais livres, deve-se à interações como ligação hidrogênio, ou ainda, a doação de um H^+ , que gera a formação de um radical estabilizado, uma vez que há, na estrutura dos polifenóis, a presença de anéis aromáticos e outras hidroxilas (BARUAH, 2011).

A classe dos flavonóides ainda é dividida em subclasses, novamente de acordo com diferenças estruturais (figura I.5). Diversos flavonóides apresentam atividade antimicrobiana, antifúngica e até mesmo antiviral e substâncias como kaempferol, catequina e toxifolina são capazes de suprimir o crescimento celular, tendo assim potencial atuação no tratamento de cânceres (BARUAH, 2011).

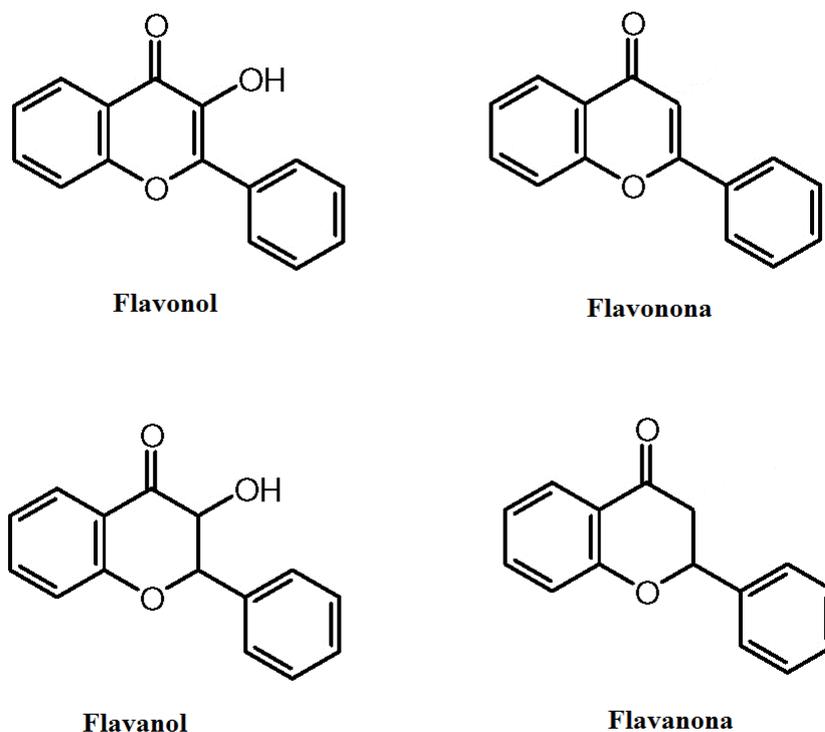


Figura I.5 – Estrutura química de algumas subclasses de flavonóides

Taninos são moléculas resultantes da polimerização dos flavonóides (BARUAH, 2011). A estrutura desses polímeros conferem a capacidade de realizar interações tipo “ π -stacking”, e ligações de hidrogênio. Por isso, os taninos têm grande potencial em tecnologias de separação, sendo inclusive já usados para separação de proteínas. Aliás, é um fato conhecido que o efeito tátil denominado adstringência é causado pela precipitação de proteínas da saliva ao se ingerir alimentos ricos em taninos.

I.3.1 Resveratrol

O trans-resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno, figura I.6) pertence à classe dos estilbenos e é um dos polifenóis mais estudados. Trata-se de um derivado do ácido cinâmico, sintetizado por plantas em quadros de estresse. Suas principais fontes alimentícias são uvas e amendoim (PENNINGTON, 2002), mas também pode ser encontrado em espécies de plantas usadas na medicina tradicional chinesa como, por exemplo, o heléboro branco (BAUR; SINCLAIR, 2006).

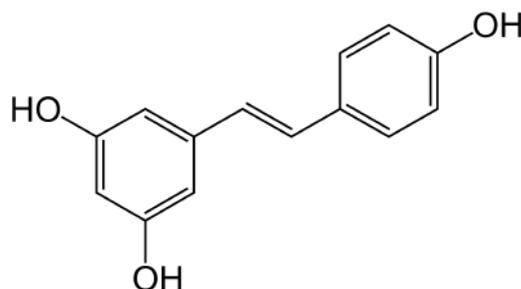


Figura I.6 – Estrutura química do trans-resveratrol

Atribui-se ao resveratrol a explicação para o chamado paradoxo francês, nome dado à estranha correlação entre a baixa incidência de doenças cardiovasculares e os hábitos alimentares do povo francês. Sabe-se que a população francesa possui grande predileção por alimentos ricos em ácidos graxos saturados e vinho tinto. Esse, sendo uma excelente fonte de resveratrol, seria responsável por mitigar os efeitos deletérios dos outros elementos da dieta.

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram evidências de que o resveratrol inibe a oxidação de LDL, possui atividade antitrombótica, anticarcinogênica (HOOPER; CASSIDY, 2006) e anti-inflamatória em diversos órgãos como, por exemplo, rins, fígados e intestino (BAUR; SINCLAIR, 2006). Atribui-se ainda ao resveratrol e seus metabólitos a capacidade de mimetizar um quadro de restrição calórica no organismo ao ativar enzimas chamadas sirtuínas. Sabe-se que nessa situação, diversos processos de degeneração do corpo são desacelerados e estudos relacionam a indução desse quadro com o aumento na duração da vida de diferentes espécies (BAUR; SINCLAIR, 2006).

Apesar disso, estudos farmacocinéticos apontam que o resveratrol seria rapidamente metabolizado pelo organismo. Apenas doses muito grandes dele seriam capazes de atingir níveis a ponto de apresentarem os efeitos fisiológicos (BAUR; SINCLAIR, 2006) (SINGH et al., 2014). Entretanto, como é apontado em Baur e Sinclair (2006), tais estudos ignoram a sinergia entre os componentes da matriz alimentícia. Sabe-se, por exemplo, que a quercetina, outro polifenol encontrado em uvas vermelhas, é capaz de inibir a sulfonação do resveratrol.

Ademais, os metabólitos do resveratrol também apresentariam as atividades fisiológicas apontadas para ele. Além disso, eles também regulariam sua rota metabólica, inibindo sua degradação e estimulando sua regeneração (SINGH et al., 2014).

Singh et al. (2014) relatam as dificuldades de se fazer do resveratrol uma realidade no tratamento clínico do câncer. Devido ao rápido metabolismo do resveratrol, pesquisa-se alternativas de adjuvantes que inibam sua degradação como a piperina, a já mencionada quercetina e vetorização por dendrímeros.

Há ainda questões como a elaboração de doses e regimes de administração do resveratrol para o tratamento de determinado câncer. Por fim, apesar de haver evidências do resveratrol ser muito menos tóxicos que os quimioterápicos (especula-se que seriam capazes de distinguir células

tumorais das normais), é preciso investigar os possíveis riscos desse polifenol em pacientes com um determinado quadro clínico.

I.4 Líquidos iônicos

Seja para atender as novas demandas do mercado e elaborar produtos enriquecidos em compostos com funcionalidade comprovada; ou para a continuidade de pesquisas acerca dos CB's, a extração dessas substâncias se faz necessária. Há certos cuidados que devem ser considerados nesse tipo de extração: complexidade da matriz, pois estão presentes nela um grande número de outras substâncias, das quais algumas estruturalmente semelhantes às de interesse, e a sensibilidade térmica dos CB's.

Compostos denominados de líquidos iônicos (LI) vêm atraindo grande interesse em diversas áreas, inclusive na indústria de alimentos, principalmente devido ao seu potencial uso como solvente na extração de compostos orgânicos de vegetais (WACHÉ et al., 2013), (AZMIR et al., 2013), (TANG et al., 2012) (HAN; ROW, 2010).

Líquidos iônicos são definidos como sais líquidos em temperatura ambiente, embora essa definição seja frequentemente estendida para temperaturas até 100 °C. Apesar da definição mais comum envolver a combinação de cátions orgânicos e ânions orgânicos e inorgânicos, também encontra-se referências a líquidos iônicos totalmente inorgânicos.

Austen Angell et al. (2012) apresentam quatro espécies de líquidos iônicos: próticos, apróticos, inorgânicos e quelatos (ou solvatos). Denominam-se líquidos iônicos próticos aqueles que são sintetizados por meio de uma transferência de um próton entre um ácido de Brønsted e sua base. Como exemplos, pode-se citar o acetato de metil-2-hidroxiethylamônio [$M - 2HEA$] e o nitrato de etilamônio [$C_2H_5NH_3$][NO_3], esse último sendo o primeiro LI a ser reportado, datando de 1888.

Os LI apróticos são mais estudados e são caracterizados pela presença de cátions orgânicos não protonados. Exemplos deles são os amplamente estudados LI constituídos de cátions imidazólio como o hexafluorofosfato de butil-metil-imidazólio [$BMIM$][PF_6]. Os LI's inorgânicos são constituídos de ambos cátion e ânion inorgânicos como o nitrato de hidrazínio [N_2H_5][NO_3]. A última classe de líquidos iônicos é também a menos estudada e engloba sais de cátions multivalentes e um exemplo de LI desse tipo é o nitrato de cálcio tetrahidratado $Ca(NO_3)_2 \cdot H_2O$.

Apesar das primeiras pesquisas envolvendo líquidos iônicos serem bastante antigas, apenas recentemente é que a academia voltou o seu interesse para estudá-los. O atrativo dos LI's se deve à algumas características bastante desejadas do ponto de vista operacional; são pouco voláteis, não inflamáveis e possuem grande estabilidade térmica e química.

Devido a essas características, os LI's são frequentemente tidos como menos danosos ao

meio ambiente, uma vez que podem ser reciclados. Além disso, diferentemente dos compostos orgânicos voláteis tradicionalmente utilizados, sua baixa volatilidade impede com que haja emissão dos mesmos. Apesar dessas vantagens, estudos mostram que muitos deles não são biodegradáveis e são tóxicos a diversas espécies (PAVLOVICA, 2011) (VENTURA et al., 2012).

Outro chamariz dos LI's é a possibilidade de se desenhar o solvente para desempenhar uma tarefa específica, o que conferiu aos LI's o rótulo de *solvents by design*. É possível sintonizar as propriedades físico-químicas do líquido iônico de acordo com o interesse ao promover-se modificações em sua estrutura.

Os LI's apresentam não só interações covalentes e iônicas, mas também ligações hidrogênio e conjugações de elétrons em orbitais do tipo π . Como esses dois últimos fatores dependem de estrutura do LI, modificar minimamente o cátion ou ânion, como, por exemplo, aumentar o tamanho de uma cadeia alquila substituinte, leva a alterações nas propriedades físico-químicas do solvente. Um exemplo importante desse fato é a alteração dos ânions para um mesmo cátion. Comparando-se $[BMIM][PF_6]$, $[BMIM][BF_4]$, $[BMIM][Cl]$ e $[BMIM][Br]$, os dois primeiros possuem múltiplas ligações de hidrogênio entre cátion e ânion e são líquidos a temperatura ambiente, enquanto os dois últimos possuem apenas uma ligação hidrogênio entre os íons e são sólidos na mesmas condições (HANDY, 2011).

Além da extração de compostos bioativos, os LI's possuem outras aplicações na indústria de alimentos. A acrilamida é um composto reconhecidamente carcinogênico e que pode ser produzido quando alimentos ricos em carboidratos sofrem intenso tratamento térmico. Zhao et al. (2014) revestiram partículas de gel de sílica com $[BMIM][PF_6]$ e utilizaram esse material como adsorvente em uma técnica de extração em fase sólida acoplada com cromatografia líquida de alta precisão (CLAE) para quantificar o teor desse composto em matrizes alimentícias.

Parabenos são alquil ésteres de ácido p-hidroxibenzóico e são usados pela indústria alimentícia como conservantes. Sua utilização é limitada a quantidades traço, entretanto não é incomum a falta de ética de produtores com o uso indiscriminado dessas substâncias para aumentar a vida útil de um determinado alimento. Yang et al. (2011) empregaram $[BMIM][PF_6]$, $[HMIM][PF_6]$ e $[OMIM][PF_6]$ para o pré-tratamento de amostras de panqueca por meio da técnica de microextração líquido-líquido dispersiva e depois os conservantes foram quantificados por meio de CLAE.

Outra aplicação interessante para a indústria de alimentos é a utilização de LI's na elaboração do chamado nariz eletrônico. A análise de odor é importante para o controle de qualidade de diversos alimentos, entretanto sua análise é demasiado complexa devido aos inúmeros compostos orgânicos voláteis responsáveis por um determinado odor. Toniolo et al. (2013) revestiram diversos cristais de quartzo com diferentes líquidos iônicos. Através da capacidade de adsorção seletiva, particular a cada líquido iônico, e por meio da técnica de microbalança de cristais de quartzo acoplada a uma análise estatística de componentes principais, os autores foram capazes de diferenciar duas amostras de canela que foram produzidas de duas

espécies de planta distintas somente pela análise do odor de cada uma.

Sistemas aquosos bifásicos são comumente utilizados na extração de biomoléculas como proteínas e outros metabólitos de meios de fermentação. Alguns líquidos iônicos são capazes de formar esse tipo de sistema. Dreyer e Kragl (2008) usaram essa metodologia para a extração de proteínas. Os autores também relataram que o meio aquoso contendo determinados líquidos iônicos é capaz de estabilizar e manter a atividade de enzimas. Sendo assim, não só seriam parte crucial na extração das macromoléculas, mas também serviriam como meio reacional.

Por fim, pode-se citar ainda outros possíveis usos dos LI's, sanitizantes, uma vez que muitos líquidos iônicos possuem ação antimicrobiana (ISMAIL HOSSAIN et al., 2011); como solução de eletrólitos para baterias; extração de íons metálicos e outros contaminantes orgânicos de meios aquosos; e remoção de compostos organossulfurados e dióxido de carbono de combustíveis (ZHAO et al., 2005).

I.4.1 Extração de compostos fenólicos por meio de líquidos iônicos

Em Han e Row (2010), pode-se encontrar uma lista de estudos envolvendo líquidos iônicos utilizados em diversos tipos de extração: líquido-líquido (LLE), microextração em fase líquida (LPME), microextração em fase sólida (SPME), extração assistida por micro-ondas (MAE) e extração assistida por ultrassom (UAE).

Tang et al. (2012) destacam a utilização de líquidos iônicos em diversas metodologias de extração para compostos bioativos. Dentre eles, destacam-se a aplicação do líquido iônico N,N-dimetilamônio N',N'-dimetilcarbamato (DIMCARB) em LLE para a extração de taninos de *Acacia catechu* e *Terminalia chebula* e experimentos de extração do trans-resveratrol e outros ácidos fenólicos de diferentes espécies de plantas por meio da técnica de MAE, valendo-se de diferentes líquidos iônicos.

Nessa mesma revisão, os autores apontam o potencial de materiais como gel de sílica e polímeros funcionalizados com um determinado líquido iônico na utilização em técnicas de SPME para a extração de ácidos fenólicos da planta *Salicornia herbacea*.

Yanes et al. (2001) conseguiram separar e identificar os diferentes compostos fenólicos de uma amostra de extrato de sementes de uva por meio da técnica de eletroforese capilar utilizando como eletrólitos LI's constituídos de cátions imidazólio. Assim, os autores evidenciam o potencial desse tipo de LI na extração de trans-resveratrol de uma de suas principais fontes na natureza.

É interessante mencionar a existência de uma classe de líquidos iônicos constituídos de ânions oriundos da ionização de aminoácidos (AAIL). Alega-se que, devido à natureza da origem dos ânions, tais LI's seriam menos tóxicos e mais biodegradáveis. Ni et al. (2012) utilizaram, com sucesso, esse tipo de LI para a extração de α -tocoferol de uma mistura binária desse composto

com metil-linoleato.

O estudo feito por Yang et al. (2009). mostrou ser possível separar α -tocoferol de uma mistura contendo seus análogos estruturais β -, δ - e γ -tocoferol utilizando o $[BMIM][Cl]$. Tal tipo de separação é desejada devido ao fato do α -tocoferol apresentar maior atividade que os demais no organismo.

Por fim, a recuperação dos solutos de um meio com líquido iônico é um pouco mais complexa quando se trata da extração de compostos bioativos. Em geral, devido à baixíssima volatilidade de LI se poderia pensar em um processo de destilação simples. Entretanto os compostos fenólicos, assim como a maioria dos compostos bioativos, degradam-se facilmente mediante aquecimento. Além disso, compostos fenólicos podem se dissociar na água. Tendo isso em vista, indica-se a extração dos solutos por meio de soluções aquosas com um determinado pH ou CO_2 supercrítico (REN et al., 2008).

I.5 Objetivos

I.5.1 Objetivos gerais

O número de LI's possíveis de serem sintetizados é muito grande e, além disso, há dificuldades operacionais nos experimentos envolvendo os LI's, principalmente devido a alta viscosidade dos mesmos. Tendo isso em mente, estratégias computacionais de estudo possuem uma importância estratégica nas pesquisas da área. Através de simulações em diferentes escalas, sobretudo atomística, é possível obter relevantes informações estruturais e das interações presentes em sistemas contendo LI's.

Em especial, deseja-se analisar a integração de simulações em nível quântico e atomísticas. Para tanto, além de uma revisão da literatura, objetivou-se a obtenção de alguns parâmetros de campos de força empíricos (utilizados na escala atomística) por meio de níveis de teoria quântica mais sofisticados que os atualmente usados para o cálculo desses parâmetros. Por meio da comparação entre os valores, pretende-se expor alguns gargalos da atual metodologia utilizada na parametrização de campos de força para líquidos iônicos.

Além disso, as dificuldades em se realizar experimentos para sistemas de LI's inviabilizam estratégias de parametrização baseadas na modelagem de termos baseada na reprodução de propriedades experimentais. Tendo isso em mente, os resultados obtidos pelos cálculos quânticos nesse trabalho representam um estudo preliminar na avaliação da possibilidade de modelagem de CF's inteiramente ou majoritariamente obtida por cálculos *ab initio*.

I.5.2 Objetivos específicos

Como já mencionado, é bastante difundida a utilização de líquidos iônicos para desempenhar a tarefa de extrair compostos bioativos de matrizes alimentícias. Novamente, tendo em mente o número virtualmente infinito de LI's, é interessante a utilização de uma metodologia computacional para pré-selecionar os melhores solventes para a extração de um determinado composto. Ademais, por meio de informações estruturais e de interação entre soluto e solvente, obtidas em nível atomístico, é possível propor outros candidatos para tarefa.

Sendo assim, objetivou-se o cálculo da energia livre de solvatação do resveratrol, um dos compostos bioativos mais em voga em discussões científicas, em três diferentes líquidos iônicos, valendo-se de um campo de forças tradicionalmente utilizado na modelagem dos LI's. Com essa informação e analisando a estrutura de solvatação do soluto é possível prever qual o melhor LI para a extração do resveratrol.

Capítulo II - Revisão bibliográfica

II.1 Modelagem e simulação molecular

Modelagem molecular trata da elaboração e aplicação de modelos matemáticos que sejam capazes de descrever sistemas atômicos. Há uma importante distinção a ser feita entre os modelos atomísticos, eles podem ser *ab initio* quando há a necessidade de tratamento dentro do formalismo da mecânica quântica; ou podem ser clássicos, onde os átomos são partículas interagentes que obedecem à mecânica newtoniana.

A medida que o desempenho computacional cresce, aumenta também a importância e o interesse na descrição do comportamento molecular de sistemas. Com o advento da nanotecnologia, tornou-se necessário descrever diversos materiais em nível atomístico. Um outro exemplo onde há interesse na modelagem e simulação molecular é a indústria farmacêutica, que se vale cada vez mais de cálculos nesse nível para o “*design*” de novas drogas.

Evidentemente, o grau de detalhamento do modelo depende da propriedade ou fenômeno a ser descrito. Por exemplo, para descrever corretamente reações é necessário tratar quanticamente o sistema. Se, por outro lado, o interesse for descrever relações do tipo PVT de uma substância ou mistura, pode-se abstrair os elétrons e tratar classicamente a interação entre átomos com parâmetros que representem corretamente os efeitos quânticos.

Por vezes, como no caso de polímeros, é interessante tratar a interação entre grupos de átomos, como os que compõem um monômero, em vez das interações individualizada entre os átomos. Tais modelos são denominados de “*coarse grained*”. O atrativo dessa abstração é a possibilidade de se calcular propriedades com acurácia equiparável a modelagens mais detalhadas, mas com a vantagem de possuir menores custos computacionais.

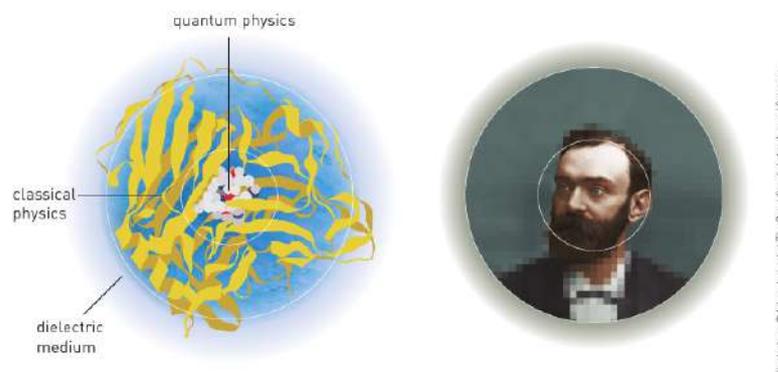


Figura II.7 – Abstração de detalhes e integração entre escalas (STJERNLÖF, 2013)

Muitas vezes, para um tratamento em determinado nível é necessário o conhecimento de algumas propriedades obtidas por técnicas experimentais e/ou simulações computacionais com

modelagens mais detalhadas. Por exemplo, para descrição de escoamentos por meio de mecânica do contínuo é necessário conhecer como se comporta a viscosidade do meio em determinadas condições, tal propriedade pode ser calculada em simulações de nível atômico. Além disso, os campos de força necessários para simulações atômicas possuem parâmetros que podem ser obtidos a partir de cálculos quânticos ou dados experimentais.

O fato de líquidos iônicos possuírem uma alta viscosidade leva a dificuldades operacionais em se obter propriedades experimentalmente. Isso justifica uso de técnicas computacionais para estudar os líquidos iônicos é justificado. Além disso, é importante conhecer como um determinado líquido iônico se comporta em nível atômico, para determinar as interações mais importantes em sistemas envolvendo líquidos iônicos, sugerindo modificações em sua estrutura e composição para a idealização de um composto mais adequado para uma tarefa específica.

II.1.1 Dinâmica molecular

As propriedades macroscópicas de substâncias puras ou misturas são uma consequência do comportamento microscópico dos átomos que as constituem. A mecânica estatística é a teoria que conecta os dois universos, ou seja, a partir do tratamento estatístico do comportamento das partículas constituintes de um sistema macroscópico é possível calcular todas as propriedades dele macroscópicas deste sistema.

Um sistema macroscópico (ou macroestado) é definido por certas restrições, por exemplo número de partículas (N), volume (V) e temperatura (T) especificados. A cada macroestado podem estar associados incontáveis microestados (NUSSENZVEIG, 2009). No domínio da mecânica quântica, um microestado é definido pelo seu valor de energia (E_i), já no tratamento clássico, são definidos pela posição e momento de cada partícula (\vec{q}, \vec{p}). O conjunto de microestados pertinentes a um macroestado está contido no chamado espaço de fases. Assim, pode-se descrever um sistema macroscópico como um conjunto estatístico (*ensemble*) de microestados.

Descrever corretamente o espaço de fases de um sistema é a questão central da mecânica estatística e, de sua posse, é possível calcular diversas propriedades mecânicas, estruturais, de transporte e energia livre. Propriedades mecânicas são as mais simples de calcular e são resultantes diretamente da média entre seus valores em cada microestado. Por exemplo, uma dada propriedade mecânica \mathcal{A} de um sistema definido por N , V e T é dada pela seguinte expressão no contexto quântico da mecânica estatística (FRENKEL; SMIT, 2002):

$$\mathcal{A} = \frac{\sum_i e^{\frac{-E_i}{k_B T}} \langle i | \mathcal{A} | i \rangle}{\sum_j e^{\frac{-E_j}{k_B T}}} \quad (\text{II.1})$$

Onde o termo $\langle i | \mathcal{A} | i \rangle$ refere-se ao valor esperado para a propriedade \mathcal{A} no estado quântico i e k_B é a constante de Boltzmann. No contexto da mecânica clássica, a mesma

expressão é escrita como (FRENKEL; SMIT, 2002):

$$\mathcal{A} = \frac{\int e^{-\beta(\sum_i \frac{p_i^2}{2m_i} + \mathcal{U}(\vec{q}))} A(\vec{q}, \vec{p}) d\vec{p} d\vec{q}}{\int e^{-\beta(\sum_i \frac{p_i^2}{2m_i} + \mathcal{U}(\vec{q}))} d\vec{p} d\vec{q}} \quad (\text{II.2})$$

Onde $\mathcal{U}(\vec{q})$ é a energia potencial do sistema e:

$$\beta = \frac{1}{k_B T} \quad (\text{II.3})$$

Em ambas as expressões, o denominador é a função de partição do conjunto estatístico e é uma quantidade relacionada diretamente com a quantificação do espaço de fases.

O contexto quântico ainda não possui potencial para o cálculo de propriedades de fase condensada de sistemas complexos em fase líquida, uma vez que, para sistemas contendo centenas e até milhares de átomos, o tratamento explícito dos elétrons seria computacionalmente impraticável (FRENKEL; SMIT, 2002). Com isso o contexto clássico da mecânica estatística é o principal alvo dos métodos de simulação molecular.

A resolução analítica das equações da mecânica estatística é restrita a poucos modelos ideais, sendo assim recorre-se a estratégias numéricas. As principais são dinâmica molecular e técnica de Monte Carlo. Essa segunda consiste em um método estocástico de se percorrer o espaço de fases.

A dinâmica molecular se baseia na ideia de se explorar corretamente o espaço de fases de um sistema acompanhando a evolução temporal de suas partículas constituintes. Em essência, busca-se resolver as equações de movimento de Newton para cada partícula:

$$F_i = \nabla \cdot u_i(\vec{q}) \quad (\text{II.4})$$

$$m_i \frac{d\vec{r}}{dt} = F_i \quad (\text{II.5})$$

Nas equações acima, F_i e $u(\vec{q})$ são, respectivamente a força e energia potencial que a partícula i experimenta e \vec{r} é o vetor posição dessa partícula.

Para propriedades mecânicas e algumas estruturais possíveis de se calcular através da equação II.2, pode-se tomar a média temporal sobre um tempo suficientemente longo (ALLEN; TILDESLEY, 1989):

$$\mathcal{A} = \lim_{t_{obs} \rightarrow \infty} \frac{1}{t_{obs}} \int_0^{t_{obs}} \mathcal{A}(\Gamma(t)) dt \quad (\text{II.6})$$

Onde $\Gamma(t)$ refere-se ao ponto no espaço de fases em um determinado instante de tempo t e t_{obs} é o tempo de observação da variável.

Por vezes, para se amostrar corretamente um conjunto estatístico definido por determinadas restrições (como, por exemplo, N , V e T), usam-se artifícios matemáticos que forcem o sistema a obedecê-las. Um exemplo disso é a utilização do termostato de Nosé-Hoover, onde acrescenta-se, à descrição do sistema, uma coordenada artificial com um momento de inércia particular, cuja dinâmica manterá o sistema sob as restrições (FRENKEL; SMIT, 2002).

Simulações de dinâmica molecular de líquidos iônicos possuem um complicador devido a sua natureza altamente estruturada. Sais, mesmo em fase líquida, possuem um arranjo molecular bastante organizado e, além de uma dinâmica lenta, há a presença de mínimos locais no espaço de fases que possuem grandes barreiras energéticas de interconversão. Tal fato implica que sistemas contendo líquidos iônicos sejam descritos como quase ergódicos. Esses sistemas podem ficar estagnados em uma região do espaço de fases e, como consequência, a simulação pode resultar em uma amostragem insatisfatória levando a cálculos errados.

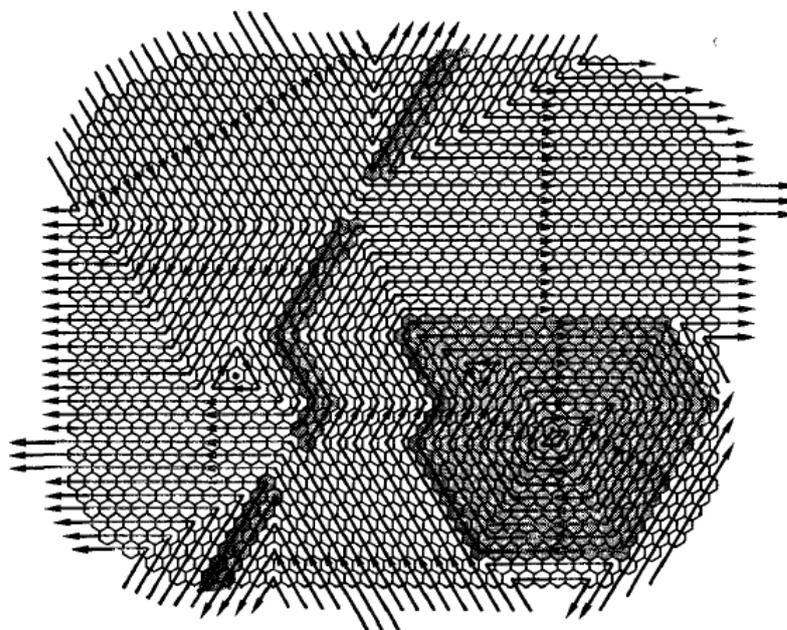


Figura II.8 – Exploração do espaço de fases
(ALLEN; TILDESLEY, 1989)

A figura II.8 acima retrata uma exploração do espaço de fases. A região de cinza mais escuro representaria uma localidade onde o sistema poderia se estagnar levando a cálculos pouco significativos.

Para contornar esse efeito, existem técnicas como *quenching* e *simulated annealing*. Na primeira, há uma alternância entre ciclos de dinâmica combinados com etapas de minimização estrutural. A segunda, por sua vez, consiste em ciclos de aumento e redução na temperatura do sistema. Outra alternativa bastante comum é partir de uma condição inicial de baixíssima densidade e gradualmente comprimir o sistema até as condições de equilíbrio. Idealmente, seria necessário utilizar métodos de *enhanced sampling* no conjunto estatístico simulado. É importante mencionar que a utilização de técnicas de amostragem podem inviabilizar a correta descrição da

dinâmica do sistema no *ensemble* o que implica na impossibilidade do cálculo de propriedades de transporte.

II.2 Propriedades estruturais

Quantidades estruturais são importantes de se calcular, pois fornecem informações sobre a estrutura microscópica do sistema. Conhecendo como os átomos estão dispostos é possível reconhecer quais participam das interações mais importantes para diversos fenômenos como, por exemplo, a solvatação de uma molécula. Além disso, algumas dessas propriedades estruturais podem ser utilizadas para a validação de CF's e metodologias de simulação, uma vez que podem ser observadas em experimentos como difração de raio-x ou de nêutrons (ALLEN; TILDESLEY, 1989).

A mais fundamental dessas quantidades é a função de distribuição radial $g(r)$ (equação II.7). A FDR mede probabilidade relativa de se encontrar um determinado átomo j a uma dada distância r de um outro átomo de referência i no sistema, em comparação com um gás ideal (LEACH, 2001).

$$g_{ij}(r) = \frac{n_j(r)}{\rho 4\pi \Delta r} \quad (\text{II.7})$$

Para o uso da equação acima, é feito um artifício de se dividir o espaço em cascas esféricas concêntricas separadas por Δr . Calcula-se, então, o número de átomos do tipo j (n_j) situadas na casca esférica a uma distância r do átomo central.

Tipicamente, a FDR é próxima de zero a curtas distâncias devido a alta repulsão das interações de van der Waals nessa região. Aparecem, então, picos e vales que representam, respectivamente, regiões de maior ou menor probabilidade de se encontrar um átomo naquela posição no sistema em estudo quando comparado com a referência de gás ideal. Por fim, para sistemas não estruturados, como a maioria dos gases e boa parte dos líquidos, seu valor tende a um (figura II.9). Sistemas cristalinos, no entanto, podem apresentar uma ilimitada periodicidade.

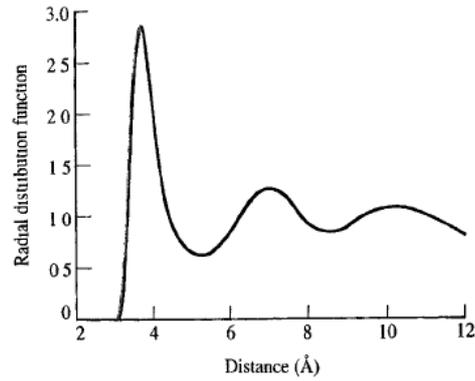


Figura II.9 – FDR de argônio líquido a $100K$ e $1,3986 \frac{g}{cm^3}$ de uma simulação por dinâmica molecular

(LEACH, 2001)

II.3 Energia livre

Resultados obtidos por simulação molecular são rotulados como experimentos computacionais e são extremamente relevantes quando se deseja obter propriedades de sistemas em condições que o arranjo experimental real seria demasiadamente complexo. Assim como nos experimentos reais, os cálculos de energia livre são feitos de forma indireta através de quantidades observadas experimentalmente, como, por exemplo, a pressão.

Propriedades que não podem ser obtidas a partir de uma média tomada entre micro-estados amostrados, como as propriedades mecânicas (P, E), são denominadas propriedades não-mecânicas. Tais quantidades costumam ser funções diretas da função de partição de um conjunto estatístico, como, por exemplo, a energia livre de Helmholtz que está diretamente relacionada com a função de partição do *ensemble* canônico (N , V e T especificados) (FRENKEL; SMIT, 2002). Em outras palavras, as propriedades não-mecânicas se relacionam com quantificações do espaço de fases.

$$F_H = -k_B T \ln(Q(N, V, T)) \quad (\text{II.8})$$

Por exemplo, caso o objetivo de um experimento real seja determinar a energia livre de Helmholtz (F_H) de um sistema, o procedimento seria determinar alguma grandeza que seja resultado de sua derivada, por exemplo:

$$\left(\frac{\partial F_H}{\partial V} \right)_{N,T} = -P \quad (\text{II.9})$$

Evidentemente, esse método exige a estipulação de um estado de referência e um caminho reversível para que se calcule o valor da energia livre em um estado almejado. Um dos métodos

empregados para o cálculo de energia livre segue exatamente essa lógica é o chamado método da integração termodinâmica.

Nesse método, escreve-se a energia potencial do sistema \mathcal{U} como uma função linear de um parâmetro de acoplamento λ . Quando o valor desse parâmetro é zero tem-se o sistema em um estado de referência e quando o seu valor é um, recupera-se a energia potencial do sistema no estado de interesse. A função de partição do sistema deve ser reescrita para dar conta da dependência de \mathcal{U} em termos de λ (equação II.10) (FRENKEL; SMIT, 2002).

$$Q(N, V, T, \lambda) = \frac{\int e^{-\beta\mathcal{U}(\lambda)} d\vec{q}}{\left(\frac{V}{N}\right)^N N!} \quad (\text{II.10})$$

Derivando as equações II.8 e II.10:

$$\left(\frac{\partial F(\lambda)}{\partial \lambda}\right)_{N,V,T} = \left\{ \frac{\partial \mathcal{U}(\lambda)}{\partial \lambda} \right\}_\lambda \quad (\text{II.11})$$

Onde $\{\dots\}_\lambda$ refere-se a média tomada entre configurações amostradas para um estado definido por um valor de λ . Integrando-se dos dois lados a equação II.11, é possível obter uma expressão para a diferença de energia livre em termos de médias de derivadas da energia potencial tomada em diferentes estados (equação II.12) (FRENKEL; SMIT, 2002).

$$F(\lambda = 1) - F(\lambda = 0) = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\{ \frac{\partial \mathcal{U}(\lambda)}{\partial \lambda} \right\}_\lambda d\lambda \quad (\text{II.12})$$

Imaginando um caminho reversível que passe por uma infinidade de λ 's a equação acima é uma expressão exata.

II.3.1 O método MBAR

A equação II.12 tem o mérito de expressar uma propriedade não-mecânica em termos de quantidades mecânicas, no caso a energia potencial. Outras expressões que relacionem propriedades médias com quantidades térmicas podem ser obtidas de diferentes maneiras e são a base dos métodos de cálculos de energia livre.

Por exemplo, o ponto de partida dos métodos BAR (Bennet's Acceptance Ratio) e MBAR (Multistate Bennet's Acceptance Ratio) é a seguinte identidade (FRENKEL; SMIT, 2002):

$$\frac{Q_i}{Q_j} = \frac{Q_i \int w_{ij}(\vec{q}) e^{-(u_{rj}(\vec{q}) + u_{ri}(\vec{q}))} d\vec{q}}{Q_j \int w_{ij}(\vec{q}) e^{-(u_{rj}(\vec{q}) + u_{ri}(\vec{q}))} d\vec{q}} \quad (\text{II.13})$$

A equação acima pode se disposta de uma forma mais conveniente:

$$\frac{Q_i}{Q_j} = \frac{\left\{ w_{ij}(\vec{q}) e^{-u_{ri}(\vec{q})} \right\}_j}{\left\{ w_{ij}(\vec{q}) e^{-u_{rj}(\vec{q})} \right\}_i} \quad (\text{II.14})$$

Na equação acima, $\{\dots\}_i$ representa uma média tomada nas configurações amostradas para um estado i e u_{ri} é a energia potencial reduzida e sua expressão depende do conjunto estatístico ao qual ela se refere, por exemplo, para o *ensemble* isotérmico-isobárico é (SHIRTS; CHODERA, 2008):

$$u_{ri}(\vec{q}) = \beta_i [\mathcal{U}_i(\vec{q}) + P_i V(\vec{q})] \quad (\text{II.15})$$

Se M_i e M_j for o número de configurações amostradas para um estado i e no estado j , respectivamente, pode-se reescrever a equação II.14 como:

$$\frac{Q_i}{M_i} \sum_{m=1}^{M_i} w_{ij}(\vec{q}_i) e^{-u_{rj}(\vec{q}_i)} = \frac{Q_j}{M_j} \sum_{m=1}^{M_j} w_{ij}(\vec{q}_j) e^{-u_{ri}(\vec{q}_j)} \quad (\text{II.16})$$

As equações acima são válidas para qualquer escolha de w_{ij} , entretanto, nos métodos de BAR e MBAR w_{ij} é tratado como um estimador estatístico, escolhido de forma a minimizar a variância do cálculo das diferenças de energia livre (FRENKEL; SMIT, 2002). A diferença entre o método BAR e MBAR é que o primeiro envolve apenas dois estados e vale a equação II.16. Já o segundo trata simultaneamente de um número qualquer de estados e, logo, a equação II.16 deve ser somada para um número J de estados considerados (SHIRTS; CHODERA, 2008):

$$\sum_{j=1}^J \frac{Q_i}{M_i} \sum_{m=1}^{M_i} w_{ij}(\vec{q}_i) e^{-u_{rj}(\vec{q}_i)} = \sum_{j=1}^J \frac{Q_j}{M_j} \sum_{m=1}^{M_j} w_{ij}(\vec{q}_j) e^{-u_{ri}(\vec{q}_j)} \quad (\text{II.17})$$

Quando se consideram J estados simultâneos, a expressão de w_{ij} que minimiza a variância do cálculo da diferença de energia livre entre os estados i e j é dada por (SHIRTS; CHODERA, 2008):

$$w_{ij}(\vec{q}) = \frac{M_j Q_j^{-1}}{\sum_{j=1}^J N_j Q_j^{-1} e^{-u_{rj}(\vec{q})}} \quad (\text{II.18})$$

Evocando a relação entre energia livre e a função de partição de um ensemble e substituindo a equação II.18 na II.17, obtém-se a seguinte expressão para a energia livre de um estado i (SHIRTS; CHODERA, 2008):

$$f_i = -\ln \sum_{j=1}^J \sum_{m=1}^M \frac{e^{-u_{ri}(\vec{q}_{jm})}}{\sum_{l=1}^J M_l e^{[f_l - u_{ri}(\vec{q}_{jm})]}} \quad (\text{II.19})$$

Onde f_i é a energia livre adimensional de um conjunto estatístico qualquer. Se, por exemplo, o objetivo for determinar a energia livre de Gibbs de um estado i , seria preciso manipular a equação acima até chegar na seguinte expressão:

$$G_i = -\beta^{-1} \ln \sum_{j=1}^J \sum_{m=1}^M \frac{e^{(\beta_i [U_i(q_{jm}^{\vec{r}}) + P_i V(q_{jm}^{\vec{r}})])}}{\sum_{l=1}^J M_l e^{(f_l - \beta_l [U_l(q_{jm}^{\vec{r}}) + P_l V(q_{jm}^{\vec{r}})])}} \quad (\text{II.20})$$

Para um conjunto de J estados, existem $J - 1$ equações independentes da forma da equação II.20. Portanto, ainda é necessário especificar um estado de referência ou concentrar-se no cálculo de diferenças de energia livre. Outro ponto importante, é o fato de ser necessário um cálculo iterativo para a resolução das $J - 1$ equações, uma vez que em todas há a dependência de todos os f_i 's.

A equação II.19 mostra que o método MBAR é capaz de descrever a importância que as configurações amostradas em um determinado estado teriam em outro. Com isso, o MBAR possibilita, inclusive, a estimativa de propriedades de estados não amostrados. A qualidade dessas estimativas serão tão boas quanto maior for a relevância das configurações dos estados amostrados para o não amostrado.

II.3.2 O potencial *Softcore*

Quando se investiga os melhores solventes a serem utilizados na extração de uma determinada substância de interesse, é importante conhecer a solubilidade entre os compostos. Uma maneira de se obter essa informação é através do cálculo da energia livre de solvatação (ΔG^*). Tal quantidade mede diferença de energia livre de Gibbs de um sistema após se introduzir, a T e P constantes, uma molécula de soluto isolada em um meio contendo solvente. Quanto menor for a ΔG^* mais solvatado é o soluto e melhor será o solvente para extrair o composto em questão.

Para calcular diferenças de energia livre por simulação molecular é necessário amostrar configurações relevantes de um estado em outro. Isso é equivalente a dizer que, para cálculos precisos da energia livre, é preciso que os estados em estudo possuam microestados em comum. Esse fato dificilmente se verifica quando os dois estados são o antes e depois da introdução de uma molécula de soluto em um solvente puro.

Assim, faz-se necessário elaborar um caminho termodinâmico para a introdução do soluto no meio. Como a energia livre é uma propriedade de estado, o cálculo de diferenças dessa quantidade independe do caminho escolhido. Imagina-se então, um caminho não físico de introdução ou remoção gradual de uma molécula.

Isso pode ser feito através da manipulação das interações entre os átomos de soluto e os do meio. Por exemplo, no estado referente a ausência de soluto, as interações são totalmente desativadas. Nos estados intermediários, que correspondem à molécula apenas parcialmente

inserida no meio, as interações entre os átomos são apenas parcialmente ativadas. Finalmente, quando a molécula está completamente inserida, as interações entre os átomos estão totalmente ativadas.

Em simulação molecular, esse processo não físico é realizado através da utilização de uma modificação dos potenciais de Lennard-Jones e de Coulomb que resultam no chamado potencial *Softcore* que possui a seguinte formulação (BEUTLER et al., 1994):

$$E_{LJ-Soft} = \lambda_{Soft}^m 4\epsilon_{ij} \left(\frac{1}{\left[\alpha_{LJ}(1 - \lambda_{Soft})^2 + \left(\frac{r_{ij}}{\sigma_{ij}} \right)^6 \right]^2} - \frac{1}{\left[\alpha_{LJ}(1 - \lambda_{Soft})^2 + \left(\frac{r_{ij}}{\sigma_{ij}} \right)^6 \right]} \right) \quad (\text{II.21})$$

$$E_{Coul-Soft} = \lambda_{Soft}^m \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \left[\alpha_C(1 - \lambda_{Soft})^2 + r_{ij}^2 \right]^{0,5}} \quad (\text{II.22})$$

Nas equações acima, ϵ , σ e q_i possuem o mesmo significado que as versões tradicionais do potencial de Lennard-Jones e Coulomb respectivamente e serão discutidos na próxima sessão. O parâmetro λ_{Soft} reflete o quanto está ativa a interação de Lennard-Jones e/ou Coulomb. Quando seu valor é zero, as interações estão totalmente desligadas, em contrapartida, quando seu valor é um as interações estão totalmente ligadas. Nas figuras II.9 e II.10, encontram-se as curvas dos dois potenciais de *Softcore* para diferentes graus de interação.

Os parâmetros α_{LJ} , α_C e m são coeficientes que controlam o amortecimento da interação. São responsáveis para evitar singularidades no cálculo de energia quando se sai do estado com as interações totalmente desligadas para estados com algum grau de interação, uma vez que nessas condições há uma probabilidade de se encontrar sobreposição de átomos. Em geral, seus valores seguem regras empíricas e recomenda-se usar α_C igual a 10\AA^2 , α_{LJ} igual a 0,5 e m igual a um ou dois dependendo da chance de se ter sobreposição de átomos ([HTTP://LAMMPS.SANDIA.GOV](http://LAMMPS.SANDIA.GOV), 2012).

O potencial de *softcore* é o coração dos chamados métodos alquímicos de simulação. Ele permite não só a introdução de moléculas em um meio, mas também transformações de espécies ao passo que é possível desligar gradualmente interações enquanto outras são ligadas. Sendo assim, é possível também calcular energias livre de processos de reação.

Esse potencial pode ser usado acoplado tanto com o método MBAR, quanto o de integração termodinâmica ou qualquer outro método que sirva para calcular diferenças de energia livre. Permite uma quantidade arbitrária de estados intermediários entre partícula presente e ausente. Nesse tipo de cálculo, o MBAR possui uma vantagem em relação ao método da integração termodinâmica: uma vez que ele descreve a relevância das configurações amostradas para cada estado estudado, ele permite que uma etapa inicial de cálculos seja realizada a

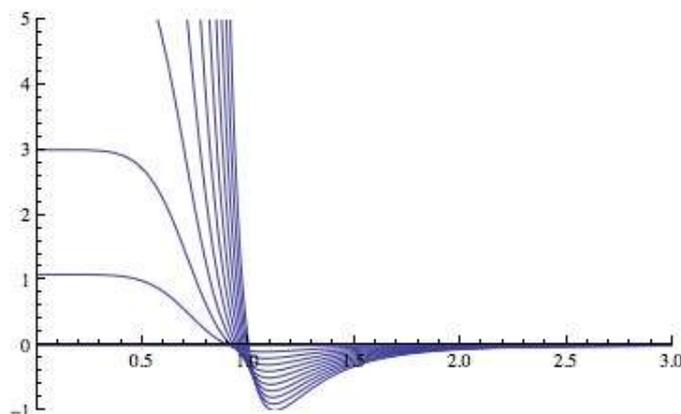


Figura II.10 – Potencial de Lennard-Jones de *Softcore* para diferentes valores de λ_{Soft} (HTTP://LAMMPS.SANDIA.GOV, 2012)

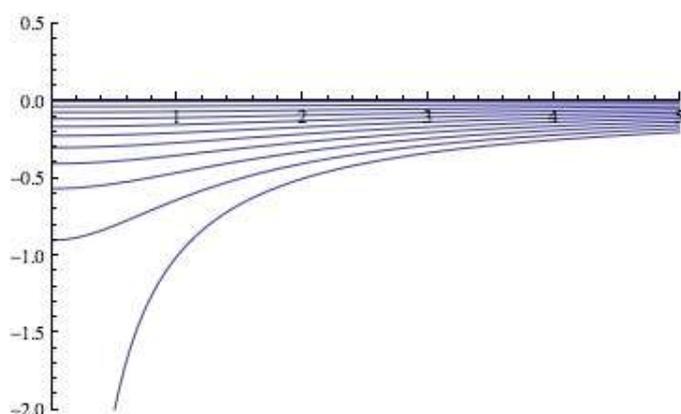


Figura II.11 – Potencial de Coulomb de *Softcore* para diferentes valores de λ_{Soft} (HTTP://LAMMPS.SANDIA.GOV, 2012)

fim de determinar quantos e quais estados intermediários são necessários para um cálculo suficientemente bom da energia livre de solvatação.

II.4 Campos de força

Um dos pontos essenciais para o sucesso de cálculos por simulação molecular é a modelagem correta das interações entre as partículas do sistema, átomos ou pseudo-átomos, dependendo do grau de abstração dos detalhes. Ao conjunto de equações e seus parâmetros que compõem um determinado modelo de interação, dá-se o nome de campo de força (CF).

Campos de força podem variar na complexidade do equacionamento e na filosofia de parametrização. Por exemplo, dois dos principais campos de força: AMBER (CORNELL et al., 1995) e CHARMM (BROOKS et al., 1983) valem-se de dados experimentais e cálculos *ab initio* para a obtenção de seus parâmetros, enquanto o também bastante utilizado GROMOS (VANGUNSTEREN; BERENDSEN, 1987) se vale mais do ajuste de parâmetros a dados experimentais. Muitos desses campos de força, na verdade, são um conjunto de diferentes

potenciais para diferentes classes de substâncias. Por exemplo, há o conjunto de parâmetros CHARMM para lipídeos e outro para sacarídeos.

Um outro importante CF é o OPLS (JORGENSEN; TIRADO-RIVES, 1988). Apesar de importar alguns parâmetros diretamente do AMBER, sua estratégia de parametrização, principalmente a obtenção de cargas parciais é feita de forma distinta. Enquanto o AMBER vale-se da reprodução de superfícies do potencial eletrostático calculada quanticamente para o cálculo das cargas parciais, o OPLS as estima para a reprodução de dados experimentais de diferentes moléculas orgânicas.

O refino de um determinado CF é crucial para descrição mais exata de substâncias específicas, visto que, em nome de uma transferibilidade, a maioria dos CF generalizados para várias classes de moléculas perdem em termos de qualidade na descrição delas. Entretanto, é importante mencionar que para esses CF's, a transferibilidade é crucial para a validação dos mesmos, visto que a possibilidade de se descrever satisfatoriamente uma ampla gama de sistemas é uma das principais causas do sucesso da simulação molecular.

Entretanto, é preciso ter cautela ao refinar os parâmetros de um CF. Nos cálculos envolvendo esses modelos, há um fortuito cancelamento de erros entre os diferentes termos e por isso fala-se em compatibilidade entre os CF's. Uma determinada filosofia de parametrização leva a um determinado conjunto de parâmetros, cujos erros se cancelam. Porém, é bastante improvável que isso aconteça ao se combinar valores obtidos de forma diferente. Sendo assim, o refino de um determinado CF deve sempre se seguir de testes que mostrem que a nova metodologia de parametrização levou a resultados coerentes.

Essa consideração é extremamente importante, apesar de amplamente ignorada, quando se quer descrever sistemas contendo diferentes moléculas, como, por exemplo, no cálculo da interação entre um candidato a fármaco e uma proteína. Muitas vezes, o fármaco ainda não foi parametrizado seguindo a metodologia do CF que descreve a proteína. Então, é necessário parametrizá-lo da mesma maneira que a proteína de forma a se obter o desejado cancelamento de erros.

II.4.1 Modelagem matemática dos campos de força

Quanto ao equacionamento dos termos potenciais de interação atômica, há semelhanças e diferenças entre os diferentes CF's. Na equação II.23, está expresso o modelo do potencial interatômico para o campo de forças AMBER.

$$V_{CF} = \sum_{\text{ligações}} \frac{K_r}{2}(r - r_0)^2 + \sum_{\text{ângulos}} \frac{K_\theta}{2}(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedros}} K_n[1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \quad (\text{II.23})$$

$$+ \sum_{\text{impróprios}} K_n[1 + \cos(n\phi - \gamma_n)] + \sum_{i < j} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi \epsilon_0 r_{ij}}$$

A equação acima é considerada somente para a situação $r_{ij} < R_c$. Onde R_c é o raio de corte do sistema. Para átomos separados por uma distância maior que o raio de corte, o potencial entre os átomos é calculado por correções de longo alcance, tanto para o termo de LJ quanto para o de Coulomb. Para o primeiro, pode-se empregar a equação II.24 (SUN, 1998). Já para o termo coulômbico é comum empregar as somas de Ewald (FRENKEL; SMIT, 2002) ou, então, a técnica *particle per particle mesh* que é mais eficiente, em termos computacionais, que as somas de Ewald (HOCKNEY; EASTWOOD, 1989). Essas correções para a interação eletrostática envolvem um mapeamento das cargas parciais dos átomos em uma malha, onde então resolve-se a equação de Poisson para obter o potencial eletrostático.

$$E_{LJ-la} = \sum_{i < j} \rho_j 4\pi \int_{R_c}^{\infty} g_{ij}(r) E_{LJ}(r_{ij}) r_{ij}^2 dr_{ij} \quad (\text{II.24})$$

Na equação acima, p_j é a densidade numérica de partículas do tipo j , g_{ij} é a função de distribuição radial da partícula j tendo como referência central uma partícula do tipo i e E_{LJ} é a energia potencial oriunda do termo de Lennard-Jones,

Os dois primeiros e os dois últimos termos da equação II.23 são comuns a boa parte dos CF's (por exemplo AMBER, CHARMM e OPLS). O primeiro termo reflete a contribuição de ligações covalentes modeladas como um potencial harmônico, onde K_r e r_0 são a constante de força e distância de equilíbrio de uma dada ligação. Para compor outros efeitos intramoleculares o potencial conta um termo harmônico para o desvio de ângulo de equilíbrio, onde K_θ e θ_0 são também a constante de força e ângulo de referência, respectivamente. Esses parâmetros de ligação e ângulo são, em geral, obtidos para melhor ajustar propriedades vibracionais como o espectro no infravermelho, mas há métodos de se obtê-los através da manipulação da matriz Hessiana calculada em nível quântico.

Os dois últimos termos da equação II.23 dizem respeito a interações não covalentes entre átomos. O primeiro deles é denominado potencial de Lennard-Jones (LJ) 6-12, responsável pela modelagem das forças de van der Waals. A parte da equação contendo r^{-12} representa a descrição da repulsão atômica a curtas distâncias e a parte contendo r^{-6} descreve a atração a longas distâncias entre os átomos devido à força de dispersão. O parâmetro ϵ_{ij} é o valor mínimo do potencial de LJ entre o átomo i e o átomo j e σ_{ij} é relacionado com o raio de van der Waals e é definido como a distância na qual ocorre o primeiro zero do potencial.

Em geral, parametriza-se apenas o potencial de LJ entre átomos do mesmo tipo e parâmetros de interação entre átomos distintos podem ser obtidos utilizando-se regras de combinação, como as de Lorentz-Berthelot:

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (\text{II.25})$$

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2} \quad (\text{II.26})$$

O último termo da equação II.23 se origina da clássica lei de Coulomb para o potencial eletrostático entre duas partículas carregadas, onde, ϵ_0 é a constante dielétrica do vácuo e q_i é a chamada carga parcial do átomo i .

É importante ressaltar que, para os termos referentes às interações de LJ e de Coulomb, existe um fator de escalonamento para átomos separados por até duas ligações, que depende do campo de forças. No caso de alguns conjuntos do AMBER e OPLS a contribuição de LJ para esses átomos é ignorada, enquanto que o potencial eletrostático para eles é multiplicado por 0,5. Já para o CHARMM, a interação, tanto coulômbica quanto de van de Waals, é ignorada.

Os parâmetros de Lennard-Jones representam o maior desafio na modelagem dos CF. Em geral, eles são obtidos através do ajuste frente a propriedades como densidade, calor de vaporização ou ainda energia livre de solvatação em água. Yin e Mackerell (1998), em seu trabalho, expõem como dados de cálculo *ab initio* podem ser utilizados para otimizar a estimação dos parâmetros de LJ.

Mesmo que as expressões matemáticas para alguns dos termos do potencial sejam as mesmas para diferentes CF's, a obtenção de seus parâmetros é distinta. Isso pode ser ilustrado pelo cálculo das cargas parciais. Para o CF AMBER, é possível obter as cargas parciais atômicas por duas maneiras. Pela metodologia RESP (*Restrained Electrostatic Surface Potential*) (BAYLY et al., 1993), onde as cargas parciais são estimadas para que o modelo reproduza o potencial eletrostático obtido por cálculos *ab initio* no nível de teoria HF/6-31G*. Pela metodologia AM1-BCC (*Austin Model 1 - Bond Charge Correction*) (JAKALIAN; BUSH, 2000), um cálculo quântico semi-empírico é realizado (AM1) e cargas atômicas são obtidas diretamente de análise de ocupações de orbital. Depois disso, correções (BCC), já parametrizadas para reproduzir o potencial eletrostático de uma série de moléculas no nível HF/6-31G* são combinadas com as cargas atômicas do método semi-empírico, resultando nas cargas parciais almejadas. Já o CF CHARMM ajusta as cargas parciais para reproduzir o ponto de menor energia (distância e energia) entre a molécula de interesse e água obtidas em nível HF/6-31G*. Outra metodologia é a CHELPG (*CHarges from Electrostatic Potentials using a Grid based method*) (WIBERG, 1990). Essa técnica é semelhante à RESP, mas difere-se na construção da superfície do potencial eletrostático, além de utilizar uma malha muito mais refinada para o seu cálculo. No OPLS e no GROMOS as cargas parciais são obtidas de forma a reproduzir propriedades experimentais.

O terceiro e quarto termos da equação II.23 referem-se as barreiras energéticas devido as torções de ângulo diedro (quatro átomos ligados em série) e impróprio (ângulo entre a ligação de um par de átomos ij e o plano formado por três átomos jkl). É comum que suas expressões variem entre os CF's. Por exemplo, no OPLS, ambas as torções são modeladas pela equação

abaixo (JORGENSEN et al., 1996):

$$E_{tor-OPLS} = \sum_{i_d=1}^4 \frac{K_{i_d}}{2} (1 + [(-1)^{1+i_d} \cos(i_d \phi + f_{i_d} \gamma_{i_d})]) \quad (\text{II.27})$$

Em geral, os valores de f_{i_d} são zero.

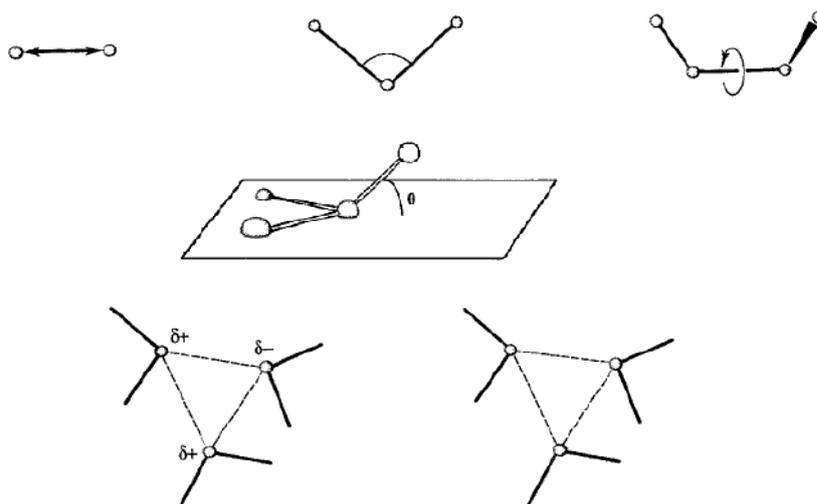


Figura II.12 – Diagramas com as interações modeladas por CF's do tipo I (LEACH, 2001)

Para a maioria dos CF's, a obtenção dos parâmetros para os termos de torção envolvem a construção, por cálculos quânticos, de uma superfície de energia variando-se o ângulo da torção em questão e otimizando as estruturas em cada ponto fixando a torção. Como esses cálculos consideram todas as interações, os parâmetros das expressões dos CF's são estimados para melhor ajuste da curva resultante da diferença entre os cálculos obtidos em nível *ab initio* e energias obtidas por dinâmica ou mecânica molecular com todas as interações, exceto a torção em estudo (WANG et al., 2004) (JORGENSEN et al., 1996). Essa metodologia exige que todos os demais parâmetros já tenham sido obtidos e otimizados para que se possa modelar corretamente os termos de diedro.

CF's baseados na equação II.23 são classificadas como do tipo I e representam as equações mais simples da modelagem molecular, são computacionalmente menos custosas e as mais ubíquas em cálculos de dinâmica molecular. Tais modelos são incapazes de descrever satisfatoriamente espectros vibracionais, pois essas são funções dos modos normais de uma molécula e envolvem o acoplamento de várias coordenadas internas e, além disso, a aproximação harmônica superestima as frequências vibracionais.

Os campos de força do tipo I são utilizados no cálculo de propriedades de fase condensada. Há também os campos de força do tipo II e tipo III e são utilizados para o cálculo de propriedades espectroscópicas. CF's do tipo II se caracterizam por possuírem potenciais anarmônicos como o

potencial de Morse para estiramento de ligação (equação II.28 abaixo). Nessa equação, D_{Morse} e α_{Morse} são parâmetros relacionados a à profundidade do poço energético e à rigidez da ligação respectivamente.

$$E_{lig-Morse} = D_{Morse}(1 - e^{-\alpha_{Morse}(r-r_0)})^2 \quad (\text{II.28})$$

O tipo III, por sua vez, envolve os chamados termos cruzados em sua modelagem. Tais termos objetivam descrever o acoplamento entre as coordenadas internas e representam interações do tipo ligação-ligação, ligação-deformação angular, ligação-torção e etc. São computacionalmente mais custosos e são comuns em cálculos de mecânica molecular, onde cálculos de mecânica clássica são realizados para descrever moléculas isoladas e descrever corretamente espectros vibracionais e/ou permitir a análise conformacional (LEACH, 2001).

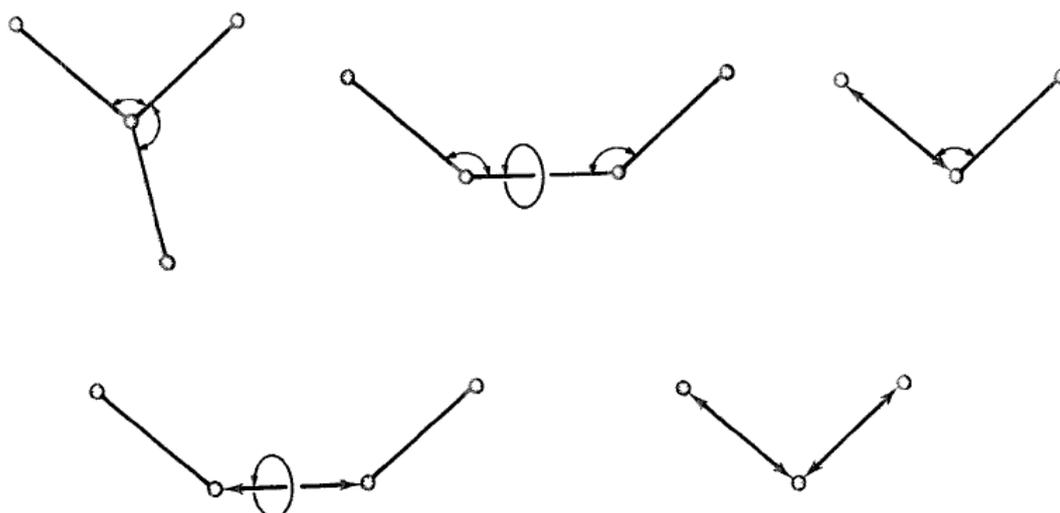


Figura II.13 – Diagramas com as interações modeladas por CF's do tipo III (LEACH, 2001)

Apesar do CF CHARMM possuir o potencial de Urey-Bradley (equação II.29) que visa descrever o acoplamento entre ligações consecutivas, ele é considerado do tipo I. Esse termo cruzado é modelado como um potencial harmônico entre o primeiro e terceiro átomos de uma trinca em série.

$$E_{U-B} = \frac{K_{U-B}}{2}(r_{1,3} - r_{1,30})^2 \quad (\text{II.29})$$

Outra limitação dos CF's que seguem a equação II.23 é a ausência de polarização explícita. A aplicação de um campo externo ou o movimento de outras moléculas no sistema pode levar à polarização, ou seja, o meio é capaz de induzir mudanças na distribuição de cargas

dos átomos de uma molécula. É de se esperar que sistemas contendo íons sejam descritos de forma insatisfatória por cargas parciais, sobretudo quando as mesmas são calculadas para reproduzir o potencial eletrostático gerado pela molécula isolada, como na metodologia RESP.

Para contornar esse problema, há CF's polarizáveis, como por exemplo o desenvolvido por Ponder et al. (2010) (AMBER AMOEBA). O tratamento desses modelos é computacionalmente mais oneroso devido a influência mútua que cada molécula tem sobre a outra. Por conta disso, o emprego desses CF's é mais comum em cálculos de mecânica molecular (LEACH, 2001).

II.5 Cálculos *ab initio*

Na modelagem molecular, há um compromisso entre o nível de detalhamento e esforço computacional. Há propriedades que podem ser extraídas com boa precisão com algum grau de abstração de detalhes e outras em que a mais refinada descrição é necessária. Muitas propriedades termodinâmicas, estruturais e de transporte podem ser obtidas analisando somente a dinâmica dos átomos em nível clássico, entretanto o estudo de processos químicos em nível atômico necessita do tratamento explícito dos elétrons, o que implica na necessidade de cálculos quânticos.

O sucesso da mecânica clássica para conectar o movimento microscópico de átomos com o cálculo de propriedades macroscópicas está intimamente relacionado com um dos pontos de partida para modelagens *ab initio*: a aproximação de Born-Oppenheimer. Essa aproximação mostra que a dinâmica dos elétrons é muito mais rápida que a dos núcleos, ou seja, os elétrons reagem praticamente instantaneamente frente a variações na posição de núcleos. Assim, é possível desacoplar movimentos nucleares dos eletrônicos.

Para estudar os movimentos eletrônicos, é necessário recorrer às equações da mecânica quântica. Em princípio, a equação de Schrödinger (II.30) descreve o comportamento de qualquer sistema microscópico, ou seja, de posse da função de onda do sistema seria possível calcular qualquer propriedade dele. Contudo, não há resolução analítica da equação de Schrödinger para sistemas poli-eletrônicos e, assim, há a necessidade de técnicas numéricas para tratar quanticamente moléculas.

$$\hat{H}\Psi_i = E_i\Psi_i \quad (\text{II.30})$$

II.5.1 O método Hartree-Fock (HF)

A aproximação Hartree-Fock (HF), ou método do campo autoconsistente, é uma das primeiras metodologias úteis para cálculos quânticos de sistemas poli-eletrônico e também é usado como ponto de partida para cálculos variacionais mais sofisticados.

O método HF envolve, *a priori*, a resolução de uma série de equações integrodiferenciais de autovalor para encontrar a função de onda do sistema que é um produto antissimetrizado de spin-orbitais obtido através da construção dos determinantes de Slater (equação II.31) (SZABO; OSTLUND, 1996).

$$\Psi(r_{e1}, r_{e2}, \dots, r_{eN_e}) = \frac{1}{\sqrt{N_e!}} \begin{vmatrix} \chi_1(r_{e1}) & \chi_2(r_{e1}) & \cdots & \chi_N(r_{e1}) \\ \chi_1(r_{e2}) & \chi_2(r_{e2}) & \cdots & \chi_N(r_{e2}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(r_{eN_e}) & \chi_2(r_{eN_e}) & \cdots & \chi_N(r_{eN_e}) \end{vmatrix} \quad (\text{II.31})$$

Onde χ representa um spin-orbital obtido a partir da multiplicação entre um orbital molecular ψ por uma das duas funções de spin: $\alpha_s(\omega)$ ou $\beta_s(\omega)$.

Através da contribuição de Roothan, o mesmo cálculo pode ser convertido em equações algébricas por meio da introdução de um conjunto de funções chamadas funções de base e, então, álgebra matricial pode ser utilizada para a resolução do problema (SZABO; OSTLUND, 1996).

O método de Roothan consiste em expandir os orbitais moleculares em combinações lineares de funções de base:

$$\psi_i = \sum_{a=1}^K c_{ai} \phi_a \quad (\text{II.32})$$

Dada a natureza do espaço vetorial das funções de onda, seria necessário um número infinito de funções de base. Obviamente, isso é impraticável, e, então é necessário que se tenha cautela na escolha de um conjunto de funções de base adequado para se descrever um determinado sistema.

As equações de Roothan, seguindo a formulação Hartree-Fock para camada fechada e bases espaciais reais não ortogonais, são dadas por (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$\sum_b F_{ab} C_{bi} = \xi_i \sum_b S_{ab} C_{bi} \quad (\text{II.33})$$

Onde, ξ_i são os autovalores da equação e correspondem aos valores de energia dos orbitais moleculares; C_{bi} é a matriz de coeficientes onde um elemento genérico representa a contribuição de uma função de base b para o orbital molecular i . S_{ab} é a chamada matriz de *overlap* dada por:

$$S_{ab} = \langle \phi_a | \phi_b \rangle \quad (\text{II.34})$$

F_{ab} é a chamada matriz de Fock e é dada pela seguinte formulação (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$F_{ab} = H_{ab}^{core} + G_{ab} \quad (\text{II.35})$$

$$H_{ab}^{core} = T_{ab} + V_{ab} \quad (\text{II.36})$$

$$T_{ab} = \left\langle \phi_a \left| \frac{-1}{2} \nabla^2 \right| \phi_b \right\rangle \quad (\text{II.37})$$

$$V_{ab} = \left\langle \phi_a \left| - \sum_a \frac{Z_a}{|\vec{r}_e - \vec{R}_a|} \right| \phi_b \right\rangle \quad (\text{II.38})$$

$$G_{ab} = \sum_{cd} P_{cd} \left[\left\langle \phi_a(r_{e1}) \phi_b(r_{e1}) \left| r_{e12}^{-1} \right| \phi_c(r_{e2}) \phi_d(r_{e2}) \right\rangle - \frac{1}{2} \left\langle \phi_a(r_{e1}) \phi_d(r_{e1}) \left| r_{e12}^{-1} \right| \phi_c(r_{e2}) \phi_b(r_{e2}) \right\rangle \right] \quad (\text{II.39})$$

$$P_{ij} = 2 \sum_a^{\frac{N_e}{2}} C_{ia} C_{ja} \quad (\text{II.40})$$

$$r_{e12}^{-1} = \frac{1}{|\vec{r}_{e1} - \vec{r}_{e2}|} \quad (\text{II.41})$$

Onde P_{ij} é chamada de matriz de densidade e r_{e12}^{-1} é o operador de dois elétrons.

Das equações acima, fica claro que o método de Hartree-Fock envolve um procedimento iterativo uma vez que há dependência mútua entre os autovetores da equação de Roothan. Importante notar que para a resolução do método é necessário diagonalizar a matriz de Fock. Para tanto, quando é utilizado um conjunto de bases não ortogonais, é necessário diagonalizar a matriz S_{ab} para que a equação II.33 possa ser reescrita sob a forma de um problema de diagonalização de matriz. Existem diversas formas de diagonalizar S_{ab} (SZABO; OSTLUND, 1996).

Após a convergência dos resultados, os autovetores da matriz de Fock são os orbitais moleculares gerados pelo conjunto de funções de base e os autovalores são os respectivos valores de energia. Lembrando que a função de onda é calculada por um determinante de Slater envolvendo os orbitais ocupados.

II.5.2 O método de Møller-Plesset de segunda ordem (MP2)

O método HF não é capaz de descrever sistemas químicos quantitativamente, mesmo valendo-se de uma base infinita, devido ao tratamento aproximado da correlação eletrônica e pela maneira incorreta de se realizar a antissimetrização da função de onda. Para melhorar a descrição do sistema, há diferentes métodos, como por exemplo a interação de configuração (CI), onde a função de onda do sistema é aproximada por uma combinação linear de diferentes funções de onda resultantes de um cálculo prévio como, por exemplo, Hartree-Fock.

Outro método para se refinar os cálculos HF é o método da perturbação de Møller-Plesset (MP). Esse método vale-se do formalismo da teoria da perturbação formulado por Rayleigh e Schrödinger (SZABO; OSTLUND, 1996). Nessa teoria, acopla-se o sistema real a um sistema de referência, cuja solução da equação de Schrödinger é conhecida. Sejam \hat{H} e \hat{H}_0 os operadores hamiltonianos do sistema real e de referência respectivamente:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}' \quad (\text{II.42})$$

Onde \hat{H}' é chamado de perturbação e λ é um parâmetro de acoplamento. A equação de Schrödinger para o sistema real fica:

$$\hat{H}\Psi_n = (\hat{H}_0 + \lambda \hat{H}')\Psi_n = E_n \Psi_n \quad (\text{II.43})$$

Na equação acima, Ψ_n e E_n são, respectivamente, a função de onda e energia do n -ésimo nível quântico do sistema. Se a referência não for muito diferente do sistema real, é razoável supor que as variações da função de onda com o parâmetro de acoplamento sejam pequenas e é possível escrever a dependência de Ψ_n e E_n com λ por uma série de Taylor (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$\Psi_n = \sum_{k=0}^{\infty} \Psi_n^{(k)} \quad (\text{II.44})$$

$$E_n = \sum_{k=0}^{\infty} E_n^{(k)} \quad (\text{II.45})$$

Onde:

$$\Psi_n^{(k)} = \frac{1}{k!} \left(\frac{\partial^k \Psi_n}{\partial \lambda^k} \right)_{\lambda=0} \quad (\text{II.46})$$

$$E_n^{(k)} = \frac{1}{k!} \left(\frac{\partial^k E_n}{\partial \lambda^k} \right)_{\lambda=0} \quad (\text{II.47})$$

Valendo-se da condição de normalização intermediária (LEVINE, 2009):

$$\langle \Psi_n | \Psi_n^{(0)} \rangle = 1 \quad (\text{II.48})$$

É possível mostrar que para qualquer k diferente de 0:

$$\langle \Psi_n^{(k)} | \Psi_n^{(0)} \rangle = 0 \quad (\text{II.49})$$

O que permite reescrever a equação II.42 da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \hat{H}_0 \Psi_n^{(0)} + \lambda \hat{H}_0 \Psi_n^{(1)} + \lambda \hat{H}' \Psi_n^{(0)} + \lambda^2 \hat{H}' \Psi_n^{(1)} + \dots = \\ = E_n^{(0)} \Psi_n^{(0)} + \lambda E_n^{(0)} \Psi_n^{(1)} + \lambda E_n^{(1)} \Psi_n^{(0)} + \lambda^2 E_n^{(1)} \Psi_n^{(1)} + \dots \end{aligned} \quad (\text{II.50})$$

Por inspeção, é possível achar um conjunto de equações que permite encontrar os valores das correções de qualquer ordem tanto para a função de onda quanto para energia. Por exemplo, a correção de segunda ordem para a energia é (LEVINE, 2009):

$$E_n^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{\langle \Psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_n^{(0)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad (\text{II.51})$$

Na derivação da equação acima, é feita a consideração de que a correção de primeira ordem para a função de onda $\Psi_n^{(1)}$ pode ser descrita como uma combinação linear de todas as soluções possíveis para o sistema de referência. O método MP2 vale-se da solução do cálculo HF como referência para a construção de correções de segunda ordem para a energia e a equação II.51 passa a ser escrita como uma expansão em todos os determinantes de Slater possíveis de serem gerados como soluções de um cálculo HF.

II.5.3 Funções de base

Um dos pontos importantes para o sucesso de cálculos quânticos é a escolha de um conjunto adequado de funções de base para descrever um determinado composto. Um dos conjuntos é a base de Pople, apesar de ser considerado um conjunto de funções de qualidade inferior, é o mais popular em metodologias de parametrização de CF's. Constitui-se da aproximação, por funções gaussianas, dos orbitais atômicos oriundos da solução do problema para o átomo hidrogenoide. Pode variar no número de gaussianas utilizadas para descrever elétrons de Valência e/ou de caroço, além de pode incluir funções de maior momento angular para melhor descrever polarização e funções difusas para descrever ânions e estados excitados (LEACH, 2001). Os coeficientes e expoentes de cada gaussiana são obtidos com o objetivo de minimizar a energia de átomos isolados em cálculos HF.

Outro exemplo importante são as funções do tipo *Correlation-Consistent*. Também consiste de funções gaussianas, onde apenas algumas delas são obtidas da mesma forma que as funções de Pople. A outra parte delas é obtida de forma a recuperar a maior quantidade possível da energia de correlação em um cálculo CI.

II.5.4 Cálculo de constantes de força

Pequenos desvios em relação a posições de equilíbrio de uma determinada coordenada podem ser bem descritos pela aproximação do potencial harmônico. Por isso, constantes de força do estiramento e deformação angular podem ser obtidas através do cálculo da matriz Hessiana da energia da molécula em relação ao conjunto de coordenadas de interesse.

Para o cálculo das constantes de força dos CF's utilizados em cálculos de dinâmica e mecânica molecular, é necessário calcular a Hessiana em relação às coordenadas internas (y_i 's) da molécula:

$$K_{ij} = \frac{\partial^2 E}{\partial y_i \partial y_j} \quad (\text{II.52})$$

O problema desse tipo de cálculo é o fato de que, diferentemente dos modos normais, movimentos em relação às coordenadas internas da molécula são acoplados. Assim, o cálculo das constantes de força de modos internos de vibração são altamente dependentes da escolha de coordenadas utilizadas no cálculo da Hessiana. Ademais, sabe-se que a aproximação harmônica superestima as frequências de vibração e fatores de escalonamento são, em geral, necessários para dar conta desse desvio. Em Merrick et al. (2007), podem ser encontrados valores para esses fatores para cada nível e base empregada em um cálculo quântico.

Boatz e Gordon (1989) descrevem como fazer a escolha de coordenadas para a melhor descrição dos modos normais de vibração em termos dos modos internos. Os autores elaboraram quatro regras para a escolha das coordenadas. O conjunto de coordenadas internas deve ser completo: $3N_a - 6$ coordenadas ($3N_a - 5$ para moléculas lineares); todos os dobramentos de ângulo equivalentes devem ser considerados; o número mínimo de torções para formar um conjunto completo deve ser utilizado; as torções utilizadas devem ser definidas por átomos que sejam simetricamente equivalentes.

Nesse mesmo trabalho e em Halgren (1988), foi observado que as constantes de força de deformação angular é muito mais suscetível à escolha de coordenadas que as constantes de força de estiramento de ligação. Há outros métodos para obter as constantes de força que tentam evitar esse tipo de problema e podem ser encontrados em Seminario (1996), Konkoli e Cremer (1998) e Halgren (1988).

O cálculo da Hessiana em coordenadas internas inclui a possibilidade de se calcular constantes de força para essas torções e podem servir verificar a influência dessas coordenadas

em outras. Com isso, esse tipo de cálculo poderia ser usado para se checar a necessidade de parametrizar uma dada torção.

II.6 Simulação molecular de líquidos iônicos

Estudos de líquidos iônicos por simulação molecular são de grande interesse, pois permitem visualizar o arranjo molecular dos íons que é responsável por conferir propriedades únicas a esses compostos. É um campo que avança rapidamente graças a simbiose entre experimentos e as simulações. Muitas vezes, uma simulação de um determinado líquido iônico fornece informações que depois se confirmam experimentalmente.

O ponto de partida para as simulações é o refinamento de algum campo de força para melhor descrever as interações entre os átomos de um determinado LI. A estratégia varia, podendo utilizar cálculos *ab initio* ou se apoiar em metodologias de estimação de parâmetros para melhor reproduzir certas propriedades.

Na literatura, podem ser encontrados diversos artigos que parametrizam LI's caso a caso, ou seja, os parâmetros de um campo de força, utilizado para descrever uma vasta gama de compostos, são ajustados para tentar descrever o comportamento de um LI. Os parâmetros de LJ são os mais complicados de serem obtidos (LEACH, 2001). Em geral, sua obtenção envolve uma série de simulações para se conseguir estimá-los de forma a reproduzir alguma propriedade. Por isso, o primeiro passo é identificar quais tipos de átomos já parametrizados em um campo de força podem ser designados como representativos dos átomos de um LI. Isso é feito com base em intuição química, reconhecendo estruturas que se comportem de forma similar. A partir desse ponto, procura-se obter ou refinar os parâmetros restantes por meio de metodologias compatíveis com o campo de força escolhido.

O grupo de Edward Maginn, por exemplo, dedicou-se ao desenvolvimento de parâmetros para LI's constituídos de cátions imidazólio. Em Cadena et al. (2004), os autores refinaram os parâmetros do CF CHARMM, principalmente as cargas parciais que foram obtidas a partir da média tomada entre resultados do método CHELPG para diferentes estruturas dos íons. Nesse mesmo trabalho, os autores foram capazes de simular a estrutura microscópica por trás da solubilidade de dióxido de carbono em diferentes LI's de cátions imidazólio, concluindo que os principais responsáveis pela solubilidade do gás eram os ânions.

Em Andrade et al. (2002), os autores refinaram os parâmetros do CF AMBER do resíduo histidina para a descrição do cátion imidazólio, pois esse resíduo apresentaria uma estrutura molecular semelhante ao cátion. Os autores foram capazes de calcular densidade, difusão, fator estrutural e frequências vibracionais dos LI's $[EMIM][BF_4]$, $[BMIM][BF_4]$, $[EMIM][AlCl_4]$ e $[BMIM][AlCl_4]$ em concordância com dados experimentais. Um procedimento semelhante foi realizado por Liu et al. (2004) na parametrização de LI's também baseados em cátions

imidazólio, mas contendo o ânion $[PF_6]$

Liu et al. (2010) e Sirjoosingh et al. (2009) refinaram uma série de AAIL's constituídos de cátions imidazólio a partir do refino de parâmetros do AMBER. Nos dois trabalhos, a principal modificação foi na obtenção de cargas parciais por meio de cálculos de teoria de funcional de densidade valendo-se de base de Pople com a inclusão de função difusa e de polarização para átomos pesados. Liu et al. (2010) validaram os parâmetros através do cálculo de expansividade volumétrica e capacidade calorífica a P constante. Já Sirjoosingh et al. (2009) objetivaram o cálculo de propriedades de transporte e obtiveram apenas resultados qualitativos. Os autores argumentaram que a utilização de CF's polarizáveis pudesse ser essencial para a descrição de tais propriedades em LI's. Esse fato foi evidenciado no trabalho de Wu et al. (2014), onde os autores conseguiram calcular com boa precisão coeficientes de difusividade para AAIL's utilizando um campo de força polarizável.

Fileti e Chaban (2014) refinaram parâmetros do CF CHARMM para AAIL's constituídos do cátion $[EMIM]$. O diferencial de seu trabalho é o fato da obtenção dos parâmetros, principalmente cargas parciais e alguns parâmetros de LJ, ter sido totalmente guiada pelos resultados de cálculos quânticos envolvendo o par de íons e não cátion e ânion isolados como o de costume. Os autores valeram-se de cálculos de superfície do potencial eletrostático por meio de teoria do funcional da densidade.

Como pode ser visto, LI's baseados em cátions imidazólio são os mais estudados, tanto experimentalmente quanto computacionalmente. Entretanto, também é possível encontrar parametrizações para LI's baseados em outros cátions. Um exemplo é o trabalho de Zhou et al. (2007), onde os autores refinaram os parâmetros do AMBER para AAIL's baseados no cátion tetrabutílfosfônio. Os autores obtiveram as cargas parciais por meio da técnica RESP com a superfície do potencial eletrostático obtida por meio de cálculos por teoria do funcional de densidade com base de Pople contendo funções difusas e de polarização nos átomos pesados. As constantes de força de ligação e ângulo foram ajustadas para reproduzir dados vibracionais experimentais e de cálculos quânticos. Por fim, os autores obtiveram os potenciais de torção por meio do procedimento descrito na sessão II.4. Os parâmetros foram validados através do cálculo de densidade e capacidade calorífica.

O grupo de pesquisa formado por José Canongia Lopes e Agílio Pádua talvez seja responsável pela parametrização de maior abrangência na área de LI's. O campo de forças dos autores (CL&P) (LOPES et al., 2004) (LOPES; PÁDUA, 2004) (LOPES; PÁDUA, 2006) (LOPES et al., 2008) (ANIONS et al., 2010) (LOPES; PÁDUA, 2012) descreve uma variedade de cátions e ânions, dentre eles: cátions do tipo imidazólio, fosfônio e amônio. A parametrização foi feita com os íons isolados visando a combinação entre cátions e ânions, além disso, os parâmetros foram obtidos de forma a serem transferíveis entre componentes com estrutura semelhante.

O CF CL&P baseia-se no refino do OPLS. Parâmetros de LJ e a maioria das constantes de força são obtidas diretamente do OPLS ou do AMBER. Quando há a falta de alguma constante

de forças, a mesma é obtida por meio de cálculos de Hessiana ou pela correlação empírica de Halgren (HALGREN, 1988). Otimizações de geometria para obtenção de coordenadas de referência ou para o cálculo da Hessiana são feitos em nível Hartree-Fock utilizando a base de Pople 6-31G. Obtida a geometria de equilíbrio, as cargas parciais são obtidas pela metodologia CHELPG utilizando um cálculo quântico mais sofisticado, valendo-se do método MP2 e da base *Correlation-Consistent* de Dunning CC-pVTZ com a inclusão de funções de momento angular f . Por fim, as torções são obtidas através da metodologia descrita na sessão II.4, com otimizações feitas em HF e base 6-31G e os cálculos de energia na geometria de equilíbrio em MP2 com base CC-pVTZ(-f).

Inicialmente, a validação foi feita somente com base no cálculo de densidade. Mas com a descoberta da capacidade de volatilização de LI's em determinadas condições (EARLE et al., 2006), foi possível confrontar valores de entalpia de vaporização. Ambas as propriedades foram preditas com razoável precisão. Em (LOPES; PÁDUA, 2006), os autores testaram o desempenho do campo de forças frente a dados de espectroscopia Raman e também obtiveram sucesso.

Uma interessante aplicação do CF CL&P está descrita em Lopes et al. (2006). Nesse trabalho, os autores observaram o arranjo molecular peculiar de sistemas contendo o LI $[BMIM][PF_6]$ puro e com os solutos: água, acetonitrila, hexano e metanol. O solvente se organiza em domínios polares (proximidades do anel imidazólio) e apolares (radical butila). Os autores observaram, por meio do cálculo da FDR, que dependendo da natureza do soluto, esse se localizaria preferencialmente em algum desses domínios. Por exemplo, o hexano se localizaria nos domínios apolares e a água nos polares.

Não obstante o sucesso do CF CL&P no cálculo de propriedades termodinâmicas, a transferibilidade objetivada prejudica o cálculo preciso de diversas quantidades, notavelmente as de transporte. Com isso, os parâmetros de CL&P passaram a ser um marco inicial para refinamento quando se deseja descrições mais precisas de algum líquido iônico específico. Bhargava e Balasubramanian (2007) refinaram os parâmetros do CL&P para o $[BMIM][PF_6]$ para melhorar a descrição de propriedades de transporte. Os autores escalonaram as cargas iônicas para 0,8 e ajustaram alguns parâmetros de LJ com o auxílio do cálculo da função de correlação de par obtida por dinâmica molecular *ab initio*. Outro exemplo de refinamento do CL&P é o trabalho de Köddermann et al. (2007), onde os autores ajustaram parâmetros de LJ para reproduzir propriedades de transporte.

Por fim, é interessante citar cálculos de solubilidade envolvendo gases em líquidos iônicos. Esse tipo de investigação vem se tornando bastante popular, uma vez que um grande chamariz dos LI's é a sua possível utilização na extração de dióxido de carbono de combustíveis. Em Ghobadi et al. (2011), os autores calcularam a solubilidade de SO_2 e CO_2 em diferentes LI's via método de inserção de partícula de Widom (FRENKEL; SMIT, 2002). Em Liu et al. (2014), o objetivo foi calcular a constante de Henry de diferentes gases em diferentes temperaturas no LI $[EMIM][NTf_2]$. Valendo-se do cálculo de energia livre por meio da técnica BAR, os autores

conseguiram obter resultados bastante precisos para o gás CO_2 .

Capítulo III - Metodologia

III.1 Cálculos Quânticos

Foram simuladas três espécies químicas em nível quântico: metanol, glicinato e o cátion etil-metil-imidazólio. O objetivo primário dos cálculos nesse nível era o de comparar os valores obtidos para as constantes de força de estiramento de ligação e dobramento de ângulo, com os valores dessas constantes retirados de campos de força. Também comparou-se com os valores obtidos pela utilização de fatores de escalonamento de frequências vibracionais descrito em Merrick et al. (2007).

O metanol foi escolhido como um modelo mais simples em virtude do número pequeno de coordenadas. Os valores de referência das constantes de força foram retirados do campo de força OPLS (JORGENSEN et al., 1996). A espécie glicinato foi selecionada para testar o desempenho dessa metodologia frente a ânions e os parâmetros de referência foram retirados de (ZHOU et al., 2007). Por último, o cátion [EMIM] foi escolhido por ser uma espécie bastante representativa do universo dos LI's, os parâmetros de referência foram retirados do CF CL&P (LOPES et al., 2004).

Otimizou-se a geometria de cada molécula isolada em dois diferentes níveis de cálculo, cada um com uma base distinta, objetivando verificar o efeito de cálculos quânticos mais sofisticados na obtenção dos resultados. Primeiramente, otimizou-se a geometria das moléculas em cálculo Hartree-Fock-Restrito (RHF) com a base de Pople triplo- ζ com funções de polarização para átomos leves e pesados (6-311**). Posteriormente, otimizou-se a estrutura das moléculas em nível MP2 com a base triplo- ζ de Dunning com funções difusas AUG-CC-pVTZ para o glicinato e metanol e duplo- ζ AUG-CC-pVDZ para o cátion.

Em cada geometria de equilíbrio, calculou-se a Hessiana da energia em relação a um conjunto de coordenadas internas fornecidas. Para todas as moléculas, o conjunto de coordenadas escolhido constitui-se de todas as ligações e ângulos, para o cálculo das respectivas constantes de força, atendendo à segunda condição descrita em Boatz e Gordon (1989). Quando coordenadas redundantes foram utilizadas, as constantes de força foram o resultado da média aritmética calculada para cada coordenada.

Por fim, para obter um conjunto completo, acrescentou-se torções de forma a alcançar $3N_a - 6$ coordenadas independentes. Os conjuntos de coordenadas podem ser encontrados no apêndice B.

Todos os cálculos foram realizados utilizando-se o pacote de código aberto GAMESS (versão 1/05/2012) (*General atomic and molecular electronic structure system*) (SCHMIDT, 1993). Por fim, comparou-se os resultados obtidos com os valores das referências citadas acima.

III.2 Simulação molecular

Simulações de dinâmica molecular foram realizadas para o cálculo das energias livre de solvatação de quatro sistemas envolvendo um soluto e um líquido iônico. Além disso, calculou-se a função de distribuição radial de alguns tipos de átomos tidos como relevantes para processo de solvatação. Todas as simulações foram feitas utilizando o pacote de código aberto LAMMPS (versão 06/08/2014) (*Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator*) (PLIMPTON, 1995) e as caixas de simulação foram construídas com o auxílio do código PACKMOL (Packing Optimization for Molecular Dynamics Simulations) (MARTÍNEZ et al., 2009).

Primeiramente, com o objetivo de validar a simulação, calculou-se as densidades de quatro líquidos iônicos puros: bis(tri-fluor-metil)sulfonil)imida de etil-metil-imidazólio ($[EMIM][NTf_2]$); hexafluorofosfato de butil-etil-imidazólio ($[BMIM][PF_6]$); metil-sulfato de tributil-metil-fosfônio ($[P_{4,4,4,1}][C_1SO_4]$) e glicinato de etil-metil-imidazólio ($[EMIM][GLY]$).

Para o cálculo das energias livres de solvatação, simulou-se quatro sistemas. Três deles constituídos de trans-resveratrol infinitamente diluído em cada um dos três líquidos: $[BMIM][PF_6]$, $[EMIM][GLY]$ e $[P_{4,4,4,1}][C_1SO_4]$. Para a validação da metodologia de cálculo de ΔG^* , calculou-se a constante de Henry de dióxido de carbono em $[EMIM][NTf_2]$ e comparou-se o resultado com dados calculados em Liu et al. (2014).

A exceção do ânion glicinato, todos os íons foram modelados pelo CF CL&P (LOPES et al., 2004) (LOPES; PÁDUA, 2004) (LOPES; PÁDUA, 2006) (LOPES et al., 2008) (ANIONS et al., 2010) (LOPES; PÁDUA, 2012). O ânion em questão, teve seus parâmetros retirados do trabalho de Zhou et al. (2007). Para o trans-resveratrol, o campo de força GAFF (General Amber Force Field) (WANG et al., 2004), pertencente à família de CF's do AMBER, foi utilizado. Trata-se de um CF que objetiva descrições razoáveis para um composto orgânico genérico contendo típicas funções orgânicas. As cargas parciais para essa molécula foram obtidas por meio da técnica AM1-BCC. Por último, a molécula de CO_2 foi modelada pelo CF TRAPPE (*Transferable Potentials for Phase Equilibria*) (POTOFF; SIEPMANN, 2001). No apêndice A, estão dispostos todos os parâmetros utilizados.

Para evitar que os sistemas ficassem presos em regiões de mínimo local com altas barreiras energéticas de interconversão, todas as simulações partiram de configurações com densidade cem vezes menor que os valores experimentais para os LI's. Nessa configuração, deixou-se o sistema equilibrar por um 500 ps no regime microcanônico (N, V e E especificados) valendo-se de um passo de tempo de 0,5 fs, esse procedimento visa uma otimização estrutural do sistema, uma vez que ao manter a energia do sistema constante parte da energia potencial pode se convertida em energia cinética.

Após essa etapa, elevou-se a temperatura do sistema a 1000K e com o mesmo passo de tempo, procedeu-se um resfriamento até 298 K concomitante com a compressão do sistema

com pressão do meio fixa em 1,0 atm. Ao fim do resfriamento, seguiu-se passos de dinâmica no *ensemble* isotérmico-isobárico com $T = 298K$ e $P = 1,0atm$. Para controle da temperatura e pressão foi utilizado o barostato de Nosé-Hoover onde os parâmetros de controle da flutuação para a temperatura e pressão foram, respectivamente, de cem e mil vezes o passo de tempo, conforme regras empíricas ([HTTP://LAMMPS.SANDIA.GOV](http://LAMMPS.SANDIA.GOV), 2012). Após verificada a equilibração, aumentou-se o passo de tempo para 1 fs e propriedades foram extraídas após um tempo de produção de 3 ns. Em todas as simulações o integrador de Verlet foi utilizado, o raio de corte foi de 13.5 Å para as interações de LJ e Coulomb e um raio de 3 Å para a montagem da lista de vizinhos que era atualizada a cada passo da simulação.

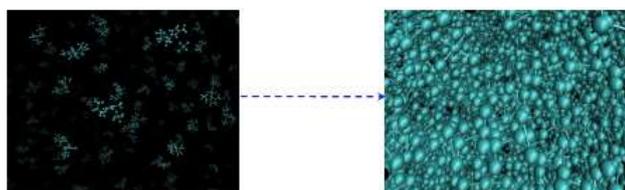


Figura III.14 – Compressão e resfriamento do sistema

Para o cálculo das energias livre de solvatação, foi empregada a metodologia do MBAR (SHIRTS; CHODERA, 2008) utilizando o *script* na linguagem de programação PythonTM que os autores fornecem em seu trabalho e pode ser encontrado em Shirts e Chodera (2012). Juntamente com a técnica do MBAR, valeu-se do potencial Softcore. Partindo do sistema com o soluto interagindo totalmente com as moléculas do solvente, percorreu-se uma série de estados intermediários de níveis de interação até se chegar no sistema onde o soluto não interagiu com o solvente. O conjunto de todos os estados simulados foi:

$$\lambda_{Soft} = (0, 0 \quad 0, 05 \quad 0, 1 \quad 0, 2 \quad 0, 3 \quad 0, 4 \quad 0, 5 \quad 0, 6 \quad 0, 7 \quad 0, 8 \quad 0, 9 \quad 1, 0)$$

Em cada estado, o nível de ativação de interação era o mesmo tanto para o potencial de Lennard-Jones quanto para o de Coulomb.

A simulação de cada estado definido por um λ_{Soft} partiu de configuração equilibrada do λ_{Soft} imediatamente superior. Em cada estado, deixou-se o sistema equilibrar por 4 ns e as propriedades foram extraídas nos 3 ns posteriores. Todas as simulações foram realizadas no *ensemble* isotérmico-isobárico a 298 K e 1 atm com barostato de Nosé-Hoover, passo de tempo de 1 fs e integrador de Verlet. A exceção foi o cálculo da constante de Henry do CO_2 em $[EMIM][Ntf2]$ que foi obtida a 300K e 1 atm.

Para os sistemas envolvendo resveratrol e líquidos iônicos, FDR's foram construídas no estado correspondente a total interação entre soluto e solvente. Todas as FDR's envolveram o oxigênio das hidroxilas do resveratrol e átomos representativos do cátion e ânion. Para o LI $[BMIM][PF_6]$, os átomos escolhidos foram: o carbono entre os nitrogênios do anel imidazólio e o carbono terminal da cadeia de butila representando o cátion e os átomos de flúor representando o ânion. Para o $[P_{4,4,4,1}][C_1SO_4]$ os átomos foram: o fósforo do cátion e o enxofre do ânion. Já

para o $[EMIM][GLY]$, os átomos foram: o carbono entre os nitrogênios do anel imidazólio, e para o ânion, os átomos de oxigênio e o nitrogênio.

Capítulo IV - Resultados e discussão

IV.1 Simulação molecular

IV.1.1 Validação da metodologia

Primeiramente, é importante mencionar que a escolha dos CF's visou respeitar o critério de compatibilidade. O campo de força para os líquidos iônicos de CL&P é parametrizado segundo a metodologia do OPLS que é compatível com o AMBER. O ânion glicinato modelado em Zhou et al. (2007) teve seus parâmetros retirados ou refinados também do AMBER. O trans-veratrol foi modelado utilizando-se o GAFF, um dos subconjuntos de parâmetros pertencentes ao AMBER, com cargas parciais obtidas pelo método AM1-BCC. Por último, para o dióxido de carbono, utilizou-se o CF TRAPPE que segundo Siepmann (2012) pode ser usado junto ao AMBER. Entretanto, seria necessário o cálculo de propriedades volumétricas e energéticas para comprovar a compatibilidade entre os diferentes campos de força utilizados.

A primeira etapa foi a de validar as simulações através do cálculo das densidades dos LI's puros. Idealmente, validações de simulações devem ser feitas com o confronto de propriedades volumétricas e energéticas. Entretanto, esse procedimento é mais importante quando novos parâmetros para CF's são propostos. Abaixo, uma tabela confrontando as densidades simuladas e experimentais dos quatro líquidos iônicos simulados.

Tabela IV.3 – Cálculo de densidades de LI's puros

LI	$\rho_{simulado}$	$\rho_{experimental}$
	298K, 1atm (g/cm ³)	298K, 1atm (g/cm ³)
[BMIM][PF ₆]	1,34	1,35 ¹
[EMIM][NTf ₂] ⁵	1,58	1,52 ²
[EMIM][GLY]	1,16	1,17 ³
[P _{4,4,4,1}][C ₁ SO ₄]	1,04	1,06 ⁴

¹(CARDA-BROCH et al., 2003)

²(FRÖBA et al., 2008)

³(Wu, Yang and Ma, Xiaoxue and Li, Yao; HU, 2014)

⁴(DEIVE et al., 2013)

⁵300 K, 1 atm

Como pode ser visto na tabela, há bastante precisão no cálculo das densidades dos LI's. Apenas o líquido iônico [EMIM][NTf₂] apresentou um desvio maior que 3% e o LI [EMIM][GLY], que mesmo retirando parâmetros de fontes diferentes, apresentou o menor desvio.

A segunda etapa consistiu em calcular a constante de Henry K_H de dióxido de carbono em $[EMIM][NTf_2]$. Os resultados estão dispostos na tabela IV.4. A constante de Henry se relaciona com a energia livre de solvatação por meio da expressão (BEN-NAIM, 1987):

$$K_H = \frac{RT\rho}{MM} e^{\frac{\Delta G^*}{RT}} \quad (\text{IV.53})$$

Tabela IV.4 – Cálculo de K_H de CO_2 em $[EMIM][NTf_2]$ a 300K e 1 atm

	Simulado	Liu et al. (2014)
$K_h(atm)$	50 ± 10	35 ± 4
$\Delta G^*(k_B T)$	$-0,7 \pm 0,2$	$-1,0 \pm 0,4$

Na tabela acima, os desvios no resultado calculado não representam o desvio padrão de uma análise com réplicas, mas o desvio do cálculo MBAR uma vez que esse utiliza um estimador estatístico que minimiza a variância no cálculo das diferenças de energia livre entre estados. Comparando-se o valor da constante de Henry, observa-se um desvio relativo de mais de 40% em relação ao valor obtido por Liu et al. (2014).

Entretanto, há uma dependência exponencial entre a energia livre de solvatação e K_H e, logo, pequenos erros no cálculo de ΔG^* levam a grandes desvios no cálculo da constante de Henry. Observando-se os valores de ΔG^* , o valor calculado está dentro dos desvios obtidos pela referência.

A precisão desse cálculo poderia ser melhorada caso houvesse uma amostragem melhor das simulações. A metodologia do MBAR realiza uma análise de correlação dos dados e, foi observado que havia relativamente poucos dados descorrelacionados, o que prejudica os cálculos. Devido a natureza estruturada dos LI, recomenda-se, então, maiores tempos de produção para uma maior coleta de dados.

Além disso, o CF utilizado tem influência no alto valor de desvio obtido. O CF CL&P perde precisão na descrição de um determinado LI em nome da transferibilidade dos parâmetros. Sendo assim, não é possível validar a metodologia empregada em termos quantitativos. Não obstante, os resultados obtidos não inviabilizam conclusões qualitativas.

Liu et al. (2014) argumentam que com o escalonamento das cargas parciais do LI seria possível obter melhores resultados para propriedades de transporte e para a energia livre de solvatação envolvendo LI's. De fato, eles obtiveram resultados mais próximos do experimental, contudo, apenas para o CO_2 . Para os outros gases, os autores não conseguiram reproduzir os resultados experimentais. Por isso, nessa monografia, resolveu-se não adotar esse tipo de estratégia.

Como mencionado no Capítulo II, uma das vantagens do MBAR é a possibilidade de observar como a simulação em um determinado estado é capaz de descrever outro. Assim,

analisando a sobreposição dos histogramas de um estado amostrado em outros, é possível determinar quantos e quais os estados necessários para um cálculo razoável da energia livre.

Nas figuras IV.15, IV.16 e IV.17, são apresentados alguns histogramas obtidos do cálculo de energia livre de solvatação do dióxido de carbono em $[EMIM][NTf_2]$. Os histogramas referem-se à distribuição de energia reduzida que a configuração amostrada em um determinado estado teria em outro.

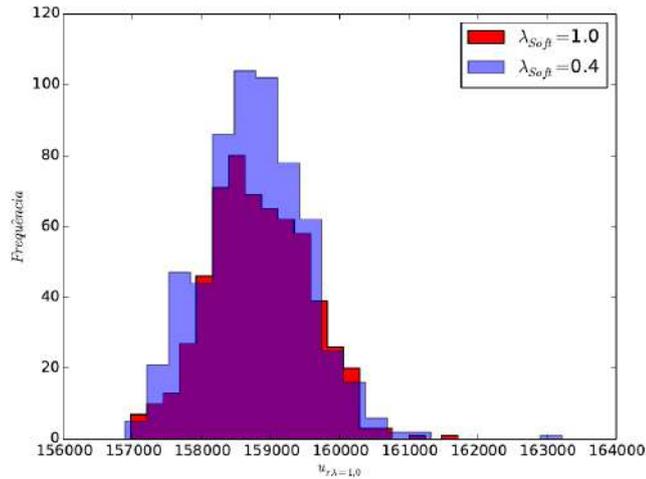


Figura IV.15 – Histogramas de $u_{r, \lambda_{Soft}=1}$ nos estados $\lambda_{Soft} = 1$ e $\lambda_{Soft} = 0,4$

A figura IV.15 mostra que há grande sobreposição entre os histogramas. Assim, configurações amostradas com a interação ajustada pelo fator de 0,4 são relevantes para descrever o estado com a interação totalmente ligada. Com isso, não seria necessário proceder um cálculo de energia livre tomando em conta muitos estados entre esses dois valores de λ_{Soft} .

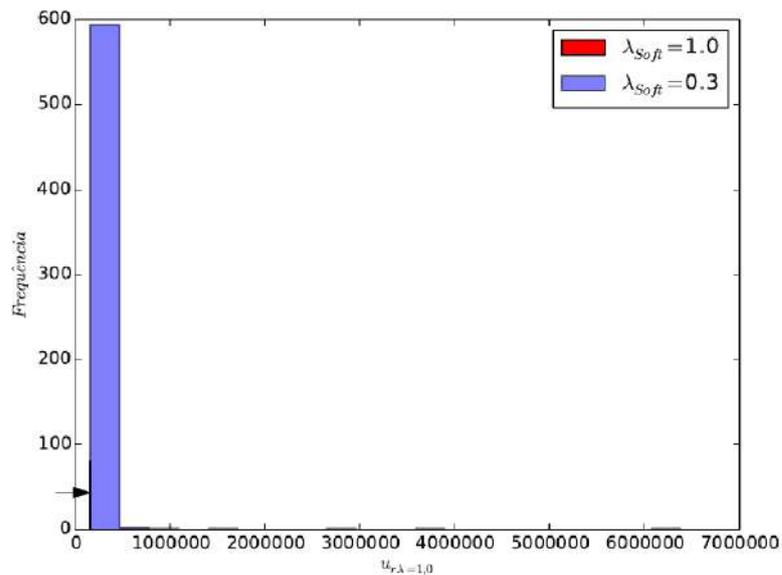


Figura IV.16 – Histogramas de $u_{r, \lambda_{Soft}=1}$ nos estados $\lambda_{Soft} = 1$ e $\lambda_{Soft} = 0,3$

Na figura IV.16, a distribuição vermelha está limitada a uma ínfima região na borda da distribuição azul (apontada pela seta). Isso ilustra como seria muito improvável descrever configurações relevantes para $\lambda_{Soft} = 1$ em um estado com esse valor ajustado para 0,3. Do ponto de vista da estrutura microscópica do sistema, as configurações amostradas já apresentam uma proximidade entre os átomos que seria indesejável quando a interação estivesse totalmente ligada. Esse fato é evidenciado na diferença de escala das distribuições de energia.

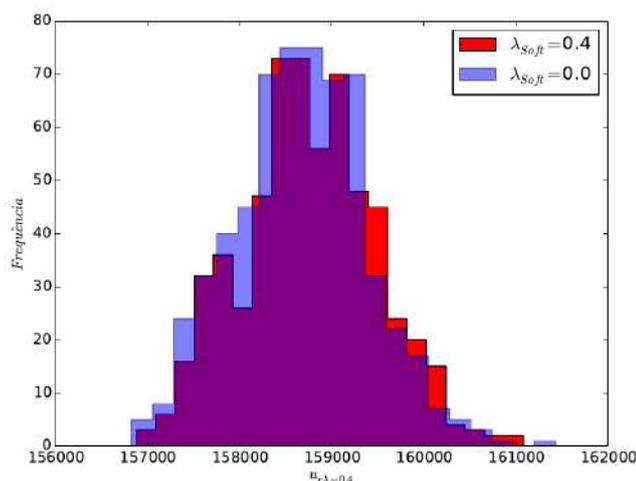


Figura IV.17 – Histogramas de $u_{r,\lambda_{soft}=0,4}$ nos estados $\lambda_{Soft} = 0,4$ e $\lambda_{Soft} = 0,0$

Por fim, analisando a figura IV.17, é possível notar que a simulação no estado com as interações totalmente desligadas amostra configurações relevantes para o estado com as interações escalonadas em 0,4. Então, em princípio, para um cálculo razoável da energia livre de solvatação de CO_2 no LI $[EMIM][NTf_2]$ pelo método MBAR, seria suficiente utilizar os estados de $\lambda_{Soft} = 1$, $\lambda_{Soft} = 0,4$ e $\lambda_{Soft} = 0,0$. Entretanto, essa análise foi feita com uma amostragem não suficientemente adequada, e mais simulações devem ser feitas para confirmar ou refutar essa conclusão.

Uma prática comum nesse tipo de cálculo é escalonar separadamente as interações de Coulomb e LJ. Liu et al. (2014) procederam dessa maneira, mas a análise dos histogramas mostra que esse não é um procedimento necessário.

Um último ponto a ser considerado nos cálculos realizadas para a energia livre diz respeito às limitações do pacote LAMMPS. Há um problema na inclusão de correções de longo alcance das interações de LJ para a molécula de soluto, essa contribuição foi negligenciada. Outro ponto é a maneira com que foi feito o escalonamento das interações eletrostáticas. No pacote LAMMPS, a desativação ou amortecimento das interações eletrostáticas por meio do potencial Softcore, não modifica as correções de longo alcance para essa interação, ou seja, mesmo que as interações de Coulomb estejam desligadas, há o cálculo da contribuição da correção de longo alcance eletrostática como se a molécula estivesse totalmente introduzida no meio. Uma maneira de se contornar isso no LAMMPS seria modificar, não o potencial, mas as cargas parciais. Essas

contribuições devem ser desprezíveis para a energia total do sistema, entretanto é muito provável que elas influenciem no cálculo da energia livre de solvatação.

IV.1.2 Cálculo da energia livre de solvatação do resveratrol

Na figura IV.18, encontram-se um gráfico referente a diferença de energia livre adimensional entre um estado com um determinado λ_{Soft} e o estado com a interação totalmente desligada para cada sistema. Também está disposta na tabela IV.5 com os valores da energia livre de solvatação do resveratrol nos três líquidos iônicos.

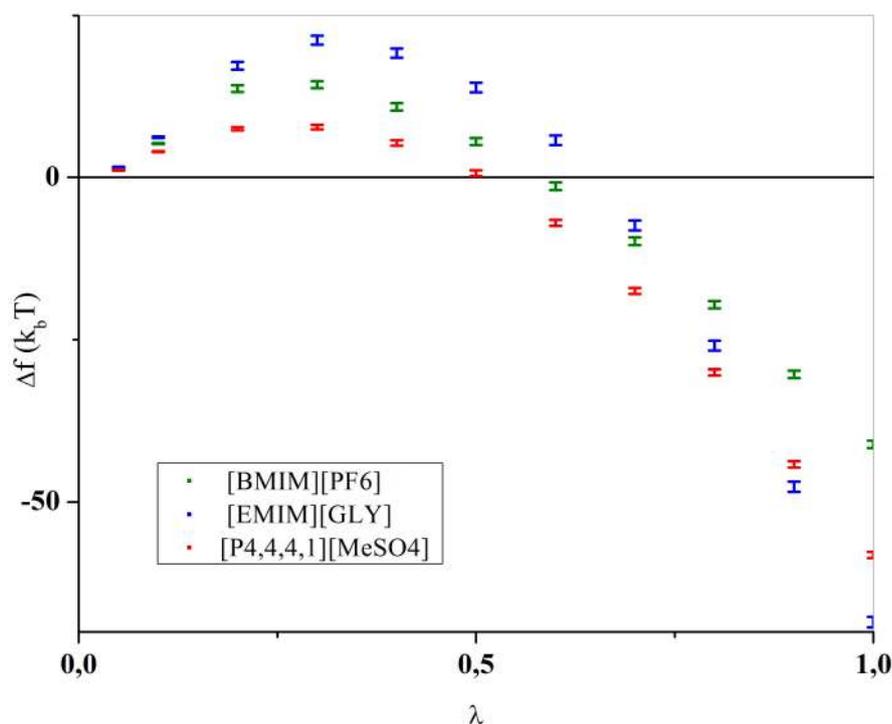


Figura IV.18 – Diferença de energia livre adimensional entre um estado com um determinado λ_{Soft} e $\lambda_{Soft} = 0,0$ para cada sistema

Tabela IV.5 – Energia livre de solvatação do resveratrol

LI	$\Delta g^*(k_B T)$
[BMIM][PF ₆]	$-41,1 \pm 0,6$
[P _{4,4,4,1}][C ₁ SO ₄]	$-58,2 \pm 0,5$
[EMIM][GLY]	$-68,5 \pm 0,8$

É importante mencionar que a magnitude das diferenças entre as ΔG^* dos sistemas possibilita a interpretação qualitativa desses resultados. Dos resultados acima, fica claro que o LI que melhor solvatoou a molécula de resveratrol foi o [EMIM][GLY]. A seguir, são apresentadas as funções de distribuição radial para visualizar a estrutura microscópica responsável pelo processo de solvatação em cada sistema.

O primeiro pico de cada FDR reflete o tipo de átomo mais próximo de uma região do soluto. Em todos os sistemas, o átomo mais próximo da hidroxila do fenol pertencia ao ânion. O que é bastante razoável, visto que há a possibilidade do surgimento de ligações de hidrogênio.

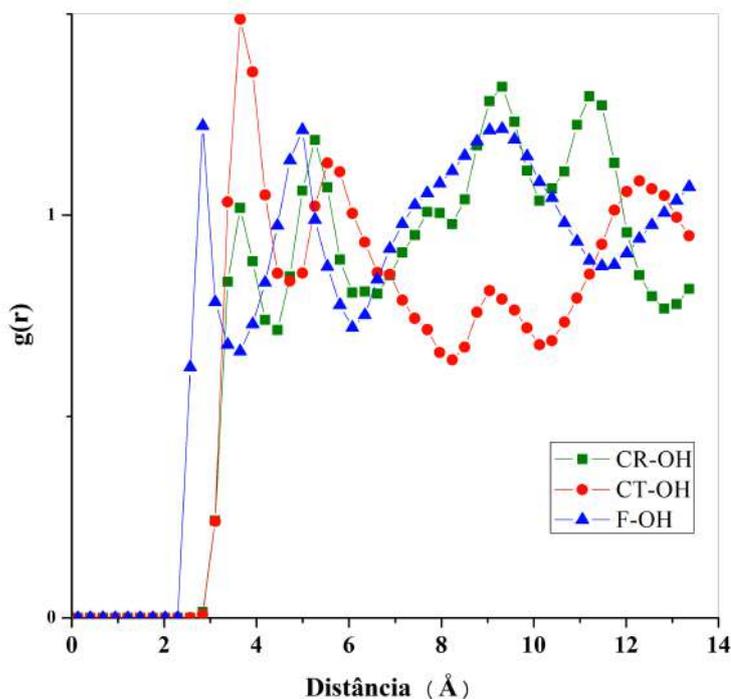


Figura IV.19 – FDR's para o sistema resveratrol- $[BMIM][PF_6]$

- ▲ $g(r)$ dos átomos de Flúor do ânion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol
- $g(r)$ dos átomos de Carbono terminal da cadeia de butila do cátion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol
- $g(r)$ dos átomos de Carbono entre os nitrogênios do cátion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol

Do gráfico da figura IV.18, pode-se concluir que a primeira camada de solvatação das hidroxilas é composta dos ânions hexafluorofosfato e, em seguida, os cátions voltam-se com a cadeia de butila para a hidroxila. A não convergência para um da função de distribuição radial pode ser explicada pela periodicidade ânion-cátion que se dá na estrutura do líquido iônico. Contudo, observando-se a escala do gráfico, nota-se que as flutuações não são tão grandes e giram em torno de um. Um ponto importante é que o alto valor de g_{ij} do átomo do tipo CT deve-se ao fato de serem contados o último e penúltimo átomos da cadeia de butila do cátion.

Na figura IV.20, nota-se, novamente, a maior afinidade entre o ânion e o soluto. Dessa vez, há um alto valor de $g(r)$ do átomo do ânion, no caso, o enxofre do metil-sulfato. O pico na FDR dos átomos de enxofre deve-se, possivelmente, a ligações de hidrogênio entre os hidrogênios da hidroxila e os oxigênios do sulfato. Esse maior valor na densidade de átomos está correlacionado com a menor energia livre de solvatação desse sistema em relação ao anterior. Evidenciando assim, que esse LI solvata melhor o resveratrol que o $[BMIM][PF_6]$. Novamente, observa-se a organização do LI em uma estrutura ânion-cátion.

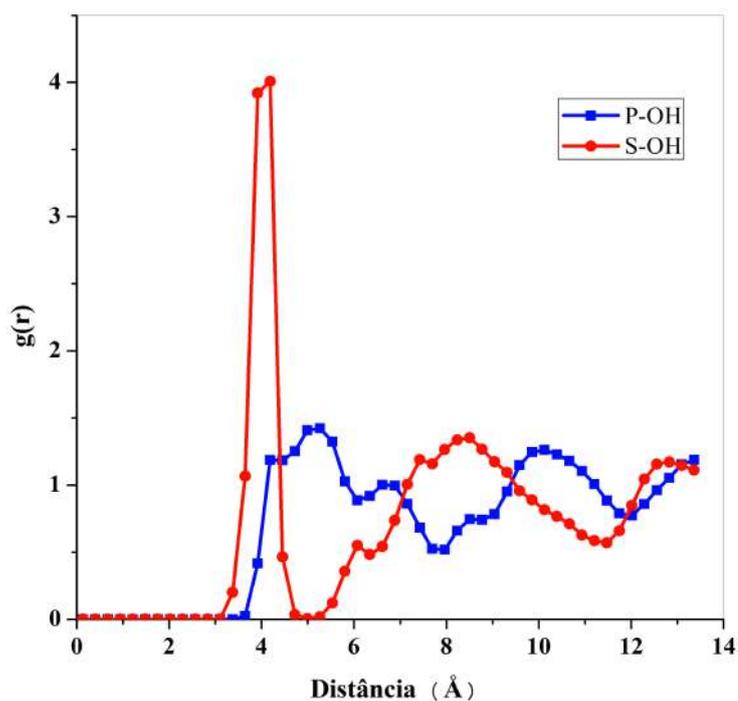


Figura IV.20 – FDR's para o sistema resveratrol- $[P_{4,4,4,1}][C_1SO_4]$

- $g(r)$ dos átomos de Fósforo do cátion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol
- $g(r)$ dos átomos de Enxofre do ânion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol

Por fim, analisando as FDR's para o sistema contendo o LI $[EMIM][GLY]$, figura IV.21, observa-se um grande pico na distância de 3Å na g_{ij} do oxigênio da carboxila do glicinato. Provavelmente, trata-se de uma ligação hidrogênio entre esses oxigênios e o hidrogênio da hidroxila. Esse fato não é uma surpresa, uma vez que o ânion glicinato é proveniente da ionização de seu terminal carboxílico. Esse alto valor de g_{ij} , o maior observado em todos os sistemas, reflete como esse LI foi capaz de melhor estabilizar o soluto introduzido. As FDR's para esse sistema também apresentaram a estruturação entre os íons.

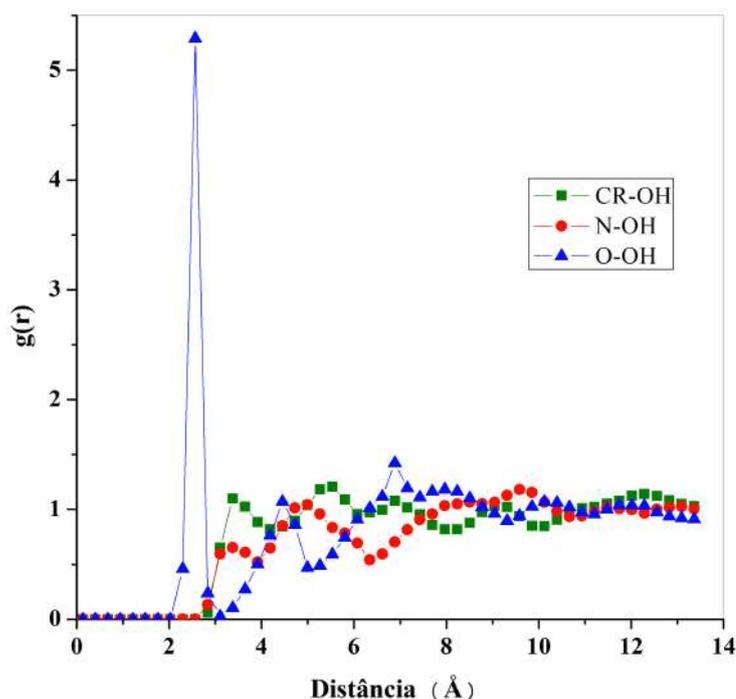


Figura IV.21 – FDR's para o sistema resveratrol-[EMIM][GLY]

- ▲ $g(r)$ dos átomos de Oxigênio do ânion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol
- $g(r)$ dos átomos de Nitrogênio do ânion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol
- $g(r)$ dos átomos de Carbono entre os nitrogênios do cátion com relação ao oxigênio da hidroxila do resveratrol

Com isso, conclui-se que o resveratrol apresentaria maior solubilidade no LI [EMIM][GLY] a 298 K e 1 atm. Sendo esse, então, o melhor candidato dentre os três simulados para efetuar a extração do polifenol. Apesar de ter sido observado que os cátions não eram determinantes para a solvatação do resveratrol, é possível que algum outro tipo contribua de forma mais relevante para esse processo. Então, seria interessante variar o cátion do LI mantendo o ânion glicinato.

Ademais, dada a relativa acidez do fenol e a presença de hidroxilas, os resultados mostram que a natureza do ânion do LI deve ser tal que permita a formação de ligações de hidrogênio. Poderia-se pensar em utilizar outros ânions de aminoácidos. Apesar do glicinato apresentar um menor impedimento estérico que ácido glutâmico e aspártico, esses são considerados aminoácidos ácidos e seus ânions talvez interajam mais fortemente com as hidroxilas. Com isso, poder-se-ia propor novos testes com LI's contendo os ânions glutamato ou aspartato.

IV.2 Cálculos quânticos

Um dos pontos questionáveis das parametrizações que envolvam cálculos *ab initio* é a utilização de cálculos em níveis muito simples. Otimizações de geometria e, quando necessário,

cálculos de Hessiana, são feitos em nível HF com base de Pople com apenas uma função de polarização em boa parte das modelagens como no OPLS, AMBER e mesmo no CL&P. Nesse último, cálculos de energia, que não envolvam passos de otimização, como por exemplo na construção da superfície do potencial eletrostático para o cálculo de cargas parciais, valem-se do método MP2 e base CC-pVTZ.

Ademais, também seria interessante verificar a influência do nível do cálculo na obtenção das Hessianas, pois mesmo que o esquema de parametrização não envolva o cálculo de constante força diretamente pelas matrizes, elas podem ser obtidas valendo-se de análise vibracional, em nível *ab initio*, que se origina do cálculo das Hessianas.

Os resultados apresentados nessa seção são apenas preliminares no estudo da maior inclusão de cálculos *ab initio* na parametrização de CF's. É importante notar que não se objetivou a comparação de nenhum resultado frente a variação de base ou nível de teoria utilizados, mas comparou-se os resultados obtidos nos cálculos HF/6-311** e MP2/AUG-CC-pVTZ ou MP2/AUG-CC-pVDZ.

No apêndice A, podem ser encontradas figuras com as estruturas das moléculas e tabelas com a tipificação dos átomos segundo os campos de força. Já no apêndice B, podem ser encontradas arquivos de topologia das moléculas em formato de matriz-Z. Essas informações serão úteis para o acompanhamento da discussão dos resultados em ambas as seções desse capítulo.

IV.2.1 Otimização de estruturas

Fazendo-se comparações entre as geometrias de equilíbrio de cada molécula nos dois diferentes níveis de cálculo, foram observadas apenas pequenas diferenças na estrutura. Para o metanol, as diferenças mais drásticas estavam na descrição da hidroxila, com as ligações $C - O$ e $O - H$ diferenciando-se entre o cálculo HF e MP2 por pouco mais de 2pm; o ângulo $C - O - H$ apresentou diferença de pouco mais de um grau.

Para o cátion etil-metil-imidazólio, diferenças maiores puderam ser notadas. A ligação $C - C$ na base do anel imidazólio diferiu em 4,5 pm e as ligações $C - N$ envolvendo o carbono entre os nitrogênios diferiram em 3,68 pm. Esse ângulo também foi o que mais apresentou desvio entre as geometrias, e a diferença foi de 1,68°. Já as torções também apresentaram pouca diferença entre os cálculos, variando todas menos de 5°.

Já para o ânion glicinato, observou-se uma diferença em torno de 3 pm para as ligações entre os átomos de carbono e oxigênio da carboxila entre as geometrias obtidas pelos dois métodos. O ângulo $H - N - H$ da porção amina apresentou diferença de mais de dois graus. Entretanto, existe uma grande diferença entre as estruturas na descrição da torção $H - N - C - H$ que diferiram entre as geometrias em aproximadamente 15 graus. É possível que a inclusão de funções difusas na base tenha sido capaz de melhorar descrição da interação entre os hidrogênios

do terminal amina com os átomos da carboxila, onde ocorre ressonância com carga formal negativa nos oxigênios.

Sabe-se que as cargas obtidas através dos métodos CHELPG e RESP são sensíveis à geometria da molécula uma vez que valem-se do mapeamento da superfície do potencial eletrostático. Sendo assim, seria interessante investigar se geometrias de equilíbrio obtidas em nível superior de cálculo diferem, ou não, das obtidas pelas metodologias tradicionais. Portanto, o próximo passo da avaliação feita nesse trabalho seriam os cálculos das cargas parciais por meio do método CHELPG ou RESP.

É possível, que à exceção do glicinato, não haja grandes diferenças no cálculo de cargas parciais pelos métodos que envolvam a obtenção da superfície do potencial eletrostático, devido às pequenas diferenças encontradas entre as estruturas obtidas nos dois níveis de cálculo, mas para confirma ou refutar essa afirmação seria necessário proceder o cálculo das cargas parciais.

A tabela IV.6 apresenta os valores da energia de correlação para cada molécula estudada. A energia de correlação é uma medida do quanto que uma correção ao método Hartree-Fock recuperou na descrição da correlação eletrônica e é definida nesse trabalho como:

$$E_{corr} = E_{MP2} - E_{HF} \quad (IV.54)$$

Tabela IV.6 – Energias de correlação

Molécula	E_{corr} (kcal/mol)
Metanol	-274, 21
[EMIM]	-748, 32
[GLY]	-657, 97

As elevadas energias de correlação revelam o fato do método Hartree-Fock descrever de forma muito pouco precisa as energias das interações do sistema. Assim, cálculos que envolvam a energia como a superfície de potencial eletrostático necessitam de um nível superior ao HF para obtenção de melhores resultados. Além disso, cálculos de Hessiana feitos em geometrias que não correspondam ao equilíbrio obtido não são válidas para fins de análise vibracional e cálculo de constante de forças em virtude da aproximação anarmônica utilizada e, então, é preciso evitar otimizações e cálculos de Hessiana em níveis distintos.

Sendo assim, o procedimento de parametrização tradicional de se otimizar geometrias em nível HF e cálculos pontuais de energia com MP2 é bastante razoável para cátions e moléculas neutras parece ser válido, mas o cálculo das cargas parciais deverá ser feito nas geometrias aqui obtidas para sustentar essa afirmação. Zhou et al. (2007) e outros trabalhos que se dedicaram a parametrizar ânions de aminoácidos já incluíram funções difusas em suas parametrizações,

entretanto mantiveram o nível HF para a otimizações e em cálculos pontuais de energia foram feitos por teoria do funcional de densidade

IV.2.2 Cálculo das constantes de força

As tabelas IV.8, IV.9 e IV.10, apresentam as constantes de força de estiramento de ligação e de deformação angular do metanol, etil-metil-imidazólio e glicinato respectivamente. Estão dispostos, também, os valores para essas mesmas constantes multiplicadas pelo fator de escalonamento sugerido por Merrick et al. (2007) para diferentes níveis de cálculo. Os fatores de escalonamento, são na realidade, voltados para o cálculo das frequências de vibração, mas dada a aproximação harmônica, a constante de força depende quadraticamente da frequência, então os fatores para as constantes de força foram o quadrado daqueles indicados para o escalonamento de frequências. Na tabela IV.7, estão dispostos os fatores de escalonamento utilizados nesse trabalho.

Tabela IV.7 – Fatores de escalonamento para constantes de força

Nível de cálculo	Fator de escalonamento
HF/6-311**	0,8192
MP2/AUG-CC-pVDZ	0,9245
MP2/AUG-CC-pVTZ	0,92121

Tabela IV.8 – Constantes de força para o metanol

Ligação/ Ângulo	OPLS	K^1			
		HF/ 6-311** Calculado	Escalonado	MP2/ Aug-CC-pVTZ Calculado	Escalonado
C-H	680	801	656	770	709
C-O	640	792	648	652	600
O-H	1106	1410	1155	1199	1104
H-C-H	66	87	71	76	70
H-C-O	70	116	95	101	93
C-O-H	110	125	102	112	103

¹As unidades de K de ligação estão em $kcal/mol\text{\AA}^2$ e de ângulo em $kcal/molRad^2$

Comparando-se os desvios relativos baseados nos parâmetros do OPLS, pode-se notar que o cálculo MP2/AUG-CC-pVTZ se aproximou mais dos valores de referência que o HF/6-311** quando analisados os valores não escalonados. No cálculo HF/6-311** não escalonado,

os desvios percentuais foram todos maiores que 15%, notavelmente a ligação O-H com desvio de cerca de 27%. Enquanto isso, no cálculo MP2/AUG-CC-pVTZ todas apresentaram desvios menores que 15% e a ligação O-H apresentou um desvio de cerca de 8%. Quando se compara o valor escalonado, a situação se inverte, e os desvios dos resultados em HF/6-311** são menores que no MP2. Não obstante, todas as constantes de ligação apresentaram desvios menores que 10% em relação aos parâmetros do OPLS.

Analisando as constantes de força para o deformação angular, pode-se perceber que os desvios são bem maiores. Isso não é uma surpresa, devido a maior influência das coordenadas sobre esse parâmetro. O cálculo MP2/AUG-CC-pVTZ apresentou menor desvio tanto em resultados escalonados como nos obtidos diretamente. Para os valores escalonados, as constantes de força dos ângulos H-C-H e C-O-H apresentaram desvios em relação ao OPLS menores que 10%. Notavelmente, em ambos os métodos, a pior coordenada interna descrita foi o ângulo H-C-O, onde, no melhor cálculo, apresentou um desvio de 32%. Como foi um problema observado nos dois cálculos, é grande a chance de ser uma consequência das coordenadas internas escolhidas para se realizar o cálculo.

Possivelmente, a escolha de todas as coordenadas de interesse para a realização do cálculo da Hessiana tenha implicado em um conjunto sobredeterminado discutido em Boatz e Gordon (1989). Quando há um conjunto sobredeterminado, o cálculo de algumas constantes de força é bastante prejudicado. Idealmente, se há mais de uma coordenada de interesse, que possua redundâncias na estrutura, deve-se proceder mais de um cálculo de Hessiana para que esse problema seja contornado.

É importante notar que a resistência relativa entre os estiramentos e dobramentos presentes nos parâmetros do OPLS foram observadas nos valores calculados e escalonados. Por exemplo, a maior constante de força de estiramento observada nos cálculos foi a da hidroxila o que está de acordo com a referência. Mesmo o ângulo H-C-O, que apresentou o maior desvio, também teve sua constante de força com um valor intermediário entre as outras duas, como no OPLS.

Tabela IV.9 – Constantes de força para o etil-metil-imidazólio

Ligação/ Ângulo	CL&P	K^1			
		HF/ 6-311**		MP2/ Aug-CC-pVDZ	
		Calculado	Escalonado	Calculado	Escalonado
CR-HA	680	918	752	860	795
CW-HA	680	925	758	860	795
CR-NA	954	1115	913	950	878
CW-NA	854	786	644	798	737
CW-CW	1040	1188	974	944	873

NA-CT	674	612	502	568	525
HC-CT	680	836	685	788	728
CT-CT	536	597	489	566	524
CW-NA-CR	140	75	61	65	60
CW-NA-CT	140	74	61	64	60
CR-NA-CT	140	76	62	66	61
NA-CR-HA	70	62	51	52	48
NA-CR-NA	140	76	63	64	59
NA-CW-CW	140	73	60	62	57
NA-CW-HA	70	60	49	52	48
CW-CW-HA	70	55	45	47	44
NA-CT-HC	75	103	84	90	83
NA-CT-CT	117	127	104	111	103
CT-CT-HC	75	72	59	63	58
HC-CT-HC	66	50	41	43	40

¹As unidades de K de ligação estão em $kcal/mol\text{\AA}^2$ e de ângulo em $kcal/molRad^2$

Visivelmente, o cálculo para o cátion desviou bastante da referência. Apesar de constantes de força de algumas ligações apresentarem desvios menores que 10% para o cálculo MP2/AUG-CC-pVDZ, muitas outras apresentaram desvios grandes, como por exemplo as ligações CW-HA e CR-HA com desvios maiores que 20% no cálculo MP2/AUG-CC-pVDZ não escalonado. A situação dos dobramentos de ângulos foi ainda mais drástica, desvios maiores que 50% para ângulos envolvendo os átomos NA também no MP2/AUG-CC-pVDZ. Já o cálculo HF/6-311**, apresentou bom desempenho em termos de desvio relativo das constantes de força de ligação, quando seus valores foram escalonados, mas a situação para as constantes de dobramento de ângulo são igualmente ruins.

Evidentemente, os grandes desvios nos ângulos devem-se, em parte, pela escolha das coordenadas internas. Entretanto, o grande desvio em algumas ligações pode ter outra explicação. O CF CL&P retira esses parâmetros diretamente do AMBER, exatamente como o OPLS. Diferentemente da molécula de metanol, o cátion imidazólio não está parametrizado no AMBER, ou seja, as constantes de força para o cátion imidazólio não foram obtidas por nenhum procedimento específico para ele, seja para reprodução de frequências vibracionais ou por cálculos *ab initio* mais sofisticados. Então, os autores do CF CL&P tiveram que escolher alguma estrutura quimicamente semelhante ao cátion. Sendo assim, é possível que os parâmetros da referência não sejam tão adequados para descrever as forças intramoleculares do cátion imidazólio uma vez que foram obtidos para se reproduzir interações de outra molécula.

Tabela IV.11 – Constantes de força para o glicinato

Ligação/ Ângulo	K^1				
	Zhou et al. (2007)	HF/ 6-311**		MP2/ Aug-CC-pVTZ	
		Calculado	Escalonado	Calculado	Escalonado
H-C	650	789	714	754	694
C-N	734	665	602	572	527
H-N	900	1102	998	970	893
C-C	634	448	406	388	357
C-O	1000	1533	1387	1234	1137
H-C-H	77	162	147	141	130
H-C-N	120	111	100	97	89
C-N-H	100	147	133	128	117
N-C-C	180	178	161	161	148
H-C-C	116	97	88	90	83
C-C-O	160	132	119	112	103
O-C-O	170	152	138	126	116

¹As unidades de K de ligação estão em $kcal/mol\text{\AA}^2$ e de ângulo em $kcal/mol\text{Rad}^2$

Analisando os dados para o glicinato, ambos os cálculos apresentaram grandes desvios em relação aos valores reportados em Zhou et al. (2007), com o HF/6-311** apresentando um desempenho um pouco melhor. O ângulo H-C-H apresentou grandes desvios em ambos os cálculos. No trabalho de Zhou et al. (2007), os autores retiraram alguns parâmetros do AMBER e estimaram outros por meio da reprodução do espectro vibracional infra vermelho ou análise vibracional por cálculos quânticos em nível HF com base de Pople 6-311+**. Entretanto, não fica claro quais parâmetros foram obtidos por qual metodologia. O cálculo MP2/AUG-CC-pVTZ, como mostrado nos resultados de otimização, apresenta um grande valor de energia de correlação e a utilização da base AUG-CC-pVTZ deve implicar em melhores descrições que a base de Pople mesmo que essa também contenha funções difusas. É possível que alguns dos parâmetros da referência possam descrever de forma ruim as interações intramoleculares.

É válido mencionar que frequentemente a qualidade desses parâmetros é negligenciada. É muito comum encontrar na literatura discussões sobre a pequena sensibilidade de propriedades *bulk* às constantes de força. Entretanto, a modelagem dos termos de diedro é dependente desses parâmetros, e a flexibilidade da molécula influencia na dinâmica do sistema. Seria interessante testar o desempenho dos parâmetros obtidos nesse trabalho para verificar se a compatibilidade com a metodologia dos CF's é mantida e se há ganhos na descrição dos sistemas, mas para isso seria necessário reparametrizar os termos de torção.

Capítulo V - Conclusão

É cada vez maior o interesse nos chamados compostos bioativos. Isso é observado pelo grande número de trabalhos acadêmicos voltados em investigar a sua influência na correlação entre alimentação rica em vegetais e baixa incidência de doenças. Na literatura, também é possível verificar que líquidos iônicos possuem um bom desempenho na extração dessas substâncias de matrizes complexas.

Devido à infinidade de LI's e certas dificuldades operacionais envolvendo experimentos com essa classe de solvente, estudos envolvendo simulações computacionais dessas substâncias são bastante comuns. A possibilidade de se ajustar a estrutura química de um LI, para a obtenção de um solvente de melhor desempenho para uma dada tarefa, requer informações em nível atomístico e, portanto, técnicas de simulação molecular e cálculos *ab initio* são de extrema utilidade.

No presente trabalho, obteve-se resultados preliminares para a avaliação da possibilidade de metodologias de parametrização de CF's com maior foco em cálculos quânticos. A partir do cálculo de Hessiana, foi possível concluir que, para a descrição de moléculas neutras simples como o metanol, as constantes obtidas nesse trabalho estão bem próximas dos valores da literatura. Entretanto, para as outras espécies, foram detectados problemas que podem refletir o negligenciamento na parametrização dessas constantes em CF's de LI's. Além disso, ficou claro que se deve ter bastante cautela na escolha das coordenadas internas.

É imprescindível que os resultados preliminares obtidos nesse trabalho sejam seguidos do cálculo de cargas parciais e a verificação da compatibilidade com o CF de referência. Para tanto, seria necessário reparametrizar os termos de diedro. Contudo, os baixos desvios em relação aos parâmetros do OPLS obtidos para o metanol mostram o potencial do uso dessas constantes obtidas por cálculos quânticos na modelagem de CF's.

Calculou-se com precisão a densidade dos LI's puros e obteve-se um valor qualitativamente razoável da constante de Henry de CO_2 no líquido iônico $[EMIM][NTf_2]$. Possivelmente, um CF específico para esse LI e tempos maiores de amostragem, que permitam uma maior coleta de dados não correlacionados, melhorem o desempenho desse cálculo.

A análise dos histogramas mostrou que talvez seja possível a utilização de menos estados intermediários para o cálculo de ΔG^* o que levaria a grande ganho computacional, entretanto essa observação deve ser verificada através de simulação com um maior número de dados descorrelacionados.

Por fim, ao calcular a energia livre de solvatação do resveratrol em três diferentes líquidos iônicos, verificou-se que os LI's $[P_{4,4,4,1}][C_1SO_4]$ e $[EMIM][GLY]$ obtiveram melhor desempenho que o $[BMIM][PF_6]$. Analisando as funções de distribuição radial, observou-se que os ânions são as espécies mais importantes no processo de estabilização do soluto. Possi-

velmente, a formação de ligações hidrogênio entre as hidroxilas do polifenol e os oxigênios do grupamento sulfato no $[P_{4,4,4,1}][C_1SO_4]$ e, principalmente, os oxigênios do terminal carboxílico do $[EMIM][GLY]$, devem ser a causa da maior solubilidade do polifenol nesses solventes. Assim, sugere-se a investigação de LI's baseados no ânion glicinato com diferentes cátions, para se verificar alguma influência desses e, também, LI's baseados em ânions aspartato e glutamato, visto que esses dois são aminoácidos ácidos.

Apêndices

APÊNDICE A – Parâmetros dos campos de força

Nesse apêndice, estão dispostos tabelas com os parâmetros dos campos de força utilizados nesse trabalho. Também estão presentes figuras representativas das estruturas das moléculas. Nessas mesmas figuras estão descritos o rótulo dos átomos utilizados na modelagem e as cargas parciais.

Tabela A.1 – Parâmetros de LJ

Tipo de átomo	ϵ_i (<i>kcal/mol</i>)	σ_i (Å)	Tipo de átomo	ϵ_i (<i>kcal/mol</i>)	σ_i (Å)
C1	0,06600	3,5000	HAM	0,01570	1,0691
C2	0,06600	3,5000	HC	0,03000	2,5000
CA	0,08600	3,4000	HCAM	0,01570	2,4714
CAM	0,10940	3,3997	HCR	0,03000	2,4200
CBT	0,06600	3,500	HCW	0,03000	2,4200
CE	0,06600	3,5000	HS4	0,03010	2,500
CF	0,08600	3,4000	NA	0,17000	3,2500
C1P	0,06600	3,5000	NAM	0,17000	3,3409
COO	0,08600	3,3997	NBT	0,17000	3,2500
CR	0,07000	3,5500	O2	0,21000	2,9599
CS	0,06600	3,5000	OBT	0,21000	2,9600
CS4	0,06600	3,500	OC4	0,14010	2,900
CT	0,06600	3,5000	OS4	0,20000	3,1500
CTR	0,05365	2,8000	OTR	0,15699	3,0500
CW	0,07000	3,5500	P	0,20000	3,7400
F1	0,05300	2,9500	P3	0,20000	3,7400
FP	0,06100	3,1200	SBT	0,25000	3,550
H1	0,03000	2,5000	SO	0,25000	3,5500

Tabela A.2 – Parâmetros do potencial de ligação

Tipo de ligação	K_r ($kcal/mol\text{\AA}^2$)	r_0 (\AA)	Tipo de ligação	K_r ($kcal/mol\text{\AA}^2$)	r_0 (\AA)
CA-CA	956,8	1,3870	CW-CW	1040,2	1,3410
CA-CF	732,0	1,4720	CW-HA*	680,0	1,0800
CA-HA	688,6	1,0870	CW-NA	854,2	1,3780
CA-OH	772,2	1,3620	F1-CBT	883,8	1323,0000
CAM-COO	634,0	1,5499	HC-CT*	680,0	1,0900
CAM-HCAM	650	1,0864	HC-CT	680,0	1,0900
CAM-NAM	734,0	1,4608	HO-OH	739,2	0,9740
CBT-SBT	466,0	1,8180	NA-CT	674,0	1,4660
CF-CF	1124,8	1,3380	NAM-HAM	900,0	1,0036
CF-HA	683,0	1,0890	NBT-SBT	883,8	1,5700
COO-O2	1000,0	1,2374	OC4-SO	427,8	1,6330
CR-HA*	680,0	1,0800	OS4-SO	1274,2	1,4550
CR-NA	954,2	1,3150	P-FP1	741,0	1,6060
CT-CT	535,8	1,5290	P-FP2	741,0	1,6060
CT-CT	535,8	1,5290	P-FP3	741,0	1,6060
CT-OC4	178,2	1,4020	P3-CT	848,4	1,8100
CTR-OTR*	1554,0	1,6000	SBT-OBT	1274,2	1,4370

*Ligação mantida fixa durante toda a simulação

Tabela A.3 – Parâmetros do potencial de Ângulo

Tipo de ângulo	K_θ ($kcal/molRad^2$)	θ_0 ($^\circ$)	Tipo de ângulo	K_θ ($kcal/molRad^2$)	θ_0 ($^\circ$)
CA-CA-CA	134,36	119,97	F1-CBT-SBT	165,86	111,70
CA-CA-CF	129,76	120,66	FP1-P-FP2	278,44	90,00
CA-CA-HA	96,92	120,01	FP1-P-FP3	278,44	90,00
CA-CA-OH	139,70	119,94	FP2-P-FP3	278,44	90,00
CA-CF-CF	128,14	127,39	HAM-NAM-HAM	100,00	103,38
CA-CF-HA	94,14	115,16	HC-CT-HC	65,98	107,80
CA-OH-HO	97,70	109,47	HC-CT-HC	65,98	107,80
CAM-COO-O2	160,00	115,44	HC-CT-OC4	116,80	109,70
CAM-NAM-HAM	100,00	107,34	HC-CT-PT	93,18	110,10
CBT-SBT-OBT	207,94	102,60	HCAM-CAM-HCAM	77,00	106,12
CF-CF-HA	100,42	118,12	NA-CR-HA	70,00	125,10
COO-CAM-HCAM	116,00	108,05	NA-CR-NA	140,00	109,80
COO-CAM-NAM	180,00	116,46	NA-CT-CT	116,70	112,70
CR-NA-CT	140,00	126,40	NA-CT-HC	75,00	110,70
CT-CT-CT	116,70	112,70	NA-CW-CW	140,00	107,10
CT-CT-CT	116,70	112,70	NA-CW-HA	70,00	122,00
CT-CT-HC	75,00	110,70	NAM-CAM-HCAM	120,00	108,84
CT-CT-HC	75,00	110,70	NBT-SBT-CBT	182,60	103,50
CT-CT-P3	121,68	115,20	NBT-SBT-OBT	188,58	113,60
CT-OC4-SO	71,82	116,60	O2-COO-O2	170,00	129,11
CT-P3-CT	145,26	109,50	OBT-SBT-OBT	231,60	118,50
CW-CW-HA	70,00	130,90	OC4-SO-OS4	296,28	103,50
CW-NA-CR	140,00	108,00	OS4-SO-OS4	231,60	114,00
CW-NA-CT	140,00	125,60	OTR-CTR-OTR*	138,54	180,00
F1-CBT-F1	186,66	107,10	SBT-NBT-SBT	160,38	125,60

*ângulo é mantida fixo durante toda a simulação

Tabela A.4 – Parâmetros do potencial de torção na modelagem do AMBER

Tipo de diedro	K_n (<i>kcal/mol</i>)	n	γ ($^\circ$)	Tipo de impróprio*	K_n (<i>kcal/mol</i>)	n	γ ($^\circ$)
CA-CA-CA-CA	3,625	2	180	CA-CA-CA-CF	1,1	2	180
CA-CA-CA-CF	3,625	2	180	CA-CA-CA-HA	1,1	2	180
CA-CA-CA-HA	3,625	2	180	CA-CA-CA-OH	1,1	2	180
CA-CA-CA-OH	3,625	2	180	CF-CA-CF-HA	1,1	2	180
CA-CA-CF-CF	0,7	2	180	COO-CAM-O2-O2	10,5	2	180
CA-CA-OH-HO	0,9	2	180				
CA-CF-CF-CA	6,65	2	180				
CA-CF-CF-HA	6,65	2	180				
CACA-CF-HA	0,7	2	180				
CF-CA-CA-HA	3,625	2	180				
HA-CA-CA-HA	3,625	2	180				
HA-CA-CA-OH	3,625	2	180				
HA-CF-CF-HA	6,65	2	180				
HCAM-CAM-NAM-HAM	0,1	2	0				
NAM-CAM-COO-O2	0,23	2	0				

*O primeiro átomo da quadra é o átomo central do ângulo impróprio

Tabela A.5 – Parâmetros do potencial de torção na modelagem do OPLS

Tipo de diedro	K_1	K_2 (<i>kcal/mol</i>)	K_3	Tipo de impróprio*	K_1 (<i>kcal/mol</i>)	K_2
CR-NA-CT-CT	-1,2593	0,0000	0,0000	CR-CW-CW-HA	0,0000	2,1989
CR-NA-CT-HC	0,0000	0,0000	0,0000	CW-CW-HA-NA	0,0000	2,1989
CR-NA-CW-CW	0,0000	2,9995	0,0000	NA-CR-CT-CW	0,0000	2,0005
CR-NA-CW-HA	0,0000	2,9995	0,0000			
CT-CT-CT-CT	1,7400	-0,1570	0,2790			
CT-CT-CT-CT	1,7400	-0,1570	0,2790			
CT-CT-CT-HC	0,0000	0,0000	0,3660			
CT-CT-CT-HC	0,0000	0,0000	0,3660			
CT-NA-CR-HA	0,0000	4,6511	0,0000			
CT-NA-CR-NA	0,0000	4,6511	0,0000			
CT-NA-CW-CW	0,0000	2,9995	0,0000			
CT-NA-CW-HA	0,0000	2,9995	0,0000			
CT-P3-CT-CT	0,0000	0,0000	0,2708			
CT-P3-CT-HC	0,0000	0,0000	0,2216			
CW-NA-CR-HA	0,0000	4,6511	0,0000			
CW-NA-CR-NA	0,0000	4,6511	0,0000			
CW-NA-CT-CT	-1,7097	1,4595	0,1897			
CW-NA-CT-HC	0,0000	0,0000	0,1240			
HA-CW-CW-HA	0,0000	10,7505	0,0000			
HC-CT-CT-HC	0,0000	0,0000	0,3180			
HC-CT-CT-HC	0,0000	0,0000	0,3180			
NA-CT-CT-CT	-1,7877	0,7563	-0,2874			
NA-CT-CT-HC	0,0000	0,0000	0,0877			
NA-CW-CW-HA	0,0000	10,7505	0,0000			
NA-CW-CW-NA	0,0000	10,7505	0,0000			
NBT-SBT-CBT-F1	0,0000	0,0000	0,3160			
OBT-SBT-CBT-F1	0,0000	0,0000	0,3468			
OBT-SBT-NBT-SBT	0,0000	0,0000	-0,0036			
OS4-SO-OC4-CT	0,0000	0,0000	0,5931			
P3-CT-CT-CT	-0,7763	0,2361	-0,1709			
P3-CT-CT-HC	0,0000	0,0000	0,1111			
SBT-NBT-SBT-CBT	7,8329	-2,4904	-0,7636			
SO-OC4-CT-HC	0,0000	0,0000	0,4029			

*O primeiro átomo da quadra é o átomo central do ângulo impróprio

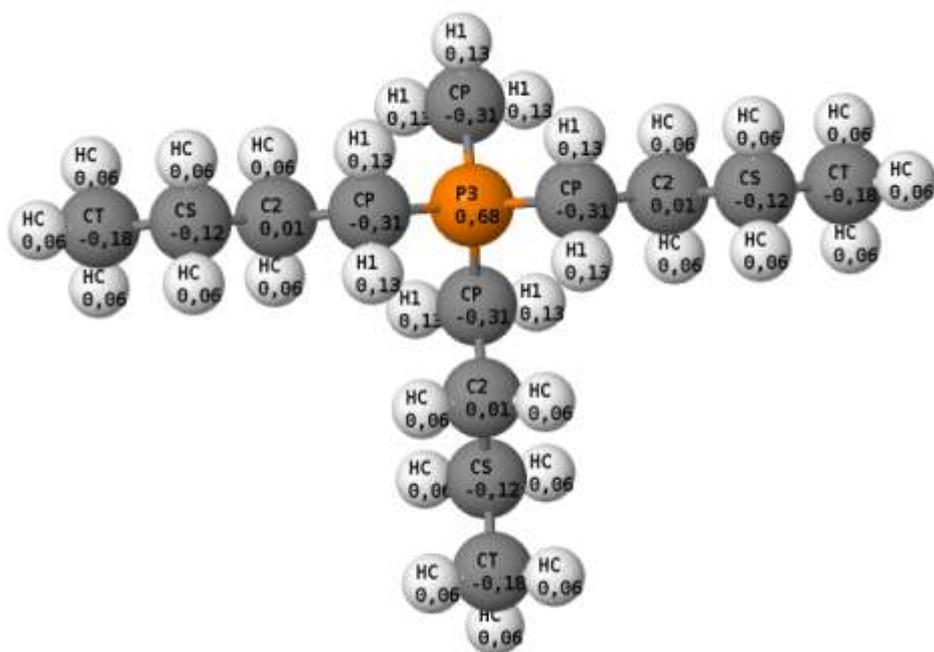


Figura A.1 – Estrutura do cátion metil-sulfato tributil-metil-fosfônio

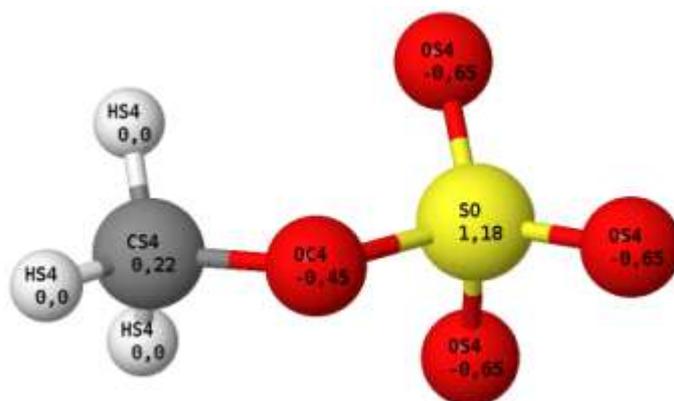


Figura A.2 – Estrutura do ânion metil-sulfato

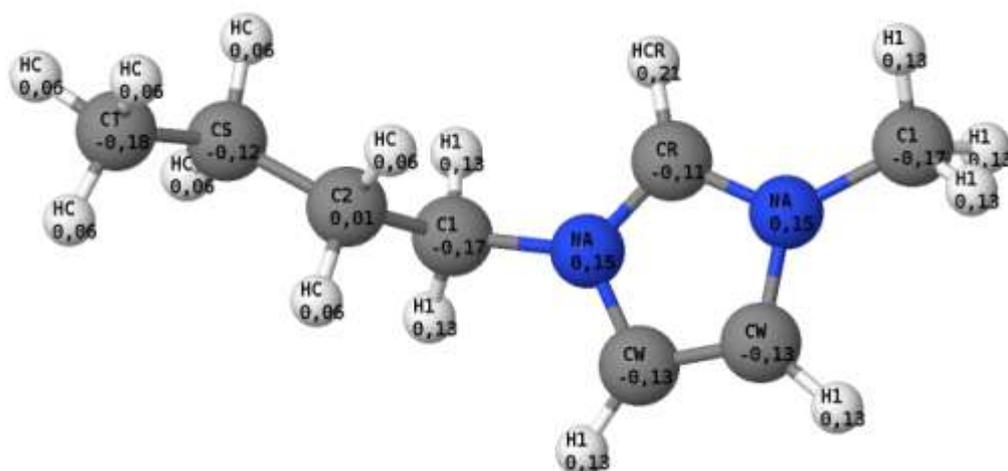


Figura A.3 – Estrutura do cátion butil-metil-imidazólio

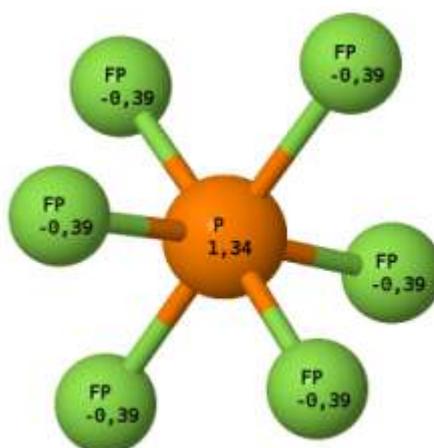


Figura A.4 – Estrutura do ânion hexafluorofosfato

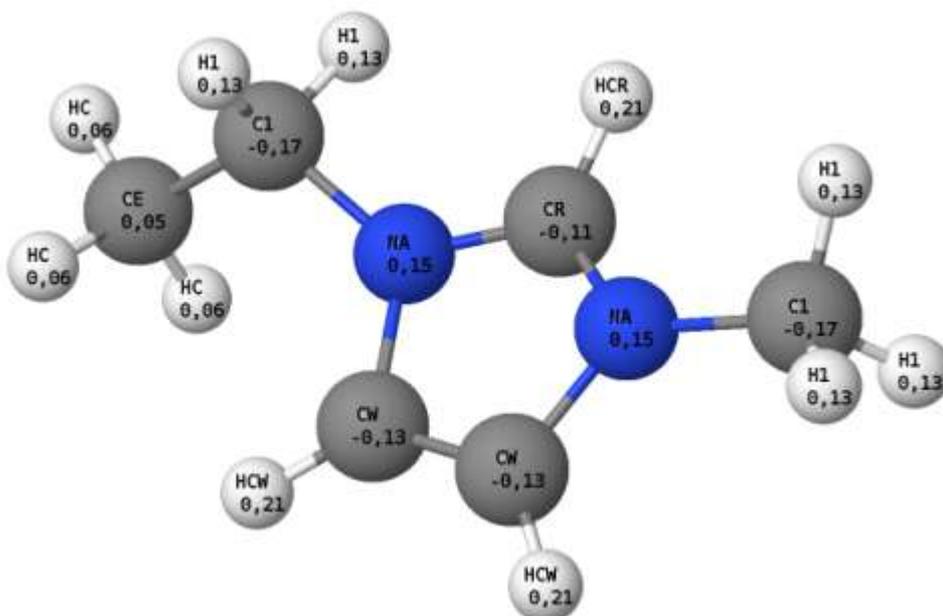


Figura A.5 – Estrutura do cátion etil-metil-imidazólio

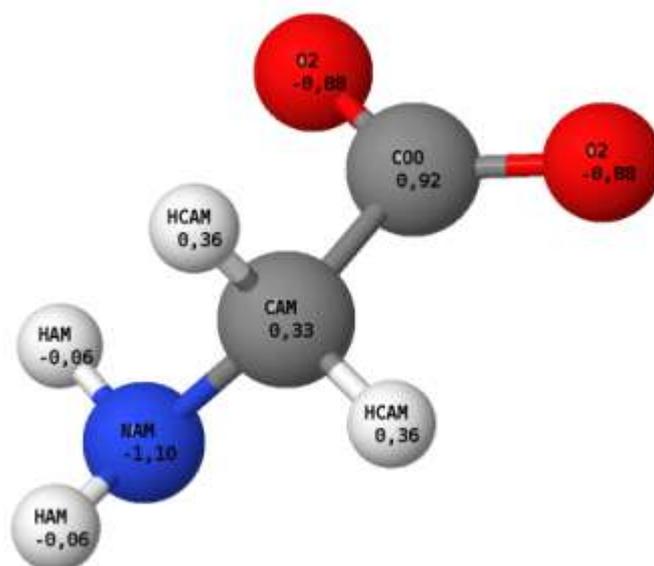


Figura A.6 – Estrutura do ânion glicinato

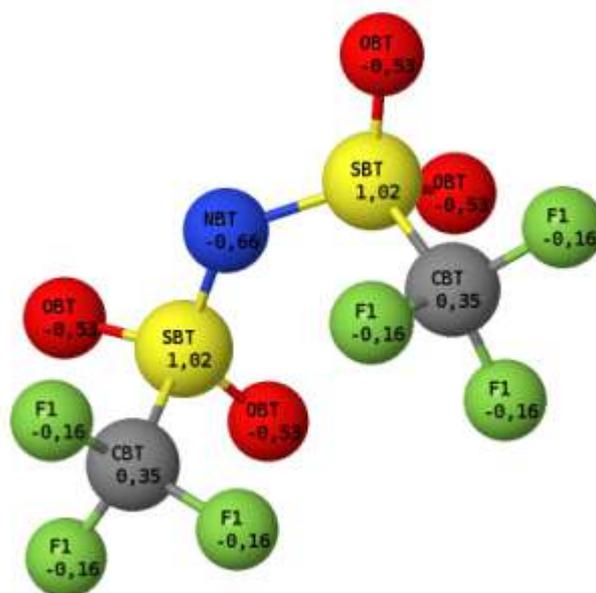


Figura A.7 – Estrutura do ânion bis[(tri-fluor-metil)sulfonyl]imida



Figura A.8 – Estrutura dióxido de carbono

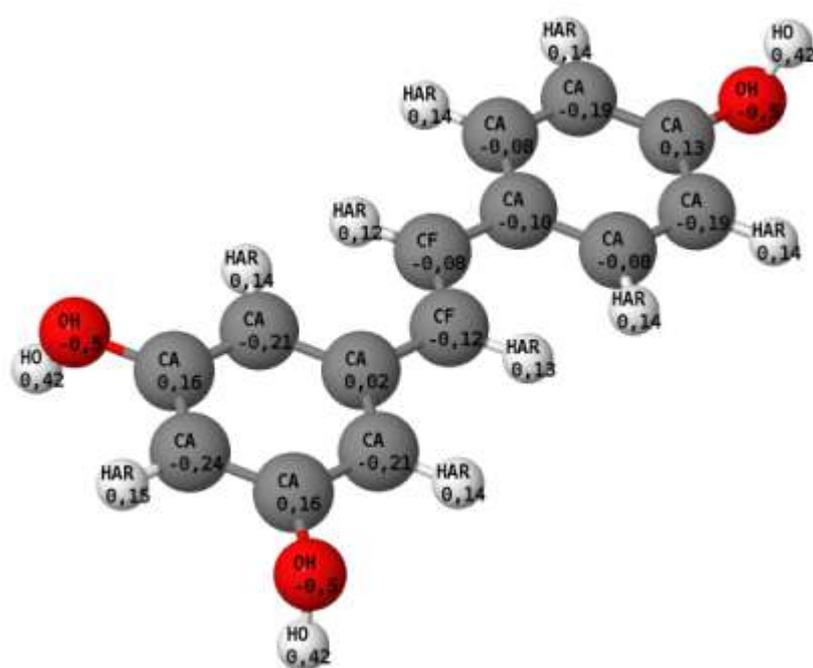


Figura A.9 – Estrutura do trans-resveratrol

APÊNDICE B – Resultados de otimização e coordenadas utilizadas no cálculo da Hessiana

Abaixo, estão dispostos os resultados para a otimização das geometrias em formato de matriz-Z. Também está disposta uma tabela contendo todas as coordenadas internas utilizadas no cálculo das Hessianas.

Metanol em HF/6-311**:

```

H
C 1 1.0820029
H 2 1.0884294 1 108.293016
H 2 1.0884187 1 108.2960144 3 117.7313642
O 2 1.3996295 1 107.3757566 3 -121.129367
H 5 0.9395782 2 109.2992984 1 -179.9966756

```

Metanol em MP2/Aug-CC-pVTZ:

```

H
C 1 1.0859187
H 2 1.0912547 1 108.6074628
H 2 1.0912527 1 108.6082908 3 118.6095952
O 2 1.4236299 1 106.5453946 3 -120.6943073
H 5 0.9611188 2 108.0278693 1 -179.9995033

```

Etil-metil-imidazólio em HF/6-311**:

```

N
C 1 1.3141109
N 2 1.3132022 1 109.8901918
C 3 1.3776749 2 107.9281124 1 0.0586215
C 4 1.3406615 3 107.1680488 2 -0.0999189
C 1 1.4662921 2 126.3187229 3 179.5481972
H 2 1.0698875 1 125.033352 3 -179.8105133
C 3 1.477828 2 126.0930008 1 178.9340216
H 4 1.067919 3 122.2393894 2 -179.7632261
H 5 1.0680991 4 130.7978141 3 -179.6338137
H 6 1.0806043 1 109.3541814 2 -118.4102125
H 6 1.0798086 1 108.8038449 2 1.2284111
H 6 1.080446 1 109.2889075 2 120.777859
C 8 1.5216335 3 112.2806795 2 -104.8898704
H 8 1.0814234 3 106.6942225 2 17.3286372
H 8 1.0813453 3 106.8525011 2 132.3302018
H 14 1.0837014 8 108.9808295 3 179.9164766
H 14 1.084147 8 111.507184 3 -60.8941222
H 14 1.0842898 8 111.1759108 3 60.5293093

```

Etil-metil-imidazólio em MP2/Aug-CC-pVDZ:

```

N
C 1 1.350921
N 2 1.3500216 1 108.2619797
C 3 1.3788797 2 108.9334371 1 0.2869669
C 4 1.3857928 3 106.9711943 2 -0.3583425
C 1 1.4740749 2 125.4126433 3 178.5482243
H 2 1.0865822 1 125.851714 3 -179.6743101
C 3 1.4823911 2 125.3614185 1 176.6444338
H 4 1.087038 3 122.3329776 2 -179.9486042
H 5 1.0870644 4 130.7848048 3 -179.3145101
H 6 1.0974437 1 109.1628757 2 -113.6331796
H 6 1.0964363 1 108.457298 2 6.200271
H 6 1.0971013 1 108.8738764 2 125.6190105
C 8 1.5267312 3 111.0390459 2 -101.138124
H 8 1.0989635 3 106.5580112 2 21.0253871
H 8 1.0990921 3 106.6625448 2 136.4517904
H 14 1.0997978 8 109.0363786 3 179.8538046
H 14 1.1001044 8 111.1607294 3 -60.9512104
H 14 1.0999997 8 110.8847968 3 60.4365966

```

Glicinato em HF/6-311**:

```

H
C 1 1.0867949
H 2 1.0897127 1 106.0354358
N 2 1.4638695 1 109.7986087 3 117.5526297
H 4 1.0031605 2 107.1182864 1 51.7510012
H 4 1.0036531 2 104.8229676 1 160.3493925
C 2 1.5534352 1 108.6752425 3 -114.7418464
O 7 1.2323475 2 115.6592267 1 -135.8641132
O 7 1.2286114 2 114.5932631 1 45.5377421

```

Glicinato em MP2/Aug-CC-pVTZ:

```

H
C 1 1.0903793
H 2 1.0930953 1 106.6433454
N 2 1.4734707 1 110.6107284 3 118.7766909
H 4 1.0148425 2 107.1972283 1 36.8882617
H 4 1.0229178 2 102.5132117 1 144.7511393
C 2 1.5535072 1 108.678519 3 -114.753353
O 7 1.2629866 2 115.5512768 1 -135.5794954
O 7 1.257037 2 115.2210257 1 45.9933545

```

Nas matrizes Z acima, distâncias estão em Å e ângulos em graus.

Tabela B.1 – Coordenadas* utilizadas nos cálculos da Hessiana

Metanol	[EMIM]	[GLY]
(C-H) ³	CR-HA	(H-C) ²
C-O	(CW-HA) ²	C-N
O-H	(CR-NA) ²	(H-N) ²
(H-C-H) ³	(CW-NA) ²	C-C
(H-C-O) ³	(NA-CT) ²	(C-O) ²
C-O-H	(HC-CT) ⁹	H-C-H
H-C-O-H	(CW-NA-CR) ²	(H-C-N) ²
	(CW-NA-CT) ²	(C-N-H) ²
	(CR-NA-CT) ²	N-C-C
	(NA-CR-HA) ²	(H-C-C) ²
	(NA-CR-NA) ²	(C-C-O) ²
	(NA-CW-CW) ²	O-C-O
	(NA-CW-HA) ²	(N-C-C-O) ²
	(NA-CT-HC) ⁵	(H-C-N-H) ²
	NA-CT-CT	
	(CT-CT-HC) ⁵	
	(HC-CT-HC) ⁷	
	NA-CR-NA-CW	
	CR-NA-CW-CW	
	(NA-CR-NA-CT) ²	
	CR-HA-NA-NA	
	CR-NA-CW-HA	
	NA-CW-CW-HA	
	(CR-NA-CT-HC) ⁵	
	CR-NA-CT-CT	
	(NA-CT-CT-HC) ³	

*Os índices sobrescritos remetem ao número de coordenadas redundantes utilizadas.

Referências

- ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. *Computer Simulation of Liquids*-. Nova Iorque, Estados Unidos da América: Oxford University Press, 1989.
- AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. Position of the american dietetic association: Functional foods. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 109, n. 4, p. 735–746, 2009. Citado na página 5. Citado 1 vezes nas páginas 5.
- ANDRADE, J. D. et al. Computational Study of Room Temperature Molten Salts Composed by 1-Alkyl-3-methylimidazolium Cations Force-Field Proposal and Validation 1-Alkyl-3-methylimidazolium Cations Force-Field Proposal and Validation. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 106, p. 13344–13351, 2002. Citado na página 37. Citado 1 vezes nas páginas 37.
- ANIONS, F. et al. Molecular Force Field for Ionic Liquids V : Hydroxyethylimidazolium , Dimethoxy-2-. *The Journal of Physical Chemistry B*, p. 3592–3600, 2010.
- ANVISA. *Resolução Rdc Nº 2, de 07 de Janeiro de 2002*. 2002. Citado na página 4. Citado 1 vezes nas páginas 4.
- AUSTEN ANGELL, C.; ANSARI, Y.; ZHAO, Z. Ionic Liquids: Past, present and future. *Faraday Discussions*, v. 154, p. 9, 2012. Citado na página 10. Citado 1 vezes nas páginas 10.
- AZMIR, J. et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, v. 117, n. 4, p. 426–436, 2013. Citado na página 10. Citado 1 vezes nas páginas 10.
- BALASUNDRAM, N.; SUNDRAM, K.; SAMMAN, S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, v. 99, n. 1, p. 191–203, 2006.
- BARUAH, J. B. *Chemistry of Phenolic Compounds: State of the art*. Nova Iorque, Estados Unidos da América: Nova Science Publishers, 2011.
- BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 5, n. 6, p. 493–506, 2006.
- BAYLY, C. I. et al. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. *The Journal of Physical Chemistry*, v. 97, n. 40, p. 10269–10280, 1993. Citado na página 28. Citado 1 vezes nas páginas 28.
- BEN-NAIM, A. *Solvation thermodynamics*. Nova Iorque, Estados Unidos da América: Plenum Press, 1987. Citado na página 46. Citado 1 vezes nas páginas 46.
- BEUTLER, T. C. et al. Avoiding singularities and numerical instabilities in free energy calculations based on molecular simulations. *Chemical Physics Letters*, v. 222, p. 529–539, 1994. Citado na página 24. Citado 1 vezes nas páginas 24.
- BHARGAVA, B. L.; BALASUBRAMANIAN, S. Refined potential model for atomistic simulations of ionic liquid [bmim] [PF₆]. *Journal of Chemical Physics*, v. 127, 2007. Citado na página 39. Citado 1 vezes nas páginas 39.

BIESALSKI, H.-K. et al. Bioactive compounds: definition and assessment of activity. *Nutrition*, v. 25, n. 11-12, p. 1202–5, 2009. Citado na página 4. Citado 1 vezes nas páginas 4.

BOATZ, J. A.; GORDON, M. S. Decomposition of Normal-Coordinate Vibrational Frequencies. *Journal of Physical Chemistry*, v. 93, n. c, p. 1819–1826, 1989.

BROOKS, B. et al. Charmm: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry*, v. 4, p. 187–217, 1983. Citado na página 25. Citado 1 vezes nas páginas 25.

CADENA, C. et al. 2 So Soluble in Imidazolium-Based Ionic Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, v. 126, n. 13, p. 5300–5308, 2004. Citado na página 37. Citado 1 vezes nas páginas 37.

CARDA-BROCH, S.; BERTHOD, A.; ARMSTRONG, D. W. Solvent properties of the 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate ionic liquid. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 375, p. 191–199, 2003. Citado na página 45. Citado 1 vezes nas páginas 45.

CORNELL, W. D. et al. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, v. 117, n. 19, p. 5179–5197, 1995. Citado na página 25. Citado 1 vezes nas páginas 25.

DEIVE, F. J.; RIVAS, M. A.; RODRÍGUEZ, A. Study of thermodynamic and transport properties of phosphonium-based ionic liquids. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, v. 62, p. 98–103, 2013. Citado na página 45. Citado 1 vezes nas páginas 45.

DREYER, S.; KRAGL, U. Ionic liquids for aqueous two-phase extraction and stabilization of enzymes. *Biotechnology and bioengineering*, v. 99, n. 6, p. 1416–24, 2008. Citado na página 12. Citado 1 vezes nas páginas 12.

EARLE, M. J. et al. The distillation and volatility of ionic liquids. *Nature*, v. 439, n. 7078, p. 831–4, 2006. Citado na página 39. Citado 1 vezes nas páginas 39.

FILETI, E. E.; CHABAN, V. V. The Scaled-Charge Additive Force Field for Amino Acid Based Ionic Liquids. *Chemical physics letters*, v. 616, p. 205–211, 2014. Citado na página 38. Citado 1 vezes nas páginas 38.

FRANCO, R. C. *Análise comparativa de legislações referentes aos alimentos funcionais*. Dissertação (Mestrado) — UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2006.

FRENKEL, D.; SMIT, B. *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. 2. ed. San Diego, Estados Unidos da América: Academic Press, 2002. 638 p.

FRÖBA, A. P.; KREMER, H.; LEIPERTZ, A. Density, refractive index, interfacial tension, and viscosity of ionic liquids [EMIM][EtSO₄], [EMIM][NTf₂], [EMIM][N(CN)₂], and [OMA][NTf₂] in dependence on temperature at atmospheric pressure. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 112, p. 12420–12430, 2008. Citado na página 45. Citado 1 vezes nas páginas 45.

GARCÍA-CAÑAS, V. et al. Advances in Nutrigenomics research: novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 51, n. 2, p. 290–304, 2010. Citado na página 5. Citado 1 vezes nas páginas 5.

- GHOBADI, A. F.; TAGHIKHANI, V.; ELLIOTT, J. R. Investigation on the solubility of SO₂ and CO₂ in imidazolium-based ionic liquids using NPT Monte Carlo simulation. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 115, p. 13599–13607, 2011. Citado na página 39. Citado 1 vezes nas páginas 39.
- HALGREN, T. A. Maximally diagonal force constants in dependent angle-bending coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, v. 163, p. 431–446, 1988.
- HAN, D.; ROW, K. H. Recent applications of ionic liquids in separation technology. *Molecules*, v. 15, n. 4, p. 2405–26, 2010.
- HANDY, S. T. *Ionic liquids – classes and properties*. Rijeka, Croácia: InTech, 2011. Citado na página 11. Citado 1 vezes nas páginas 11.
- HOCKNEY, R. W.; EASTWOOD, J. W. *Computer simulation using particles*. Nova Iorque, Estados Unidos da América: Adam Hilger, 1989. Citado na página 27. Citado 1 vezes nas páginas 27.
- HOOPER, L.; CASSIDY, A. Review A review of the health care potential of bioactive compounds. *Journal of the science of food and agriculture*, v. 86, p. 1805–1813, 2006.
- HTTP://LAMMPS.SANDIA.GOV. *LAMMPS Users Manual*. 2012. <<http://lammmps.sandia.gov>>. Acesso em: 30 dez. 2014.
- INTERNATIONAL MARKETS BUREAU. *Fortified/Functional Foods and Beverages in Brazil*. Ottawa, Canadá, 2013. Citado na página 3. Citado 1 vezes nas páginas 3.
- ISMAIL HOSSAIN, M. et al. Synthesis and anti-microbial activity of hydroxylammonium ionic liquids. *Chemosphere*, Elsevier Ltd, v. 84, n. 1, p. 101–4, 2011. Citado na página 12. Citado 1 vezes nas páginas 12.
- JAKALIAN, A.; BUSH, B. L. Fast, efficient generation of high-quality atomic Charges. AM1-BCC model: I. Method. *Journal of Computational Chemistry*, v. 21, n. 2, p. 132–146, 2000. Citado na página 28. Citado 1 vezes nas páginas 28.
- JORGENSEN, W. L. et al. Development and Testing of the OLPS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, v. 118, n. 15, p. 11225–11236, 1996.
- JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. The opl [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, v. 110, n. 6, p. 1657–1666, 1988. Citado na página 26. Citado 1 vezes nas páginas 26.
- KÖDDERMANN, T.; PASCHEK, D.; LUDWIG, R. Molecular dynamic simulations of ionic liquids: A reliable description of structure, thermodynamics and dynamics. *Chemical Physics and Physical Chemistry*, v. 8, p. 2464–2470, 2007. Citado na página 39. Citado 1 vezes nas páginas 39.
- KONKOLI, Z.; CREMER, D. A new way of analyzing vibrational spectra. I. Derivation of adiabatic internal modes. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 67, p. 1–9, 1998. Citado na página 36. Citado 1 vezes nas páginas 36.
- LEACH, A. R. *Molecular Modelling. Principles and Applications*. 2. ed. Harlow, Inglaterra: Prentice Hall, 2001.

LEVINE, I. N. *Quantum Chemistry*. 6. ed. Nova Iorque, Estados Unidos da América: Pearson Education, 2009. Citado na página 35. Citado 1 vezes nas páginas 35.

LIU, H.; DAI, S.; JIANG, D. Solubility of gases in a common ionic liquid from molecular dynamics based free energy calculations. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 118, p. 2719–25, 2014.

LIU, X. et al. Molecular simulation of imidazolium amino acid-based ionic liquids. *Molecular Simulation*, v. 36, n. July 2013, p. 1123–1130, 2010. Citado na página 38. Citado 1 vezes nas páginas 38.

LIU, Z. P.; HUANG, S. P.; WANG, W. C. A refined force field for molecular simulation of imidazolium-based ionic liquids. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 108, p. 12978–12989, 2004. Citado na página 37. Citado 1 vezes nas páginas 37.

LOPES, J. C.; DESCHAMPS, J.; PADUA, A. A. H. Modeling ionic liquids using a systematic all-atom force field. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 108, p. 2038–2047, 2004.

LOPES, J. N. A. C.; PÁDUA, A. A. H. Using spectroscopic data on imidazolium cation conformations to test a molecular force field for ionic liquids. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, p. 7485–7489, 2006. Citado na página 39. Citado 1 vezes nas páginas 39.

LOPES, J. N. C.; COSTA GOMES, M. F.; PÁDUA, A. A. H. Nonpolar, polar, and associating solutes in ionic liquids. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, p. 16816–16818, 2006. Citado na página 39. Citado 1 vezes nas páginas 39.

LOPES, J. N. C.; DESCHAMPS, J.; PÁDUA, A. A. H. Modeling Ionic Liquids Using a Systematic All-Atom Force Field. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 108, p. 2038–2047, 2004. Citado na página 41. Citado 1 vezes nas páginas 41.

LOPES, J. N. C.; PÁDUA, A. A. H. Molecular force field for ionic liquids composed of triflate or bistriflylimide anions. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 108, n. 1, p. 16893–16898, 2004.

LOPES, J. N. C.; PÁDUA, A. A. H. Molecular force field for ionic liquids III: Imidazolium, pyridinium, and phosphonium cations; chloride, bromide, and dicyanamide anions. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, p. 19586–19592, 2006.

LOPES, J. N. C.; PÁDUA, A. A. H. CL&P: A generic and systematic force field for ionic liquids modeling. *Theoretical Chemistry Accounts*, v. 131, p. 1–11, 2012.

LOPES, J. N. C.; PÁDUA, A. A. H.; SHIMIZU, K. Molecular force field for ionic liquids IV: Trialkylimidazolium and alkoxy carbonyl-imidazolium cations; alkylsulfonate and alkylsulfate anions. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 112, p. 5039–5046, 2008.

MARTÍNEZ, L. et al. PACKMOL: A Package for Building Initial Configurations for Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Computational Chemistry*, v. 30, p. 2157–2164, 2009. Citado na página 42. Citado 1 vezes nas páginas 42.

MERRICK, J. P.; MORAN, D.; RADOM, L. An evaluation of harmonic vibrational frequency scale factors. *Journal of Physical Chemistry A*, v. 111, p. 11683–11700, 2007.

NI, X. et al. Selective liquid - liquid extraction of natural phenolic compounds using amino acid ionic liquids: A case of α -tocopherol and methyl linoleate separation. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 51, p. 6480–6488, 2012. Citado na página 12. Citado 1 vezes nas páginas 12.

NUSSENZVEIG, H. M. *Curso de física básica*. São Paulo, Brasil: Edgard Blucher LTDA, 2009. Citado na página 16. Citado 1 vezes nas páginas 16.

PATIL, B. S. et al. Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 57, n. 18, p. 8142–60, 2009. Citado na página 4. Citado 1 vezes nas páginas 4.

PAVLOVICA, S. (2-Hydroxyethyl)ammonium Lactates—Highly Biodegradable and Essentially Non-Toxic Ionic Liquids. *Green and Sustainable Chemistry*, v. 01, n. 03, p. 103–110, 2011. Citado na página 11. Citado 1 vezes nas páginas 11.

PENNINGTON, J. a.T. Food Composition Databases for Bioactive Food Components. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 15, n. 4, p. 419–434, 2002. Citado na página 8. Citado 1 vezes nas páginas 8.

PLIMPTON, S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. *Journal of Computational Physics*, v. 117, p. 1–19, 1995. Citado na página 42. Citado 1 vezes nas páginas 42.

PONDER, J. W. et al. Current status of the AMOEBA polarizable force field. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 114, n. 8, p. 2549–64, 2010. Citado na página 31. Citado 1 vezes nas páginas 31.

POTOFF, J. J.; SIEPMANN, J. I. Vapor–liquid equilibria of mixtures containing alkanes, carbon dioxide, and nitrogen. *American Institute of Chemical Engineers*, v. 47, n. 7, p. 1676–1682, 2001. Citado na página 42. Citado 1 vezes nas páginas 42.

REN, Q. et al. Ionic Liquid-Mediated Liquid-Liquid Extraction. In: *Applications of Ionic Liquids in Science and Technology*. Murfreesboro, Estados Unidos da América: InTech, 2008. p. 343–360. Citado na página 13. Citado 1 vezes nas páginas 13.

SALES, N. M. R.; PELEGRINI, P. B.; GOERSCH, M. C. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. *Journal of Nutrition and Metabolism*, v. 2014, p. 202759, 2014. Citado na página 5. Citado 1 vezes nas páginas 5.

SCHMIDT, M. *Journal of Computational Chemistry*, v. 14, n. 11, p. 1347–1363, 1993. Citado na página 41. Citado 1 vezes nas páginas 41.

SEMINARIO, J. M. Calculation of intramolecular force fields from second-derivative tensors. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 60, p. 1271–1277, 1996. Citado na página 36. Citado 1 vezes nas páginas 36.

SHAHIDI, F. Functional Foods: Their Role in Health Promotion and Disease Prevention. *Journal of Food Science*, v. 69, n. 5, p. 146–149, 2003. Citado na página 4. Citado 1 vezes nas páginas 4.

SHIRTS, M. R.; CHODERA, J. D. Statistically optimal analysis of samples from multiple equilibrium states. *Journal of Chemical Physics*, v. 129, n. 2008, 2008.

SHIRTS, M. R.; CHODERA, J. D. *A Python implementation of the multistate Bennett acceptance ratio (MBAR)*. 2012. <<https://simtk.org/home/pymbar>>. Acesso em: 30 dez. 2014. Citado na página 43. Citado 1 vezes nas páginas 43.

- SIEPMANN, J. I. *TRAPPE website*. 2012. <<http://www.chem.umn.edu/groups/siepmann/trappe/>>. Acesso em: 30 dez. 2014. Citado na página 45. Citado 1 vezes nas páginas 45.
- SINGH, C. K.; NDIAYE, M. A.; AHMAD, N. Resveratrol and cancer: Challenges for clinical translation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014. Citado na página 9. Citado 1 vezes nas páginas 9.
- SIRJOOSINGH, A.; ALAVI, S.; WOO, T. K. Molecular dynamics simulations of equilibrium and transport properties of amino acid-based room temperature ionic liquids. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 113, n. 3, p. 8103–8113, 2009. Citado na página 38. Citado 1 vezes nas páginas 38.
- STJERNLÖF, P. Taking the experiment to cyberspace. *Popular Science Background*, p. 1–6, 2013. Citado na página 15. Citado 1 vezes nas páginas 15.
- SUN, H. COMPASS: An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications s Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds. v. 5647, n. 98, p. 7338–7364, 1998. Citado na página 27. Citado 1 vezes nas páginas 27.
- SZABO, A.; OSTLUND, N. S. *Modern Quantum Chemistry*. Nova Iorque, Estados Unidos da América: Dover, 1996.
- TANG, B. et al. Application of ionic liquid for extraction and separation of bioactive compounds from plants. *Journal of Chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, v. 904, p. 1–21, 2012.
- TONIOLO, R. et al. Room Temperature Ionic Liquids As Useful Overlayers for Estimating Food Quality from Their Odor Analysis by Quartz Crystal Microbalance Measurements. *Analytical Chemistry*, v. 85, p. 7241–7247, 2013. Citado na página 11. Citado 1 vezes nas páginas 11.
- VANGUNSTEREN, W. F.; BERENDSEN, H. J. C. Groningen molecular simulation (GROMOS) library manual. *BIOMOS b.v.*, Groningen, Holanda, 1987. Citado na página 25. Citado 1 vezes nas páginas 25.
- VENTURA, S. P. M. et al. Toxicity assessment of various ionic liquid families towards *Vibrio fischeri* marine bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 76, n. 2, p. 162–8, 2012. Citado na página 11. Citado 1 vezes nas páginas 11.
- WACHÉ, Y.; VOILLEY, A.; CAO-HOANG, L. Extraction and encapsulation of tropical natural compounds. *Journal of Food Engineering*, v. 117, n. 4, p. 425, 2013. Citado na página 10. Citado 1 vezes nas páginas 10.
- WANG, J. et al. Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry*, v. 25, n. 9, p. 1157–1174, 2004.
- WIBERG, C. M. B. K. B. Determining Atom-Centered Monopoles from Molecular Electrostatic Potentials. The Need for High Sampling Density in Formamide Conformational Analysis. *Journal of Computational Chemistry*, v. 11, n. 3, p. 361–373, 1990. Citado na página 28. Citado 1 vezes nas páginas 28.
- WU, Y. et al. The electronegativity equalization method fused with molecular mechanics: a fluctuating charge and flexible body potential function for [Emim][Gly] ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 16, p. 2674–85, 2014. Citado na página 38. Citado 1 vezes nas páginas 38.

Wu, Yang and Ma, Xiaoxue and Li, Yao, W. G. J. T.; HU, N. Theoretical and experimental determination of the number of water molecules breaking the structure of a glycine-based ionic liquid. *Royal Society Of Chemistry*, v. 4, p. 10531–10541, 2014. Citado na página 45. Citado 1 vezes nas páginas 45.

WWW.STATISTA.COM. *Estimated CAGR of the health and wellness food market from 2011 to 2015*. 2012. <www.statista.com>. Acesso em: 30 dez. 2014. Citado na página 2. Citado 1 vezes nas páginas 2.

WWW.WHO.INT. *Prevalence of obesity, ages 20+, age standardized*. 2011. <www.who.int>. Acesso em: 30 dez. 2014. Citado na página 1. Citado 1 vezes nas páginas 1.

YANES, E. G. et al. Capillary electrophoretic application of 1-Alkyl-3-methylimidazolium-based ionic liquids. *Analytical Chemistry*, v. 73, n. 16, p. 3838–3844, 2001. Citado na página 12. Citado 1 vezes nas páginas 12.

YANG, P. et al. Determination of four trace preservatives in street food by ionic liquid-based dispersive liquid-liquid micro-extraction. *Chemical Papers*, v. 65, n. 6, p. 747–753, 2011. Citado na página 11. Citado 1 vezes nas páginas 11.

YANG, Q. et al. Selective Separation of Tocopherol Homologues by Liquid - Liquid Extraction Using Ionic Liquids. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 48, p. 6417–6422, 2009. Citado na página 13. Citado 1 vezes nas páginas 13.

YIN, D.; MACKERELL, A. D. Combined Ab Initio / Empirical Approach for Optimization of Lennard-Jones Parameters. *Journal of Computational Chemistry*, v. 19, n. 3, p. 334–348, 1998. Citado na página 28. Citado 1 vezes nas páginas 28.

ZHAO, H. et al. Preparation and application of immobilised ionic liquid in solid-phase extraction for determination of trace acrylamide in food samples coupled with high-performance liquid chromatography. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 94, n. 9, p. 1787–93, 2014. Citado na página 11. Citado 1 vezes nas páginas 11.

ZHAO, H.; XIA, S.; MA, P. Use of ionic liquids as ‘green’ solvents for extractions. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, v. 80, n. 10, p. 1089–1096, 2005. Citado na página 12. Citado 1 vezes nas páginas 12.

ZHOU, G. et al. A force field for molecular simulation of tetrabutylphosphonium amino acid ionic liquids. *The Journal of Physical Chemistry. B*, v. 111, p. 7078–7084, 2007.