



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
TESE DE DOUTORADO

AVALIAÇÃO TEÓRICA DE PROPRIEDADES DE CLOROFENÓIS E SUA POSSÍVEL
CORRELAÇÃO COM AS RESPECTIVAS TOXICIDADES



MUFTAH MOHAMED BASHEER
ORIENTADOR: PROF. DR. ROGÉRIO CUSTODIO
Bolsa: FAPESP (98/03843-7)

*Campinas-SP
Outubro-2002*

UNIDADE	IC
Nº CHAMADA	
UNICAMP	
B291a	
V	EX
TOMBO BC/	59044
PROC.	124/03
C ☐	D ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	21/05/03
Nº CPD	

Bibid. 294022

CM00183373-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

B291a

Basheer, Muftah Mohamed

Avaliação teórica de propriedades de clorofenóis e sua possível correlação com as respectivas toxicidades / Muftah Mohamed Basheer. --
Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Rogerio Custódio.

Tese (doutorado) – Universidade
Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Clorofenóis. 2. Toxicidade. 3. SAR. 4. Química teórica. I. Custódio, Rogerio. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.



Em nome de Deus, o Clemente, o Misericordioso.

*Lê, em nome do teu Senhor que criou
Criou o homem de um coágulo.
Lê, que o teu Senhor é Generosíssimo,
Que ensinou através do cálamo,
Ensinou o homem o que este não sabia.*

(Surata Al' Alac 96:1-5 do Alcorão Sagrado)

*À Deus;
Aos meus queridos pais, (in memoriam);
À minha carinhosa esposa Assma;
À minha filinha querida Issra.*



Em nome de Deus, o Clemente, o Misericordioso.

Constatarás que aqueles que estão mais próximos do afeto dos fiéis são os que dizem: Somos cristãos, porque possuem sacerdotes e não ensoberbecem de coisa alguma.

E, ao escutarem o que foi revelado ao Mensageiro, tu vês lágrimas a lhes brotarem nos olhos; reconhecem naquilo a verdade, dizendo: Ó Senhor nosso, cremos! Inscreve-nos entre os testemunhadores!

(Surata Al' Almáida, 5:82 e 83 do Alcorão Sagrado)



Ao Brasil

AGRADECIMENTOS.

- Um agradecimento genérico nas palavras, e particular no sentimento para com cada um dos que colaboram na realização deste trabalho:
- À DEUS, responsável maior por estas linhas.
- Ao meu orientador Prof. Dr. Rogério Custodio, pela amizade, dedicação e paciência em me orientar.
- Ao Prof. Dr. Pedro L. O. Volpe e Denise A. de Oliveira, pelas suas colaborações em microcalorimetria de fluxo para execução final deste trabalho.
- Aos amigos, em particular à André K. Okamoto, Ataulpa A. C. Braga, Marlon M. dos Reis, Neife L. Zalloum e Silvio T. da Silva, pelo apoio, amizade e colaboração.
- Aos amigos Prof. Dr. Rahoma S. Mohamed e sua família, Prof. Dr. Abdunnabi A. Rayes, Dr. Khaled M. Ahmida e Esmet M. Ammar, pelo apoio, amizade.
- Ao apoio administrativo da Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Química-UNICAMP pela ajuda neste trabalho.
- Ao Centro Nacional de Computação de Alto Desempenho-CENAPAD-UNICAMP pela utilização de seus ambientes computacionais.
- À todos que, de alguma forma, colaboraram para a execução deste trabalho.
- Finalmente um agradecimento especial à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo FAPESP pelo suporte financeiro deste projeto.

- Graduação em Química:

Local: Chemistry Department / Al-Tahadi University, Misurata-Líbia.

Período: 1987 a 1991.

- Mestrado: Química Orgânica (Espectrometria de massa)

Local: Instituto de Química USP-SP.

Orientador: Prof. Dr. José Riveros

Tópico de Trabalho:

Título: "Caracterização de Íons Sulfônio e Oxônio na Fase Gasosa através de Colisões Dissociativas e Reações de Cicloadição $[4+2^+]$ com Dienos Conjugados".

Período: 1996 a 1998, CAPES.

- Doutorado: (Cálculos Teóricos, Atividade Biológica e Análise Quimiométrica)

Local: Instituto de Química Unicamp.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Custodio

Tópico de Trabalho:

Título: "Avaliação Teórica de Propriedade de Clorofenóis e sua possível correlação com as Respectivas Toxicidades."

Termo: Setembro/2002, FAPESP.

- Pós Doutorado: (Microcalorimetria, Cálculos Teóricos, e Análise Quimiométrica)

Local: Instituto de Química Unicamp.

Supervisor: Prof. Dr. Claudio Airoidi

Colaborador: Prof. Dr. Pedro L. O. Volpe

Tópico de Trabalho:

Título: "Microcalorimetria Associada à Estudos Teóricos para a Elucidação do Efeito de Clorofenóis e Cloroanisóis sobre a Respiração da *E. Coli* e Microrganismos de solo."

Projeto foi aceito pela FAPESP por um ano.

1.1. Lista de Publicações.

- Basheer, M. M.; Eberlin, M. N.; Riveros, J. M., Polar $[4+2^+]$ Cycloaddition of Sulfonium and Oxonium Ions in the Gas-Phase. *J. Mass Spectrom.* submetido à publicação.

- Basheer, M. M.; Custodio R.; Rittner, R.; Imamura, M., "Proton Affinities and an Investigation of toxicologic effects of Chlorophenols." submetido à publicação.

Participação em Eventos Científicos:

- 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira da Química, Poços de Caldas, MG, 27 a 30 de maio de 1996.

Basheer, M. M.; Eberlin, M. N.; Riveros, J. M.; Pimpim, R. S.; "Caracterização estrutural de íons sulfônio na fase gasosa através de reações de cicloadição [4+2⁺] com dienos conjugados."

- IX Simpósio Brasileiro de Química Teórica, Caxambu, MG, 16 a 19 de novembro de 1997.

Basheer, M. M.; Eberlin, M. N.; Riveros, J. M.; Pimpim, R. S.; "Cálculos teóricos *ab initio*: previsão de rearranjos e fragmentações de íons sulfônio e oxônio e suas reatividades com dienos conjugados."

- 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira da Química, Poços de Caldas, MG, 23 a 26 de maio de 2000.

Basheer, M. M.; Custodio R.; "Afinidade protônica e potencial de ionização de clorofenóis e a sua possível correlação com a toxicidade destes compostos"

- 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira da Química, Poços de Caldas, MG- 28 a 31 de maio de 2001.

Basheer, M. M.; Custodio R.; "Implicações da distribuição eletrônica sobre a afinidade protônica de clorofenóis."

AValiação TEÓRICA DE PROPRIEDADES DE CLOROFENÓIS E SUA POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM AS RESPECTIVAS TOXICIDADES.

RESUMO: Testes de toxicidade vêm sendo constantemente utilizados em conjunto com estudos envolvendo a relação entre estrutura e atividade de um composto. Portanto, quando se prevê efeitos tóxicos, baseando-se em relações estrutura e atividade, pode-se obter dados toxicológicos almejados com uma baixa relação custo-benefício. Os clorofenóis representam uma classe de agentes tóxicos, freqüentemente empregados em processos industriais como biocidas, insatisfatoriamente descritos na literatura quanto à sua toxicidade.

Desta forma, o objetivo principal deste trabalho é o de relacionar as atividades de uma série de 15 clorofenóis mono-, di- e tri-substituídos, com as respectivas propriedades físico-químicas: a) calculadas: afinidade eletrônica, potencial de ionização (fase gasosa e em solução), afinidade protônica (fase gasosa e em solução), entalpia de formação, deslocalização de carga e efeito do solvente, e b) provenientes da literatura: valores de pK_a experimental e calculado, coeficiente de partição experimental *n*-octanol/água ($\log K_{ow}$) e os valores de toxicidade dos clorofenóis frente as diferentes culturas bacterianas.

O modelo teórico empregado para estes compostos foi o cálculo *ab initio* envolvendo a Teoria do Funcional de Densidade (TFD), Hartree-Fock e MP2 com funções bases geradas via Método da Coordenada Geradora (MCG), além de funções de bases disponíveis na literatura, com o intuito de estabelecer uma possível explicação sobre o grau de toxicidade dessas substâncias. Para minimizar custos computacionais, foram realizados cálculos empregando-se pseudopotenciais de Steven, Basch e Krauss (SBK). O conjunto de propriedades calculados e experimentais foram avaliados através de análise de quimiométrica (análise hierárquica por agrupamento, HCA, e análise de componentes principais, PCA).

Concluiu-se que os clorofenóis que apresentam valores maiores de $\log K_{ow}$ (coeficiente de partição experimental *n*-octanol/água), PI (potencial de ionização fase gasosa e em solução), denCl (densidade eletrônica sobre os átomos de cloro nas moléculas na forma neutra), EScosmo (efeito de solvente) e valores menores de AP (afinidade protônica na fase gasosa e em solução), ΔH_f° (entalpia de formação), AE (afinidade eletrônica) e pK_a são os compostos mais tóxicos do conjunto analisado. Estes resultados concordam com os trabalhos recentes da literatura.

Dados microcalorimétricos obtidos neste trabalho para *p*-clorofenol e *p*-cloroanisol comprovam aos resultados obtidos anteriormente. Além disto, ao aplicar o mesmo método de cálculo sobre outra categoria de fenóis (*m*-alcoxifenóis), confirma-se a existência de uma boa correlação linear entre o efeito tóxico e as propriedades físico-químicas descritas acima.

THEORETICAL ASSESSMENT OF CHLOROPHENOLS PROPERTIES AND THEIR POSSIBLE CORRELATION WITH THE RESPECTIVE TOXICITY.

ABSTRACT: Toxicity tests are being constantly used together with studies involving the relationship between structure and activity of a compound. Therefore, when we predict toxic effects, based on structure-activity relationships, we can obtain toxicological data with a low cost-benefit relationship.

The chlorophenols represent a toxic agent class, frequently used in industrial processes, such as the biocides production, unsatisfactorily described in literature in relation to their toxicity. Because of this, the main objective of this work is to relate the activities of 15 mono-, di- and tri-substituted chlorophenol series, to the respective physicochemical properties: a) calculated: the electronic affinity, ionization potential (in the gas phase and in solution), proton affinity (in the gas phase and in solution), heat of formation, charge distribution and solvent effect; b) from the literature: experimental and calculated pKa, experimental log K_{ow} partition coefficient (*n*-octanol/water) and the chlorophenol toxicity with respect to the deferent bacterial cultures.

The calculations were performed at the *ab initio* DFT level, Hartree-Fock and MP2, employing the GCM basis sets (Generator Coordinate Method) besides other basis sets available in the literature, the objective was to establish a possible explanation of the chlorophenols toxic degree. To minimize the computational costs, the calculations were conducted using pseudopotential of Steven, Basch and Krauss (SBK).

Both empirical and theoretical properties were assessed through chemometric analysis (HCA, hierarchical cluster analysis and PCA, the principal component analysis), to classify a chlorophenols series in relation to their biological activities.

The chlorophenols which are characterized by higher experimental log K_{ow} (partition coefficient *n*-octanol/water), IP (ionization potential in the gas and solution phase), DenCl (electronic density on the chlorine atoms bonded in neutral molecules) and EScosmo (solvent effects via COSMO) and smaller PA (proton affinity in the gas and solution phase), ΔH_f° (heat of formation), EA (electronic affinity) and pKa were the more toxic molecules in the analyzed group.

The presented results are compared satisfactorily and well with the recent works found in the literature. Microcalorimetric data obtained in this work for *p*-chlorophenol and *p*-chloroanisol confirms the results obtained previously. Furthermore, applying the same calculation method on other phenols category (*m*-alkoxyphenols), the existence of a good linear correlation was confirmed between the toxic effect and the above-mentioned physicochemical properties.

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES.....	XX
CAPÍTULO 1	
1.1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2. MOTIVAÇÃO.....	3
1.3. OBJETIVO.....	4
CAPÍTULO 2	
2.1. MÉTODOS MECÂNICA-QUÂNTICOS.....	7
2.2. CÁLCULOS DE PROPRIEDADES.....	9
2.3. A DISTRIBUIÇÃO DE CARGA ATÔMICA.....	10
2.4. EFEITO DO SOLVENTE.....	11
2.4.1. MODELOS PCM E IPCM.....	12
2.4.2. MODELO DE ONSAGER.....	13
2.4.3. MODELO COSMO (<i>COnductorlike Screening MOdel</i>).....	14
2.4.4. EQUAÇÃO GERAL DE SOLUBILIDADE (EGS).....	15
CAPÍTULO 3	
3.1. APLICAÇÃO DO MÉTODO DA COORDENADA GERADORA.....	17
3.2. AVALIAÇÃO DOS CONJUNTOS DE BASE.....	24
3.3. AFINIDADE ELETRÔNICA (AE).....	24
3.4. POTENCIAL DE IONIZAÇÃO (PI).....	32
3.5. AFINIDADE PROTÔNICA (AP).....	34
3.6. ENTALPIA DE FORMAÇÃO ΔH_f°	35
3.7. EFEITO DE SOLVENTE.....	40
3.8. CONCLUSÃO PARCIAL.....	46
CAPÍTULO 4	
4.1. CÁLCULOS TEÓRICOS E AS MOLÉCULAS DE CLOROFENÓIS.....	49
4.1.1. CÁLCULOS DE AFINIDADE PROTÔNICA (AP).....	49
4.1.2. CONCLUSÃO PARCIAL.....	65
4.1.3. POTENCIAL DE IONIZAÇÃO (PI).....	66
4.1.4. CONCLUSÃO PARCIAL.....	77
4.1.5. AFINIDADE ELETRÔNICA (AE).....	77
4.1.6. CONCLUSÃO PARCIAL.....	85
4.1.7. ENTALPIA DE FORMAÇÃO.....	85
4.1.8. EFEITO DO SOLVENTE.....	88

4.1.9. PREVISÃO DA SOLUBILIDADE DOS CLOROFENÓIS VIA EQUAÇÃO GERAL DE SOLUBILIDADE (EGS).....	92
4.2. AVALIAÇÃO DO EFEITO DE SOLVENTE SOBRE AS MOLÉCULAS DE CLOROFENÓIS.....	93
4.2.1. EFEITO DE SOLVENTE VIA ONSAGER E COSMO SOBRE A AFINIDADE PROTÔNICA E POTENCIAL DE IONIZAÇÃO.....	94
CAPÍTULO 5	
5. ANÁLISE QUIMIOMÉTRICA.....	99
5.1. EFEITO TÓXICO DOS CLOROFENÓIS FRENTE A DIFERENTES CULTURAS BACTERIANAS.....	99
5.2. A RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA E ATIVIDADE DOS CLOROFENÓIS (SAR).....	104
5.2.1 OS VALORES EXPERIMENTAIS E CALCULADOS DE pK_s E AFINIDADES PROTÔNICAS DOS CLOROFENÓIS.....	108
5.2.2 CLOROFENÓIS E SUAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS: POTENCIAL DE IONIZAÇÃO VIA COSMO, AFINIDADE ELETRÔNICA NA FASE GASOSA E ENTALPIA DE FORMAÇÃO.....	111
5.2.3 CLOROFENÓIS E O EFEITO DE SOLVENTE, $\log k_{ow}$ E A DENSIDADE ELETRÔNICA SOBRE OS ÁTOMOS DE CLORO.....	113
5.2.4 POSSÍVEL MECANISMO DO EFEITO TÓXICO DE CLOROFENÓIS SOBRE UMA CULTURA BACTERIANA.....	114
5.3 CONCLUSÕES PARCIAIS.....	117
5.4 CONFIRMAÇÃO MICROCALORIMÉTRICA DOS RESULTADOS TEÓRICOS.....	117
5.4.1 PARTE EXPERIMENTAL (MICROCALORIMÉTRICO).....	119
5.5 APLICAÇÃO SOBRE OUTROS CASOS.....	121
CAPÍTULO 6	
6.1 CONCLUSÃO GERAL.....	125
6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	128
6.3 REFERÊNCIAS.....	131
6.4. APÊNDICE I.....	135

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ATP	Adenosina Trifosfato;
AE	Afinidade Eletrônica;
AP	Afinidade Protônica;
Å	Angstrom;
AM1	<i>Austin Model 1.</i>
EScosmo	Efeito do Solvente via cosmo;
CID	Dissociação Induzida por Colisão;
DI	Discretização Integral;
DIO	Discretização Integral Otimizada;
DCF	Di- Cloro Fenol;
DC	Distribuição de Carga;
DEO	Densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio;
DECI	Densidade eletrônica sobre o átomo de cloro;
Exp.	Experimental;
E^0	Energia de estado fundamental de átomo;
E^-	Energia de estado fundamental de átomo na forma aniônica;
E_{eltr}	Energia eletrônica;
E_{vib}	Energia vibracional;
E_{rot}	Energia rotacional;
E_{trans}	Energia translação;
eV	Elétrons Volts;
EI	Impacto de elétrons;
EC ₅₀₋₉₀	Concentração efetiva de um agente tóxico para inibir 50% do crescimento bacteriano em 90 minutos de ensaio;
ES	Efeito do solvente;
EM	Espectrometria de massa;
F_0	Canal de prótons do complexo;
F_1	Catalisador para a síntese de ATP;

GAPT	Tensor polar atômico generalizado;
GDECI	Ganho de densidade eletrônica do átomo de Cloro;
G2	<i>Gaussian-2 theory</i> ;
IPCM	Modelo de contínuo polarizado para superfície de isodensidade;
ΔH	Variação de entalpia;
HF	Hartree-Fock;
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia;
HCA	Análise Hierárquica por Agrupamento;
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia;
log K_{ow}	coeficiente de partição <i>n</i> -octanol/água;
log TR	Resposta tóxica;
MNDO	<i>Modified Neglect Diatomic Overlap</i> ;
MCG	Método de Coordenada Geradora;
MP2	Teoria de perturbação de 2ª Ordem de Møller- Plesset;
MP4	Teoria de perturbação de 4ª Ordem de Møller- Plesset;
MCF	Mono- Cloro Fenol;
PM3	<i>Parametric Method 3</i> ;
PI	Potencial de Ionização;
PV	Pressão/Volume;
pH	Potencial hidrogeniônico;
pKa	Logaritmo do inverso da constante de dissociação ácida;
PCA	Análise de Componentes Principais;
PCM	Modelo de Contínuo Polarizado;
QCISD	Interação de Configurações Quadráticas (Simples e Duplas);
SBK	Pseudopotencial de <i>Steven, Basch e Krauss</i> ;
TFD (B3LYP)	Teoria do Funcional de Densidade (função de troca de Becke e função de correlação de Lee-Yang-Parr;
TCF	Tri- Cloro Fenol;
<i>u.a.</i>	Unidade Atômica;
ZPE	Energia Vibracional do Ponto Zero.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

1.1. INTRODUÇÃO.

O risco que os produtos químicos causam ao meio ambiente afetando diretamente o homem, a fauna e a flora tem despertado preocupações em cientistas de todo o mundo, visto o crescente interesse da sociedade civil numa possível baixa da qualidade de vida em todo o planeta [1]. Este crescente interesse da população, sobre os possíveis riscos da exposição ambiental a vários compostos sintetizados pelo homem, tem sido motivado por uma vasta gama de fatores. Podemos citar o rápido aumento populacional em diversas partes do mundo, em conjunto com o intenso desenvolvimento industrial, comercial e residencial, que resultaram na poluição dos recursos hídricos superficiais e subterrâneos por fertilizantes, pesticidas, inseticidas, óleos, percolados tóxicos de aterros sanitários, etc. Enfim, há uma enorme variedade de efluentes sanitários e industriais, as quais colocam no mercado cerca de mil novos produtos a cada ano, e cujo potencial tóxico para o ser humano é largamente ignorado [2].

No Brasil, a maioria dos ecossistemas aquáticos recebe toda a espécie de impactos oriundos da atividade humana, sendo prováveis exceções apenas algumas áreas da bacia amazônica e corpos d'água situados em localidades bastante isoladas. O Brasil possui uma ampla rede hidrográfica em relação ao mundo, e 51% dos sistemas existentes para a captação de águas de abastecimento estão localizados em rios, nos quais são lançados cerca de 92% dos esgotos gerados nas regiões [3]. As interferências geradas nos sistemas aquáticos são, portanto, de diferentes origens, e aquelas resultantes do lançamento de efluentes industriais e sanitários são de difícil controle, principalmente devido a quantidade e a diversidade das fontes de emissão. Os solos também sofrem alterações pelo despejo de poluentes nos sistemas aquáticos, e pela disposição superficial de resíduos, tais como compostos químicos tóxicos e lixo oriundos das atividades agrícola e industrial [3].

Um número significativo de compostos sintéticos, ou xenobióticos, são classificados como pesticidas, solventes orgânicos e compostos poliaromáticos e halogenados, que compõem a gama de poluentes orgânicos que persistem e acumulam no ambiente. Um exemplo são as dioxinas (compostos poli-clorados cujo núcleo central é formado por dois anéis de benzeno ligados por um ou dois átomos

de oxigênio que formam um terceiro anel central) que são compostos pesticidas organoclorados extremamente tóxicos e extremamente poluentes [4].

Acredita-se que hoje haja um mercado que manipule milhares de compostos. Uma Comissão Europeia de avaliação sobre riscos ao meio ambiente cita que existe uma lista com cerca de 100.000 compostos químicos comercialmente disponíveis. Deste total, cerca de 20.000 substâncias podem ser perigosas, das quais apenas 2.500 são efetivamente classificadas com fichas toxicológicas detalhadas e confiáveis [2,5].

A persistência destes organoclorados no ambiente, bem ao contrário de uma dádiva, revelaria uma verdadeira maldição: sua elevada toxicidade dificulta a ação de microorganismos naturais responsáveis pela biodegradação e reciclagem de matéria orgânica disponível no ambiente, o que equivale dizer que a tendência natural é de se observar níveis cada vez maiores destas substâncias no ambiente global, uma vez que sua produção continua em grande escala no mundo [6].

Dentre esses organoclorados, os clorofenóis que representam uma classe de agentes tóxicos não são satisfatoriamente descritos quanto à sua toxicidade. Estes compostos apresentam uma grande capacidade de se tornarem moléculas precursoras de poluentes atmosféricos extremamente tóxicos (dioxinas cloradas) durante os processos de combustão de resíduos em incineradores.

A investigação de rotas sintéticas também introduziu os clorofenóis no meio ambiente via produção de biocidas (pesticidas, agentes antimicrobianos). Estes compostos também são lançados em águas naturais por vários processos industriais e agrícolas tornando-se extremamente perigosos à manutenção da vida aquática [7].

As ações de prevenção, recuperação e manutenção dos ecossistemas devem priorizar as tecnologias que conduzam a purificação de áreas poluídas, com base na remoção da matéria orgânica facilmente degradável ou pela eliminação de um poluente químico específico de difícil degradação [3].

Uma das metodologias utilizadas com objetivo de reduzir o impacto da exposição ambiental a vários agentes tóxicos e recuperação e manutenção dos ecossistemas são os estudos envolvendo a relação entre estrutura e atividade de compostos sobre as culturas de microorganismos (SAR). Desta forma, quando se prevê efeitos tóxicos baseando-se em relações quantitativas entre estrutura e atividade pode-se obter os dados toxicológicos almejados com uma baixa relação custo-benefício [8,9].

Muitos métodos analíticos e termodinâmicos vêm sendo desenvolvidos para a investigação de traços tóxicos dos clorofenóis. Entretanto, não são freqüentes as pesquisas aprofundadas sobre o impacto destas espécies frente a vários sistemas onde constata-se sua presença [1].

Houve algumas tentativas, como o relacionamento da resposta tóxica ($\log TR$) e propriedades obtidas experimentalmente, como a hidrofobicidade ($\log K_{ow}$), acidez [10, 11], afinidade eletrônica [12], efeito de deslocalização de carga [13] e a entalpia de combustão de clorofenóis [14, 15], que são citados na literatura, mas ainda assim, mostram-se apenas superficiais em suas considerações [16]. Há a necessidade de uma ligação entre dados obtidos experimentalmente e/ou cálculos teóricos com os efeitos tóxicos provocados ao meio ambiente e em relação a organismos vivos.

Ressalta-se que a disponibilidade de propriedades físico-químicas e dos valores do potencial de toxicidade de clorofenóis são de fundamental importância para a compreensão dos muitos problemas ambientais e científicos, relacionados à estas espécies [7].

1.2. MOTIVAÇÃO.

Os estudos apresentados neste trabalho constituem uma extensão das conclusões obtidas há pouco mais de dois anos antes do início desta tese. O Prof. Wilson F. Jardim, do nosso Instituto, iniciou o projeto no sentido de avaliar experimentalmente a natureza da toxicidade de 14 clorofenóis mono, di e trissubstituídos frente a cultura bacteriana *Escherichia coli* e posteriormente, avaliar as possíveis causas da escala de toxicidade frente a propriedades eletrônicas e estruturais calculadas por métodos semi-empíricos. Foram determinadas as energias orbitais, volumes moleculares, entalpias de formação e cargas atômicas. O conjunto de dados experimentais e teóricos foi tratado empregando-se o método de componentes principais e observou-se uma possível correlação entre a toxicidade dos compostos e as energias do primeiro orbital desocupado. Os resultados experimentais da toxicidade de 14 clorofenóis frente a cultura bacteriana *Escherichia coli* encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de EC_{50} (mg/L) para um tempo de 90 min utilizando *Escherichia coli*.

Compostos	EC_{50} -90 min (mg/L)
2-MCF	229,6
3-MCF	190,7
4-MCF	179,1
2,3-DCF	100,0
2,4-DCF	100,0
3,5-DCF	14,9
2,5-DCF	25,6
2,6-DCF	-----
3,4-DCF	89,1
2,3,4-TCF	22,3
2,4,5-TCF	8,6
2,3,6-TCF	52,4
2,3,5-TCF	8,2
2,4,6-TCF	225,3

Concentração efetiva para inibir 50% do crescimento bacteriano em 90 minutos de ensaio;
Neste trabalho não consta atividade biológica para 2,6-MCF.

Considerando a relevância do assunto, já apresentada na introdução deste projeto, o presente trabalho visa dar continuidade ao projeto original. Durante estes últimos anos, nosso grupo de pesquisa pôde verificar que uma parte relevante das deficiências encontradas em cálculos *ab initio*, envolvendo pseudopotenciais, era devido ao caráter inadequado dos conjuntos de base empregados. A experiência do grupo em modelar conjuntos de base e a necessidade de calcular-se da melhor maneira possível as propriedades dos clorofenóis nos levaram a dar continuidade a este projeto que, em resumo, corresponde à determinação de diferentes propriedades desses compostos a partir da teoria do funcional de densidade (TFD), empregando conjuntos de base que sejam compatíveis com os recursos computacionais disponíveis.

1.3. OBJETIVO.

Assim, o objetivo principal deste trabalho está em relacionar as atividades da série de clorofenóis mono-, di- e trissubstituídos, com as respectivas propriedades físico-químicas. O conjunto de propriedades calculadas proporcionará uma ampliação do banco de dados destas espécies, e análise quimiométrica permitirá estabelecer relações matemáticas entre toxicidade e algumas das características físico-químicas desta série de compostos, permitindo um conhecimento mais profundo de sua ação como agentes tóxicos.

As propriedades a serem calculadas correspondem a afinidades eletrônicas (AE), potencial de ionização (PI), afinidade protônica (AP), efeito de deslocalização de carga e entalpia de formação (ΔH°_f). Considerando-se que boa parte das informações relacionadas à toxicidade estão associadas a compostos em solução, procurar-se-á determinar as propriedades acima em solução aquosa, empregando-se métodos de campo de reação auto-consistente, com funções de base gaussiana geradas pelo MCG, bem como com funções de base disponíveis na literatura.

Estas propriedades citadas acima possibilitarão também correlacionar a qualidade dos métodos de cálculo empregados com as respectivas medidas experimentais disponíveis na literatura.

CAPÍTULO 2

MÉTODOS E CÁLCULOS DE PROPRIEDADES

2.1. MÉTODOS MECÂNICA-QUÂNTICOS

Para realizar os cálculos das propriedades citadas anteriormente, foram considerados inicialmente aspectos teóricos envolvendo o Método da Coordenada Geradora (MCG) e a Teoria do Funcional de Densidade (TFD). Neste sentido, foram avaliados aspectos teóricos do controle de qualidade dos conjuntos de base em cálculos das propriedades envolvendo a TFD e pseudopotenciais desenvolvidos por Stevens, Basch e Krauss (SBK) [17].

Uma avaliação teórica das propriedades de interesse inicia-se pela definição da metodologia de cálculo apropriada. Esta escolha é norteada pelos recursos computacionais disponíveis e pela qualidade das propriedades a serem calculadas. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao desenvolvimento ou adaptação de conjuntos de base em nível *ab initio* empregando um método denominado de Método da Coordenada Geradora (MCG) [18,19]. Desta forma, propõe-se a utilização do MCG para produzir conjuntos de base a fim de serem utilizados em cálculos empregando a Teoria do Funcional de Densidade (TFD). Uma análise dos resultados de cálculos de afinidades eletrônicas atômicas de hidretos diatômicos mostrou que conjuntos de base desenvolvidos adequadamente em nível Hartree-Fock podem ser transferidos para qualquer cálculo empregando a (TFD) [20]. A versão das equações de Hartree-Fock (HF) utilizando o MCG está baseado na escolha de funções mono-eletrônicas representadas pela transformada:

$$\phi_i(1) = \int_0^{\infty} f_i(\alpha) \chi(\alpha, 1) d\alpha \quad (1)$$

em que $f_i(\alpha)$ e $\chi(\alpha, 1)$ são a função peso e a função geradora, respectivamente, e α a coordenada geradora. Utilizando-se $\phi_i(1)$ para construir-se determinantes de Slater e minimizando-se a energia eletrônica com relação a $f_i(\alpha)$, obtém-se as equações de Griffin-Hill-Wheeler-Hartree-Fock (GHW-HF). Entretanto, a integração analítica das equações de GHW-HF não é possível, uma vez que a função $f_i(\alpha)$ só é conhecida para situações particulares [21]. Duas possibilidades de integração numérica destas

equações foram introduzidas para contornar esta dificuldade. Entretanto, independente do método empregado para discretizar as equações de GHW-HF, uma série de técnicas foram desenvolvidas com o intuito de modelar ou corrigir funções de base. O espectro de possibilidades abrange: aplicação do MCG no desenvolvimento de funções de base geométricas gaussianas para átomos individuais [22-24], funções de base universais [25-27], funções de base satisfazendo o teorema de Hellmann-Feynman [28, 29], modificação de funções de base convencionais do tipo 6-31G, 3-21G, etc. [30] e desenvolvimento de funções de base para átomos ou moléculas utilizando pseudopotenciais [31, 32]. O desenvolvimento de funções de base para cálculos envolvendo a TFD pode ser realizado segundo o processo de discretização integral (DI) da equação 1. Este processo sugere que a equação 1 pode ser integrada numericamente por um processo de quadratura qualquer e representada aproximadamente por:

$$\phi_i(1) = \int_0^{\infty} f_i(\alpha) \chi(\alpha, 1) d\alpha \cong \sum_{k=1}^N w_k F(\alpha_k, 1) \quad (2)$$

em que: $F(\alpha_k, 1) = f_i(\alpha_k) \chi(\alpha_k, 1)$ e w_k corresponde a um peso característico do método de integração numérico utilizado. Desta forma, a escolha de um conjunto de expoentes, que se traduz pela escolha de pontos no espaço de α , pode ser determinado através do uso de uma série geométrica, que linearizada converte-se em:

$$\Omega_i = \Omega_0 + (i-1)\Delta\Omega; \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3)$$

sendo que a relação entre Ω_i e α_i é dado por:

$$\Omega_i = \ln(\alpha_i) \quad (4)$$

A equação 3 mostra que a malha de expoentes $\{\alpha\}$ por tipo de função de base (s,p,d,...) é definida por três parâmetros de discretização: um valor inicial (Ω_0), um incremento constante ($\Delta\Omega$) e o número de funções de base a ser empregado (N). A precisão a ser atingida em termos de energia total é obtida por uma cuidadosa escolha destes três parâmetros. É nesta escolha que reside a diferença entre os métodos empregados para integrar numericamente as equações de GHW-HF. Neste trabalho empregaremos o método de discretização integral otimizada (DIO). Este método utiliza um processo variacional de busca dos valores de Ω_0 e $\Delta\Omega$ [28-32]. A necessidade de posterior modificação do conjunto de base está baseada na observação do comportamento da função peso dos diferentes tipos de primitivas (s,p,d,...) presentes nos diversos orbitais moleculares do sistema de interesse. Normalmente, a representação das funções peso é obtida através dos coeficientes de combinação linear das funções de base determinados por cálculos Hartree-Fock ou baseados na TFD. Considerando-se que os conjuntos

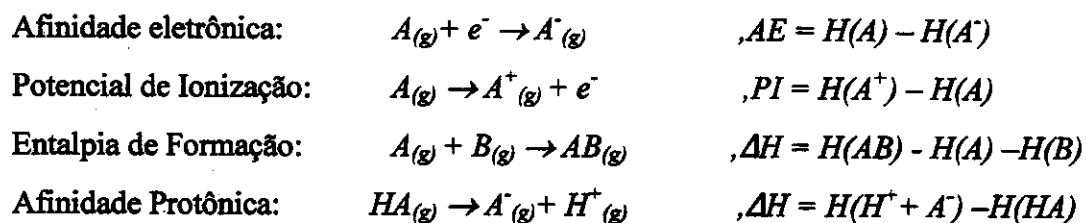
de base serão obtidos mantendo-se $\Delta\Omega$ constante, a associação entre os coeficientes de combinação linear e a função peso discretizada pode ser dada pela comparação da equação 2 com a respectiva equação de combinação linear de funções de base produzindo como resultado:

$$\frac{c(\alpha_i)}{\Delta\Omega} = f(\Omega_i) \quad (5)$$

ou seja, a função peso verdadeira pode ser obtida levando-se em consideração não apenas os coeficientes de combinação linear, mas também o espaçamento entre os expoentes das funções discretizadas. As deficiências do conjunto de base são então detectadas construindo-se gráficos de $f(\alpha_i)$ vs. $\ln(\alpha_i)$. Frequentemente, observa-se a necessidade de expandir-se a função de base na região de valência. Uma vez que os conjuntos de base serão construídos empregando-se a equação 3, pode-se acrescentar tantas funções adicionais quantas forem necessárias, sem posterior otimização dos parâmetros de discretização. O número de primitivas a ser acrescentado será determinado pelo comportamento dos gráficos de $f(\alpha_i)$ vs. $\ln(\alpha_i)$. A análise correlacionando o MCG com a TFD será desenvolvida com o programa Gaussian/94 [33].

2.2. CÁLCULOS DE PROPRIEDADES.

As estruturas moleculares isoméricas do clorofenol mono-, di- e tri-substituídos, passaram por etapas de otimização completa de geometria e posteriormente foram calculadas as propriedades: afinidades eletrônicas, potencial de ionização, afinidade protônica, efeito de deslocalização de carga, entalpia de formação e o efeito de solvente. Os cálculos das afinidades eletrônicas, potencial de ionização, entalpia de formação e a acidez ou afinidade protônica desses compostos foram realizados por expressões formais, bem estabelecidas na literatura, envolvendo diferenças de entalpias absolutas de reações que caracterizem estes processos. Por exemplo:



em que: $H(X) = E_{eletr.} + E_{vib} + E_{rot} + E_{trans} + PV$; E_{eletr} é a energia eletrônica; E_{vib} é a energia vibracional obtida com a aproximação harmônica; E_{rot} é a energia rotacional obtida através do rotor

rigido; E_{trans} é a energia translacional; sendo P pressão e V volume. A equação dos gases ideais, ou seja, $PV = nRT$, foi utilizada para substituir o produto $P.V$.

O efeito de deslocalização de cargas pode ser avaliado em termos de diferentes modelos de cargas atômicas. Entretanto, considerando-se o caráter arbitrário, embora útil, das definições de carga, optamos por dois métodos: a) análise populacional de Mulliken e b) a média do traço dos tensores polares de Cioslowsky [34].

2.3. A DISTRIBUIÇÃO DE CARGA ATÔMICA.

Foram utilizadas duas metodologias distintas neste presente trabalho para o cálculo de cargas atômicas das moléculas de clorofenóis. Estas metodologias são:

1- DISTRIBUIÇÃO DE CARGA DE MULLIKEN.

A análise populacional de Mulliken [35] foi utilizada neste trabalho devido à sua facilidade com que pode ser calculada. Além disso, todas as variáveis necessárias para efetuar a análise populacional são obtidas diretamente, não sendo necessário nenhum custo computacional adicional. Por outro lado, deve ser salientado que este método possui limitações importantes, como pode-se ver a seguir.

Análise de Mulliken está baseada na população eletrônica atribuída às regiões de ligação (equação 6) que são divididas entre átomos individuais. Uma população de recobrimento n_{i-j} entre os orbitais atômicos χ_i e χ_j que é associada à região da ligação dos átomos i e j ,

$$n_{i-j} = 2P_{ij}S_{ij} = 2\sum_{k=1}^k (C_{ik}C_{jk})S_{ij} \text{ para } i \neq j \quad (6)$$

em que P_{ij} são elementos da matriz densidade; S_{ij} é integral de recobrimento considerando que os orbitais atômicos são normalizados.

A população bruta, N_j , no orbital atômico χ_i é definida como,

$$N_j = n_j + \frac{1}{2} \sum_{j \neq k} n_{j-k} \quad (7)$$

em que cada população de recobrimento contribui com metade de seu valor para a população bruta de cada orbital atômico.

Uma fonte de problemas é a divisão das populações de recobrimento em contribuição atômicas. O fator arbitrário $\frac{1}{2}$ na equação 7 implica que a população eletrônica de ligação seja dividida igualmente entre cada um dos dois átomos que compõem essa ligação. Considerando uma ligação

química entre dois átomos de diferentes eletronegatividades, tal partição eqüitativa dos elétrons não deve refletir a realidade.

Um outro problema importante na análise populacional de Mulliken é a forte dependência do conjunto de base empregado no cálculo. Isto é consequência da função densidade eletrônica ser projetada diretamente sobre as funções de base utilizadas. Embora em muitos casos a análise populacional de Mulliken forneça resultados razoáveis, em outros ela não se mostra satisfatória em consequência das limitações acima descritas.

2- DISTRIBUIÇÃO DE CARGA GAPT (*Generalized Atomic Polar Tensor*)

A análise populacional GAPT [35] está intimamente relacionada com o formalismo dos tensores polares atômicos, utilizado no estudo e interpretação de intensidades vibracionais (no espectro infravermelho). O tensor polar atômico de um átomo α , P_x^α , é definido em termos das derivadas do momento dipolar molecular com respeito às coordenadas cartesianas x_α , z_α e y_α ,

$$P_x^\alpha = \begin{bmatrix} \partial\mu_x/\partial x_\alpha & \partial\mu_x/\partial y_\alpha & \partial\mu_x/\partial z_\alpha \\ \partial\mu_y/\partial x_\alpha & \partial\mu_y/\partial y_\alpha & \partial\mu_y/\partial z_\alpha \\ \partial\mu_z/\partial x_\alpha & \partial\mu_z/\partial y_\alpha & \partial\mu_z/\partial z_\alpha \end{bmatrix}. \quad (8)$$

As cargas GAPT, q_α , são definidas como a média dos elementos diagonais do tensor polar atômico,

$$q_\alpha = \frac{1}{3} [\partial\mu_x/\partial x_\alpha + \partial\mu_y/\partial y_\alpha + \partial\mu_z/\partial z_\alpha]. \quad (9)$$

Uma vantagem importante das cargas GAPT é a baixa dependência em relação ao conjunto de base e inclusão ou não de correção para correlação eletrônica. Por outro lado, uma desvantagem na utilização da análise populacional GAPT é o custo computacional adicional necessário para o cálculo dos tensores polares atômicos. Além disto, deve-se ressaltar também que a análise populacional GAPT só pode ser realizada na geometria de equilíbrio do sistema. Isto impede a utilização desse método para o cálculo de cargas em estudos que envolvam geometrias moleculares diferentes do equilíbrio.

2.4. EFEITO DO SOLVENTE

A solubilidade aquosa de um produto químico é um fator muito importante para avaliar sua atividade biológica. Por isto, vários modelos teóricos tem sido relatados para estimar a solubilidade aquosa de produtos químicos.

Sabe-se que a interação com o solvente pode afetar drasticamente a conformação e outras propriedades moleculares, assim como a cinética dos processos químicos. Desta forma, é desejável que os modelos teóricos sirvam para modelar esses efeitos a fim de melhor compreendê-los e torná-los mais confiáveis às previsões de propriedades ou à comparação com dados experimentais. Com esta finalidade, optou-se por estudar cinco diferentes modelos.

2.4.1. MODELOS PCM e IPCM:

Os últimos anos foram notáveis no campo da inclusão de efeitos de solventes em cálculos de mecânica quântica. Dentre alguns dos métodos desenvolvidos estão os modelos que empregam cargas superficiais aparentes, dos quais destaca-se o método do contínuo polarizável (PCM) [36-38], o qual é utilizado inicialmente neste trabalho em sua forma original, na presença do constante dielétrica ($\epsilon = 78,5$).

Empregando-se o modelo PCM, o efeito do solvente é extremamente sensível ao nível de cálculo utilizado. Desta forma, optou-se também por empregar uma das variantes do método PCM, o denominado IPCM (*Isodensity Polarized Continuum Model*) [39]. A diferença mais significativa entre ambos está na definição do tamanho da cavidade que acomoda a molécula de soluto. Enquanto no modelo PCM esta cavidade é definida por esferas centradas em cada átomo do sistema molecular, o método IPCM define o tamanho da cavidade considerando os limites de uma superfície de isodensidade eletrônica. Os parâmetros arbitrários em cada método correspondem ao formato das esferas e o valor da densidade que definirão os limites do espaço destinado ao soluto.

Calcular o efeito do solvente sobre as moléculas-teste optou-se também por um modelo consideravelmente mais simples, mais estável e possível de ser aplicado. Este modelo corresponde ao modelo misto do campo de reação auto-consistente de Onsager [40] associando à inclusão de algumas moléculas de solvente (H_2O) com a molécula de soluto para possibilitar o efeito de interações localizadas, tais como, ligações de hidrogênio. A diferença mais significativa entre o modelo Onsager e os modelos PCM e IPCM está na definição da forma da cavidade que acomoda a molécula de soluto. No modelo Onsager esta cavidade é definida por uma única esfera em torno do sistema molecular.

2.1.2. MODELO DE ONSAGER:

Este modelo considera que a cavidade corresponde a uma única esfera onde o soluto será colocado [41]. O solvente é visto como um meio contínuo de constante dielétrica uniforme. O soluto ocupa uma cavidade esférica de raio a_0 . O dipolo em uma molécula induzirá um dipolo no meio e o campo elétrico aplicado pelo dipolo do solvente irá interagir com o dipolo molecular levando a uma certa estabilidade ao complexo, Figura 1 [42].

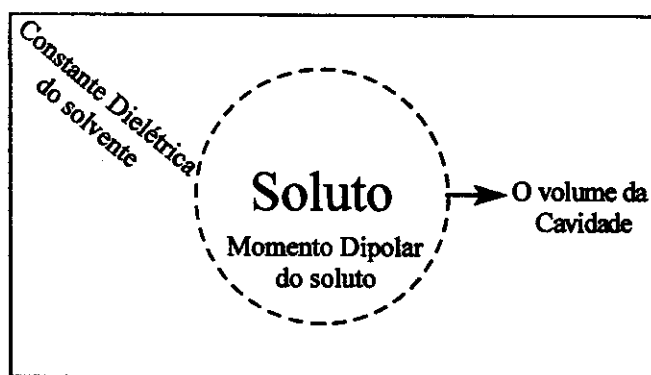


Figura 1: Interação solvente-soluto no modelo de Onsager

O efeito eletrostático do solvente é representado como um termo adicional no Hamiltoniano da molécula na fase gasosa (H_0),

$$H_{\text{rf}} = H_0 + H_1 \quad (10)$$

Esse termo de perturbação descreve o acoplamento entre o operador de dipolo molecular $\bar{\mu}$ e o campo da reação $\bar{R}$.

$$H_1 = \bar{\mu} \cdot \bar{R} \quad (11)$$

O campo da reação é uma função do momento de dipolo molecular ($\bar{\mu}$), da constante dielétrica do meio (ϵ) e do raio da cavidade a_0 .

$$\bar{R} = \frac{2(\epsilon - 1)}{2\epsilon + 1} a_0^3 \bar{\mu} \quad (12)$$

Observa-se que os sistemas que têm um momento de dipolo zero não apresentam o efeito de solvente e, portanto, o cálculo de campo autoconsistente (SCRF) realizado vai apresentar o mesmo resultado observado em fase gasosa, [42]. Em outras palavras, se o cálculo envolve uma molécula com momento dipolar errado em relação ao experimental, o efeito do solvente deverá apresentar um desvio

proporcional em relação ao esperado. Assim, procurou-se determinar o melhor momento dipolar para as moléculas-teste de modo a aproximarem-se do valor experimental, em função do método de cálculo e do conjunto de base escolhido.

2.4.3. MODELO COSMO (CONductorlike Screening Model):

Uma outro método para representar o efeito de solvente através de cálculos *ab initio* (ou mesmo semi-empírico) é a aproximação COSMO Figura 2, desenvolvida por Klamt e Jonas [43]. Esta metodologia é um modelo de solvatação contínua, onde a cavidade de um soluto dentro de um solvente de permissividade γ é representada por um dielétrico contínuo. O meio dielétrico é polarizado pela distribuição de carga do soluto, e a resposta do meio dielétrico é descrita pelo mapeamento das cargas sobre a superfície da cavidade. A energia livre de solvatação ΔG pode ser calculada como: $\Delta G = (E + \Delta G_{ne}) - E^0$, em que E^0 é a energia da molécula na fase gasosa, E é a energia total da molécula num solvente; G_{ne} é a contribuição não eletrostática da dispersão dos efeitos de formação da cavidade.

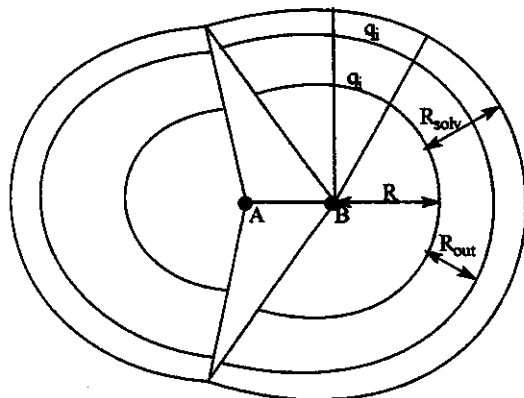


Figura 2. Construção de cavidades diferentes demonstradas para uma molécula diatômica através do modelo COSMO.

Após um cálculo COSMO inicial, uma cavidade adicional é construída ao redor da cavidade do soluto, distante R_{out} da cavidade inicial de forma apropriada a encerrar toda densidade eletrônica do soluto. Uma distância $R_{out} \approx 1 \text{ \AA}$ é apropriada, sabendo-se que aqui a quantidade de cargas dispersas deverá ser reduzida para uma baixa porcentagem em relação à cavidade interna, por exemplo, cerca de 10^{-4} em relação ao número total de elétrons para tal cavidade. Na aproximação COSMO é muito fácil dispor de uma cavidade desse tipo, dado que a cavidade original é construída a partir de uma cavidade de vdW com um raio adicional R_{solv} obtido pela projeção na mesma direção da ligação entre os núcleos atômicos. Visto que um valor padrão R_{solv} razoável é de apenas $1 \text{ \AA}$, podemos usar esta cavidade

auxiliar inicial com o intuito de corrigir a carga dispersa. Mais especificamente, foi visto que é melhor usar $R_{out} = 0,95 R_{soliv}$. A construção desta cavidade dupla é mostrada esquematicamente na Figura 2.

2.4.4. EQUAÇÃO GERAL DE SOLUBILIDADE (EGS):

A Equação Geral de Solubilidade (EGS) [44] é um método que tem sido amplamente usada no campo farmacêutico. A vantagem desta equação é que não se necessita de um conjunto de treinamento ou de coeficientes de regressão, fazendo uso de apenas dois parâmetros: a) ponto de fusão (MP) e b) coeficiente de partição ($\log K_{ow}$), segundo a equação:

$$\log S_w = 0,5 - \log K_{ow} - 0,01(MP-25) \quad (13)$$

MP é o ponto de fusão em °C. Se o ponto de fusão do soluto é menor do que 25 °C, o seu ponto de fusão é reajustado para o valor a 25 °C e consequentemente o termo dependente de MP é anulado. Este termo é usado em função das entropias de fusão. O termo $\log K_{ow}$ é adicionado pois este valor descreve a razão entre as concentrações do soluto nas fases *n*-octanol e água. O valor de 0,5 nesta equação está baseado no fato de haver completa miscibilidade de compostos orgânicos na fase *n*-octanol e na teoria de soluções.

CAPÍTULO 3

TESTES PRELIMINARES EM MOLÉCULAS SIMPLES

3.1. APLICAÇÃO DO MÉTODO DA COORDENADA GERADORA.

CONSTRUÇÃO DOS CONJUNTOS DE BASE.

Iniciou-se o trabalho com o desenvolvimento de um conjunto de funções de base para os átomos C, O, N, B, Cl e F. Chamado arbitrariamente de (A), este conjunto foi representado por (16s 10p) e constituído por 16 funções gaussianas do tipo s e 10 do tipo p, $A \equiv 16s 10p$.

Neste trabalho cada conjunto de expoentes das gaussianas foi definido por 3 parâmetros, como discutido anteriormente: um valor inicial (Ω_0), um incremento ($\Delta\Omega$) e o número de funções de base usadas (N) que originam o espaço da coordenada geradora. Os valores dos parâmetros de discretização foram obtidos utilizando-se o método de discretização integral otimizada (DIO) através da aplicação do método SIMPLEX [45]. Os parâmetros otimizados encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros de discretização obtidos através do método de discretização integral otimizada (DIO) para um conjunto de base Gaussiana (16s 10p) para alguns dos elementos do segundo e terceiro períodos da tabela periódica. ^a

Átomo	Orbital atômico	Ω_0	$\Delta\Omega$
B	s	-2,7043	0,8799
	p	-2,9989	0,8798
C	s	-2,4227	0,8810
	p	-2,6691	0,8856
N	s	-2,1277	0,8832
	p	-2,3681	0,8724
O	s	-1,7781	0,8786
	p	-2,2682	0,8667
F	s	-1,4827	0,8815
	p	-2,0593	0,8931
Cl	s	-1,7644	0,9265
	p	-2,1133	0,9528

^a Referência [27].

Como exemplo ilustrativo, foi escolhido arbitrariamente o átomo de cloro, para mostrar as seqüências no processo de construção de bases. O conjunto de base (16s 10p) foi otimizado através do uso da equação 3, produzindo os parâmetros de discretização já apresentados na Tabela 2. A apresentação de todos os expoentes do conjunto de base para o átomo de cloro encontra-se nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Os expoentes $\{\Omega\}$ e $\{\alpha\}$ da função de base tipo (s) do átomo de cloro.

Ω_0	-1,7644	α_0	0,17129
Ω_1	-0,8379	α_1	0,43262
Ω_2	0,0886	α_2	1,09264
Ω_3	1,0151	α_3	2,75964
Ω_4	1,9416	α_4	6,96989
Ω_5	2,8681	α_5	17,60354
Ω_6	3,7946	α_6	44,46045
Ω_7	4,7211	α_7	112,29171
Ω_8	5,6476	α_8	283,60998
Ω_9	6,5741	α_9	716,30066
Ω_{10}	7,5006	α_{10}	1809,1276
Ω_{11}	8,4271	α_{11}	4569,2301
Ω_{12}	9,3536	α_{12}	11540,294
Ω_{13}	10,2801	α_{13}	29146,788
Ω_{14}	11,2066	α_{14}	73614,699
Ω_{15}	12,1331	α_{15}	185925,25

A relação entre Ω_i e α_i é dado por: $\Omega_i = \ln(\alpha_i)$

Tabela 4: Os expoentes $\{\Omega\}$ e $\{\alpha\}$ da função de base tipo (p) do átomo de cloro.

Ω_0	-2,1133	α_0	0,12084
Ω_1	-1,1605	α_1	0,31333
Ω_2	-0,2077	α_2	0,81245
Ω_3	0,7451	α_3	2,10665
Ω_4	1,6979	α_4	5,46246
Ω_5	2,6507	α_5	14,16395
Ω_6	3,6035	α_6	36,72655
Ω_7	4,5563	α_7	95,23047
Ω_8	5,5091	α_8	246,92879
Ω_9	6,4619	α_9	640,27643

A relação entre Ω_i e α_i é dado por: $\Omega_i = \ln(\alpha_i)$

Para avaliar deficiências na região de valência foram desenhados gráficos das funções peso $f(\alpha)$ de todos os orbitais atômicos vs $\ln(\alpha)$. A Figura 3a mostra a função peso para o orbital 3p do átomo de

cloro. Esta e todas as outras funções peso devem apresentar comportamento tendendo o zero nos limites de $\pm \infty$. Na Figura 3a a região negativa de $\ln(\alpha)$ corresponde a região de valência, enquanto que a outra extremidade corresponde a região próxima do núcleo. Deste forma, verifica-se que o orbital 3p apresenta uma deficiência na região de valência, sugerindo a necessidade de expandir-se este conjunto de base nesta região. Todas as outras funções peso foram avaliadas para verificar deficiências deste tipo.

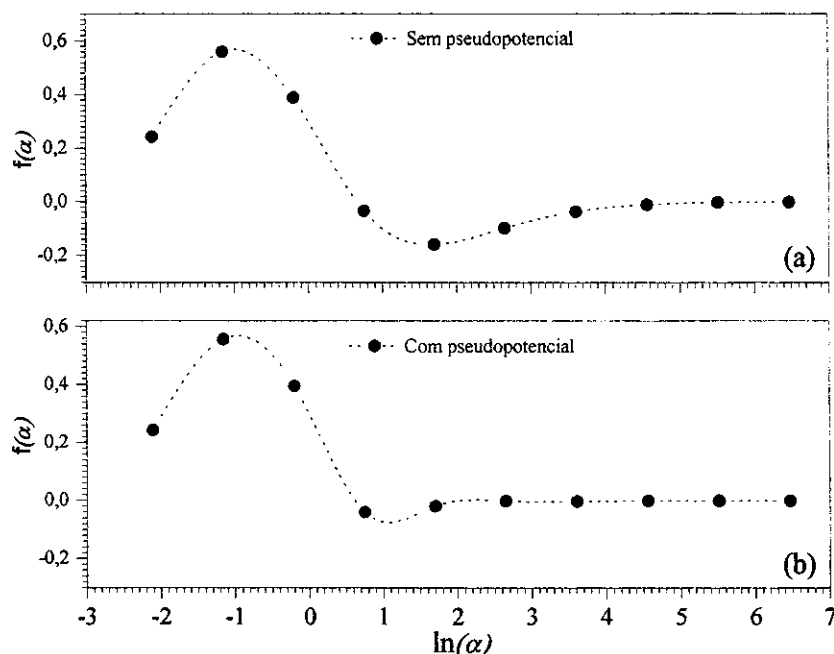


Figura 3: comportamento das funções tipo p sem e com pseudopotencial para Cl

Entretanto, antes de dar continuidade ao aprimoramento do conjunto de base na região de valência, procurou-se reduzir o tamanho da função de base através do uso de pseudopotenciais. O cálculo que se segue corresponde a exatamente o mesmo cálculo realizado anteriormente, exceto que o pseudopotencial SBK foi incorporado ao mesmo. Neste cálculo, apenas orbitais de valência são considerados. A Figura 3b mostra a função peso para o orbital 3p obtido em nível Hartree-Fock com pseudopotencial. A partir desta figura observa-se que o uso do pseudopotencial não influencia significativamente o comportamento da função peso na região de valência. Na região interna e comparando-se a Figura 3a e 3b verifica-se que o cálculo com pseudopotencial tende a produzir valores próximos de zero, diferentemente do observado em cálculos com todos os elétrons. Esta proximidade da função peso a zero sugere que vários expoentes na região interna podem ser descartados, sem prejuízo para a energia absoluta do sistema. Por isto, foram eliminados estes expoentes que representam

a distribuição eletrônica nesta região. Por outro lado, o pseudopotencial foi incorporado ao cálculo para representar esta distribuição eletrônica e consequentemente reduzir o tamanho da função de base. Para o exemplo do cloro, expoentes maiores do que $\ln(\alpha)=3$ podem ser descartados para a malha de expoentes s e p .

As Figuras 3a e 3b mostram que as deficiências do conjunto de base otimizado na região de valência são detectadas através de gráficos de $f(\alpha)$ vs. $\ln(\alpha)$, e são idênticas para os cálculos de todos os elétrons ou pseudopotencial. Uma vez que os conjuntos de base são construídos empregando-se a equação 3, pode-se acrescentar tantas funções adicionais quantas forem necessárias, sem posterior otimização dos parâmetros de discretização. O número de primitivas a ser acrescentado será determinado pelo comportamento dos gráficos de $f(\alpha)$ vs. $\ln(\alpha)$. Como exemplo da correção das funções peso, antes e após a inclusão das funções difusas para o Cl tem-se as Figuras 4a, 4b, Figuras 5a e 5b.

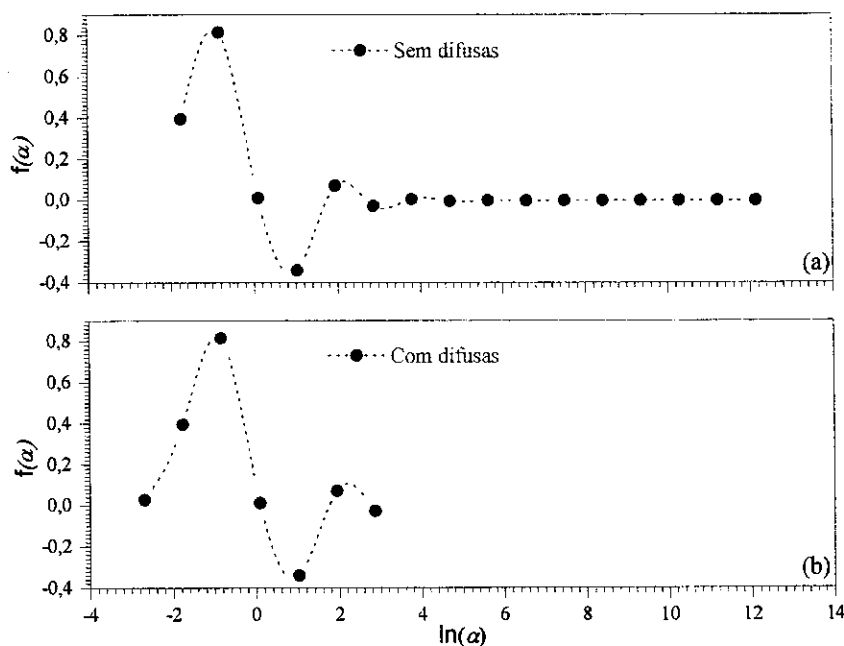


Figura 4: Comportamento das funções tipo s para o conjunto (16s, 10p) para Cl, (a) com pseudopotencial SBK e (b) com pseudopotencial SBK excluindo funções internas desnecessárias.

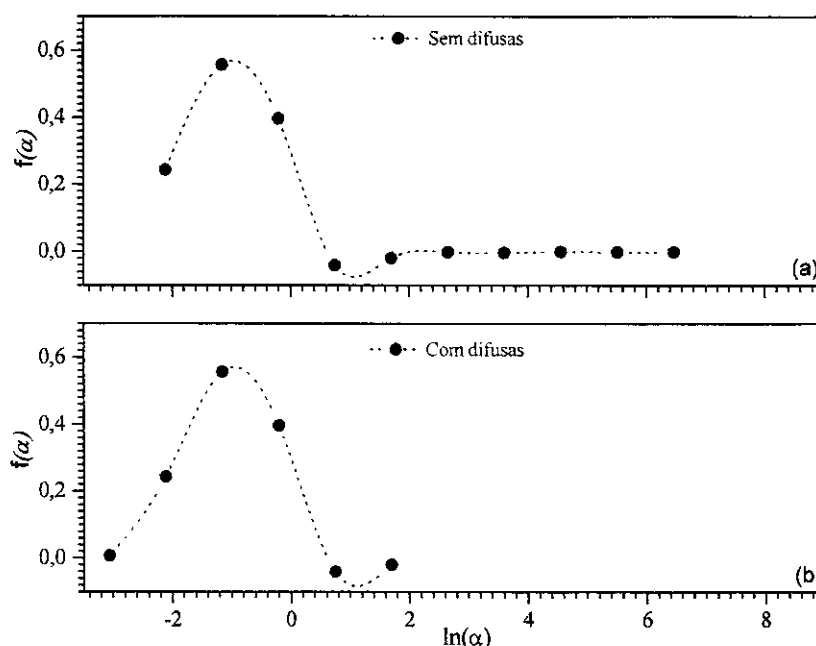


Figura 5: Comportamento das funções tipo p para o conjunto (16s, 10p) para Cl, (a) com pseudopotencial SBK e (b) com pseudopotencial SBK excluindo funções internas desnecessárias.

Verifica-se que a inclusão de uma função difusa (função com menor expoente ou $\ln(\alpha)$ mais negativo) faz com que todas as funções peso tendam para valores próximos de zero na região de valência. As Figuras 4b e 5b mostram as funções de base descontraídas adaptadas ao cálculo para pseudopotenciais SBK, com o menor número de primitivas provenientes do conjunto (16s 10p) e corrigidos na região de valência. Desta forma, o conjunto de base final corresponde a (7s 6p).

Embora o conjunto de base, tenha reduzido significativamente de tamanho para ser usado com pseudopotencial, o tamanho das moléculas de clorofenóis e o nível de cálculo desejável sugerem que os conjuntos de base sejam contraídos. Para isto, utilizou-se o método de contração de Dunning para contrair todos os conjuntos de base. A Tabela 5 mostra diferentes agrupamentos de primitivas que nos permite escolher o conjunto de contração mais adequado.

Tabela 5: Contrações da base (7s 6p) para o átomo de cloro com pseudopotencial SBK, aplicado à molécula Cl₂ em nível Hartree-Fock e no estado fundamental.

Molécula Cl-Cl	Discretização	A distancia internuclear (Å)	Energia Total
1	[6s 1s 5p 1p]	2,13	-29,30281
2	[5s 1s 1s 4p 1p 1p]	2,13	-29,30607
3	[4s 1s 1s 1s 3p 1p 1p 1p]	2,13	-29,31019
4	[4s 2s 1s 3p 2p 1p]	2,13	-29,30610

O conjunto [4s 1s 1s 1s | 3p 1p 1p 1p] foi testado na molécula de Cl₂ e produziu a menor energia em relação ao mesmo cálculo com o conjunto de base contraído. Entretanto, considerando-se a necessidade de reduzir-se o conjunto de base ao máximo possível, optou-se em realizar os cálculos para espécies cloradas com o conjunto contraído [4s 2s 1s | 3p 2p 1p]. Este conjunto de base foi denominado de (B) e equivale a $(B) \equiv SBK + [4s\ 2s\ 1s\ | \ 3p\ 2p\ 1p]$, em que SBK corresponde ao pseudopotencial.

O conjunto de base, denominado como (C), equivale a $(C) \equiv SBK + [4s\ 2s\ 1s\ | \ 3p\ 2p\ 1p] + PP$, em que PP representa uma função de polarização determinada para os cálculos das moléculas cloradas. A utilização dos expoentes provenientes do conjunto p para gerar funções de polarização d está associada ao método de Hellmann-Feynman [46, 47]. Em nosso caso, optamos pela utilização de uma única função de polarização. A escolha do expoente desta função está associada à observação de que o campo elétrico deve tender a zero quando a molécula encontra-se na geometria de equilíbrio e o teorema de Hellmann-Feynman está sendo obedecido, (ver Tabela 6).

Tabela 6: Cálculos para a molécula Cl₂ em nível Hartree-Fock utilizando o conjunto de base (B) e uma função de polarização com mesmo expoente de uma das funções p.

Molécula Cl-Cl	Expoentes de polarização p→d	Campo elétrico (u.a.)	Distância internuclear (Å)	Energia Total (u.a.)
4a	----- ^(a)	0,1076	2,1616	-29,306
4b	0,04660	0,1083	2,1564	-29,307
4c	0,12084	0,1067	2,1536	-29,313
4d	0,31333	0,0901	2,0657	-29,337
4e	0,81245	0,0708	2,0211	-29,337
4f	2,10665	0,0903	2,1370	-29,311
4g	5,46246	0,1051	2,1599	-29,307

^(a) Sem adicionar função de polarização.

A Tabela 6 mostra o resultado de cálculos para a molécula de Cl_2 em que uma função d foi adicionada ao conjunto de base (B) e o expoente da mesma corresponde ao de uma das funções p na malha (7s 6p).

A geometria da molécula Cl_2 foi otimizada e determinou-se o campo elétrico atuando em cada núcleo de Cl. O cálculo da linha 4e (Tabela 6) corresponde ao de menor campo elétrico e portanto, a função de polarização com expoente 0,81245 foi considerada a mais adequada, adotando-se o critério de Hellmann-Feynman.

A Tabela 7 apresenta os valores dos expoentes α e dos coeficientes de contração para o conjunto de funções de base final do Cloro. As funções difusas s ($\alpha_s=0,06782$) e p ($\alpha_p=0,04660$) foram obtidas pelas equações (3 e 4), enquanto que a função de polarização d ($\alpha_d=0,81245$) apresenta o valor do expoente mais interno α_p não contraído. Os conjuntos de base para todos os outros elementos (C, O, N, B e F) foram obtidos de maneira análoga e encontram-se no Apêndice I, Tabelas 51 a 56.

Tabela 7: Conjunto de funções de bases (7s 6p) desenvolvido para o cloro, adaptado ao pseudopotencial SBK. [4s 2s 1s | 3p 2p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_i	α_i	C_i	α_i	C_i
0,06782	1,000	0,04660	1,000		
0,17129	0,359063	0,12084	0,258490		
0,43262	0,771532	0,31333	0,517028		
1,09264	-0,006654	0,81245	0,361049	0,81245	1,000
2,75964	-0,293587	2,10665	-0,028778		
6,96989	0,046555	5,46246	-0,022619		
17,60354	-0,009501				
Função difusa	0,06782	0,04660			
Função de polarização				0,81245	

3.2. AVALIAÇÃO DOS CONJUNTOS DE BASE.

Os conjuntos de bases escolhidos anteriormente foram aplicados no cálculo HF, TFD (B3LYP) e QCISD envolvendo uma série de propriedades físico-químicas (AE, PI, AP, efeito de deslocalização de carga, entalpia de formação e dependência de propriedades com o efeito de solvente). Os cálculos QCISD foram considerados nesta fase de testes em função da qualidade dos resultados produzidos neste nível de teoria. Foram investigadas, inicialmente, moléculas pequenas denominadas como moléculas-tese (CH_3Cl , CH_2Cl_2 , CHCl_3 , H_2O e HCl .) contendo elementos do segundo e terceiro períodos da tabela periódica e comparou-se os valores calculados destas propriedades com os obtidos experimentalmente.

3.3. AFINIDADE ELETRÔNICA (AE).

Uma medida da estabilidade de um íon negativo X^- é dada pela grandeza conhecida como afinidade eletrônica (AE) do sistema X correspondente. Para um átomo X, a AE é definida como:

$$\text{AE}(\text{X}) = E^0 - E^-$$

em que E^0 e E^- são as energias dos estados fundamentais do átomo e de seu íon negativo, respectivamente. Para um íon negativo estável, a AE deve ser positiva. No caso de moléculas, a AE é definida por:

$$\text{AE} = H(\text{A}) - H(\text{A}^-)$$

em que $H(\text{A})$ é a entalpia do sistema neutro no seu estado eletrônico fundamental e vibracional e $H(\text{A}^-)$ é a entalpia correspondente ao ânion. Portanto, AE representa a variação na entalpia do sistema molecular, quando um elétron é adicionado. Uma maneira aproximada de determinar-se a AE é considerado apenas a diferença da energia eletrônica do sistema neutro e do ânion. Eventualmente correções vibracionais podem ser incluídas, mas a contribuição mais significativa está associada às alterações na distribuição eletrônica.

Afinidades eletrônicas (AEs) podem ser medidas experimentalmente por um grande número de técnicas, incluindo foto-ionização a *laser* de sistemas negativamente carregados, ionização de superfície, fotodissociação molecular, reações de transferência de carga e fragmentação por impacto de elétron [48]. A medida precisa de AEs não é rotineira e os valores obtidos por técnicas alternativas diferem consideravelmente entre si para moléculas relativamente simples.

O cálculo de AE oferece um desafio considerável do ponto de vista computacional. Em primeiro lugar, deve-se prever precisamente a diferença na energia eletrônica obtida verticalmente entre a molécula neutra A e o ânion correspondente A⁻, que surge pela mudança do número de pares eletrônicos. Finalmente, as funções de base empregadas devem ser suficientemente flexíveis para descrever A, bem como A⁻ com uma distribuição de carga mais difusa [49].

Neste trabalho, foram realizados cálculos de AE envolvendo moléculas-teste (cloreto de metila, diclorometano, clorofórmio, água e ácido clorídrico), utilizando o programa Gaussian/98 [50]. Para cada molécula foram realizados cálculos envolvendo dois métodos diferentes para a inclusão de efeitos de correlação eletrônica, TFD (B3LYP) e QCISD, utilizando conjuntos de base gerados através do MCG. Os resultados obtidos foram comparados com resultados experimentais e estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Afinidades eletrônicas (em kcal.mol⁻¹) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em níveis TFD (B3LYP) e QCISD com o conjunto de base do MCG e comparadas com resultados experimentais.

Molécula	AE (298.15K)					
	B3LYP	QCISD	Experimental ^a		Erro B3LYP	Erro QCISD
CH ₃ Cl	-21,18	-29,94	-78,87	-80,25	61,07	50,31
CH ₂ Cl ₂	-14,96	-26,52	-28,68	-28,36	13,40	1,835
CHCl ₃	-6,22	-25,80	-8,36	-8,07	1,84	-17,73
HCl	-59,79	-95,96	----- ^b			
H ₂ O	-45,27	-67,05	----- ^b			
Erro médio					25,44	23,29

^a Referência [51]; ^b não foram encontrados dados experimentais na literatura.

Na Tabela 8, a maior estabilidade das moléculas está na ordem CHCl₃ > CH₂Cl₂ > CH₃Cl > H₂O > HCl, devido ao aumento do tamanho da molécula, através do qual ela acomodará melhor a carga negativa do sistema. A sequência dos valores, tanto para cálculos em nível QCISD, como TFD (B3LYP), apresentam a mesma ordem decrescente de AE. Entretanto, apenas alguns resultados se aproximam dos valores experimentais. A discrepância observada para a molécula de CH₃Cl com os dois níveis de cálculo é perturbadora e embora os cálculos tenham sido revisados intensivamente, observa-se uma discrepância extremamente significativa entre valores calculados e experimentais. Os dados obtidos com o funcional B3LYP são muito diferentes daqueles calculados com QCISD. Curiosamente, em alguns casos, o funcional TFD (B3LYP) produz resultados mais próximos do

experimental e em outros observa-se uma melhor concordância entre experimental e QCISD. Desta forma, tentou-se realizar outros cálculos de AE envolvendo as mesmas moléculas-testes. Para cada molécula foram realizados cálculos empregando os métodos TFD (B3LYP) e MP2 com conjuntos de bases incluindo pseudo-potencial: CEP-31G, CEP-31++G, CEP-31++G** e funções de base com todos os elétrons: 3-21G, 6-31G, 6-31++G, 6-31++G**, 6-311++G** e aug-cc-pVDZ, e os resultados foram comparados com os mesmos valores experimentais da Tabela 8.

Desta maneira, pôde-se identificar se a falha nos resultados anteriores provinham dos diferentes métodos utilizados ou se as discrepâncias encontravam-se na qualidade dos dados experimentais.

A Tabela 9 apresenta os resultados das AEs calculadas para as moléculas-teste (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3Cl , H_2O e HCl). No caso da espécie CH_2Cl_2 , considerando que os valores experimentais estão corretos ($-28,36 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o método TFD (B3LYP) com os conjuntos de base CEP-31G, 6-31G e 3-21G, produzem afinidades eletrônicas de $-26,38$, $-32,84$ e $-32,93 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente. Um valor excelente se levarmos em consideração os conjuntos de base utilizados e a precisão esperada para os valores calculados em relação aos experimentais, sabendo-se que os erros aceitáveis de AE estão num intervalo de $\pm 0,2 \text{ eV}$ ou $\pm 5 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Nota-se que a base que mais se aproximou do valor experimental é a CEP-31G, que na verdade é uma base consideravelmente mais econômica do que a 6-31G. Entretanto, um aspecto muito bem conhecido na literatura diz respeito ao fato de que AEs exigem a inclusão de funções difusas para a obtenção de resultados confiáveis [52, 53].

Quando utilizou-se o método B3LYP/6-31++G**, que inclui funções de base difusas e de polarização, a AE foi de $-11,71 \text{ kcal.mol}^{-1}$, enquanto com o método MP2/6-31++G** atingiu-se o valor de $-20,21 \text{ kcal.mol}^{-1}$, ou seja, em relação ao valor experimental obteve-se um erro de aproximadamente 17 e 8 kcal.mol^{-1} , respectivamente. Empregando-se cálculos B3LYP com funções de base aug-cc-pVDZ, obteve-se um resultado igual a $-10,45 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Grande parte dos testes realizados para esta molécula apresentaram resultados significativamente diferentes dos valores experimentais e quase todos, com exceção dos cálculos em nível MP2, sugerem desvios da ordem de 10 kcal.mol^{-1} .

Considerando-se a coincidência dos resultados de AE calculados com os experimentais obtidos com o método B3LYP/CEP-31G, foram realizados cálculos desta propriedade para outras moléculas. Os resultados apresentados na Tabela 9, como esperado, apresentam erros significativos em relação aos dados experimentais. Em outras palavras, aplicando-se funções de bases amplamente utilizadas na literatura, não se produz resultados comparáveis aos experimentais. Assim, conclui-se que, a principal

fonte de erros, ao calcular-se a AE, não deve ser creditada ao uso dos conjuntos de funções de base desenvolvidos através do MCG, como já suspeitávamos, mas sim às características da própria AE. Deve-se chamar a atenção que os sistemas escolhidos para os testes neste trabalho são sistemas de camada fechada e que as AEs dos mesmos são difíceis de serem obtidas mesmo através de dados experimentais, o que nos leva a suspeitar que provavelmente a incerteza nos próprios dados experimentais seja maior do que a sugerida pelos textos da literatura.

Tabela 9: Afinidades eletrônicas (em kcal.mol⁻¹ e eV) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em vários níveis TFD (B3LYP) e MP2 e comparadas com dados experimentais.

Molécula	Método e Base	C. ^a e M. ^a	Energia (u.a.)	AE. Calc. ^b	AE. Exp. ^c
CH ₃ Cl ⁿ	B3LYP/3-21G	0 1	-497,6912	(-2,87)	(-3,45) -79,56
CH ₃ Cl ⁻		-1 2	-497,5861	-66,26	
CH ₃ Cl ⁿ	B3LYP/CEP-31G	0 1	-22,3567	(-2,39)	
CH ₃ Cl ⁻		-1 2	-22,2688	-55,11	
CH ₃ Cl ⁿ	B3LYP/CEP-31++G**	0 1	-22,3852	(-0,64)	
CH ₃ Cl ⁻		-1 2	-22,3617	-14,80	
CH ₃ Cl ⁿ	B3LYP/6-31G	0 1	-500,0818	(-2,80)	(-1,23) -28,36
CH ₃ Cl ⁻		-1 2	-499,9789	-64,62	
CH ₃ Cl ⁿ	B3LYP/6-31++G	0 1	-500,0852	(-0,54)	
CH ₃ Cl ⁻		-1 2	-500,0654	-12,47	
CH ₃ Cl ⁿ	B3LYP/6-31++G**	0 1	-500,1154	(-0,61)	
CH ₃ Cl ⁻		-1 2	-500,0930	-14,06	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/3-21G	0 1	-955,0751	(-1,43)	(-1,23) -28,36
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-955,0226	-32,93	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/CEP-31G	0 1	-36,6573	(-1,14)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-36,6153	-26,38	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/CEP-31++G**	0 1	-36,7022	(-0,53)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-36,6828	-12,17	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/6-31G	0 1	-959,6480	(-1,42)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-959,5956	-32,84	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/6-31++G	0 1	-959,6530	(-0,31)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-959,6415	-7,22	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/6-31++G**	0 1	-959,7030	(-0,51)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-959,6844	-11,71	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/6-311++G**	0 1	-959,7682	(-0,52)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-959,7491	-11,97	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	B3LYP/aug-cc-pVDZ	0 1	-959,7503	(-0,45)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-959,7337	-10,45	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	MP2/6-31++G**	0 1	-958,3972	(-0,88)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-958,3650	-20,21	
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	MP2/6-311++G**	0 1	-958,4791	(-0,86)	
CH ₂ Cl ₂ ⁻		-1 2	-958,4474	-19,87	

Mⁿ: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; a: Carga e Multiplicidade; b: Afinidade Eletrônica Calculada em eV () e kcal.mol⁻¹; c: Afinidade Eletrônica Experimental (em kcal.mol⁻¹ e eV) e ° [51].

Continuação da Tabela 9

Molécula	Método e Base	C. ^a e M. ^a	Energia (u.a.)	AE. Calc. ^b	AE. Exp. ^c
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/3-21G	0 1 -1 2	-1412,4543 -1412,4471	(-0,20) -4,518	(-0,35) -8,07
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/CEP-31G	0 1 -1 2	-50,9519 -50,9531	(-0,03) 0,72	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/CEP-31++G**	0 1 -1 2	-51,0138 -51,0060	(-0,21) -4,88	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/6-31G	0 1 -1 2	-1419,2082 -1419,1998	(-0,23) -5,24	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/6-31++G	0 1 -1 2	-1419,2147 1419,2232	(-0,23) -5,35	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/6-31++G**	0 1 -1 2	-1419,2855 -1419,2754	(-0,28) -6,36	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	B3LYP/6-311++G**	0 1 -1 2	-1419,3797 -1419,3679	(-0,32) -7,40	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	MP2/6-311++G**	0 1 -1 2	-1417,5274 -1417,4932	(-0,93) -21,46	
CHCl ₃ ⁿ CHCl ₃ ⁻	MP2/6-31++G**	0 1 -1 2	-1417,4108 -1417,3762	(-0,94) -21,69	
HCl ⁿ HCl ⁻	B3LYP/3-21G	0 1 -1 2	-458,5891 -458,4671	(-3,32) -76,52	*
HCl ⁿ HCl ⁻	B3LYP/CEP-31G	0 1 -1 2	-15,5094 -15,3906	(-3,23) -74,55	
HCl ⁿ HCl ⁻	B3LYP/CEP-31++G**	0 1 -1 2	-15,5315 -15,5097	(-0,59) -13,70	
HCl ⁿ HCl ⁻	B3LYP/6-31G	0 1 -1 2	-460,7763 -460,6688	(-2,92) -67,41	
HCl ⁿ HCl ⁻	B3LYP/6-31++G	0 1 -1 2	-460,7790 -460,7636	(-0,42) -9,70	
HCl ⁿ HCl ⁻	B3LYP/6-31++G**	0 1 -1 2	-460,8033 -460,7825	(-0,57) -13,04	

M^a: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; a: Carga e Multiplicidade; b: Afinidade Eletrônica Calculada em eV () e kcal.mol⁻¹; c: Afinidade Eletrônica Experimental (em kcal.mol⁻¹ e eV); * não constam dados experimentais e ° [51].

Continuação da Tabela 9

Molécula	Método e Base	C. ^a e M. ^a	Energia (u.a.)	AE. Calc. ^b	AE. Exp. ^c
H ₂ O ⁿ	B3LYP/3-21G	0 1	-75,97396	(-5,61)	*
H ₂ O ⁻		-1 2	-75,76780	-129,37	
H ₂ O ⁿ	B3LYP/CEP-31G	0 1	-17,15252	(-4,26)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-16,99615	-98,12	
H ₂ O ⁿ	B3LYP/CEP-31++G**	0 1	-17,18642	(-0,68)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-17,16144	-15,68	
H ₂ O ⁿ	B3LYP/6-31G	0 1	-76,38612	(-4,31)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-76,22773	-99,44	
H ₂ O ⁿ	B3LYP/6-31++G	0 1	-76,40139	(-0,60)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-76,37944	-13,77	
H ₂ O ⁿ	B3LYP/6-31++G**	0 1	-76,43412	(-0,67)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-76,40938	-15,52	
H ₂ O ⁿ	MP2/aug-cc-pVTZ	0 1	-76,32900	(-0,64)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-76,30551	-14,74	
H ₂ O ⁿ	B3LYP/aug-cc-pVTZ	0 1	-76,46620	(-0,45)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-76,44982	-10,27	
H ₂ O ⁿ	MP2/aug-cc-pVDZ	0 1	-76,26091	(-0,77)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-76,23266	-17,73	
H ₂ O ⁿ	MP2/CEP-31++G**	0 1	-16,86221	(-1,11)	
H ₂ O ⁻		-1 2	-16,82149	-25,55	

Mⁿ: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; a: Carga e Multiplicidade; b: Afinidade Eletrônica Calculada em eV () e kcal.mol⁻¹; c: Afinidade Eletrônica Experimental (em kcal.mol⁻¹ e eV) e * não constam dados experimentais.

Procurou-se calcular novamente a AE para as moléculas-teste utilizando diferentes métodos de cálculos com bases conhecidas na literatura, para obter um conhecimento mais profundo dos erros apresentados anteriormente na determinação numérica. Desta forma, calculou-se a AE das moléculas-teste, seguindo-se o procedimento descrito na literatura [41], em que a AE foi calculada adiabaticamente para duas séries de três membros cada, contendo átomos de carbono e silício, (CH, CH₂, CH₃, SiH, SiH₂ e SiH₃), obtendo-se AE como uma diferença de energia entre a molécula na forma neutra e aniônica, sendo ambas as energias corrigidas com suas energias de ponto zero (ZPE). Nesta metodologia otimizam-se as geometrias em nível HF/6-31+G(d) para cada sistema, incluindo a energia do ponto zero. Em seguida, utiliza-se a geometria obtida anteriormente para o cálculo da energia em MP4/6-311+G(2df,p). Os valores calculados de AE apresentam uma boa concordância em relação aos experimentais, com erro de 0,2 eV ou 5 kcal.mol⁻¹. Para confirmar estes resultados testou-se a espécie CH₃ e sua forma aniônica CH₃⁻. Reproduziu-se o mesmo procedimento descrito para a metila, obtendo-

se valor idêntico ao apresentado em literatura [41]. A partir do descrito acima, calculou-se a AE de todas as moléculas-teste, obtendo-se os valores apresentados pela Tabela 10.

Tabela 10: Afinidades eletrônicas (em kcal.mol⁻¹ e eV) obtidas através de cálculos MP4/6-311+G(2df,p) com geometrias obtidas em nível HF/6-31+G(d) e comparadas com resultados experimentais.

Molécula	Energia Eletrônica	ZPE x 0,89	Energia Eletrônica + ZPE x 0,89	AE (298.15K)			
				Teórico ^a	Teórico ^b	Teórico ^c	Exp ^d
CH ₃ Cl ⁿ	-499,5435	0,0362	-499,5074	(-1,46)	(-1,45)	(-0,48)	(-3,45)
CH ₃ Cl ⁱ	-499,4898	0,0356	-499,4542	-33,7	-33,36	-11,0	-80,25
CH ₂ Cl ₂ ⁿ	-958,6635	0,0285	-958,6350	(-1,36)	(-1,34)	(-0,59)	(-1,23)
CH ₂ Cl ₂ ⁱ	-958,6135	0,0277	-958,5858	-31,4	-30,88	-13,5	-28,36
CHCl ₃ ⁿ	-1417,7820	0,0196	-1417,7624	(-1,02)	(-0,89)	(-0,49)	(-0,35)
CHCl ₃ ⁱ	-1417,7445	0,0146	-1417,7299	-23,54	-20,43	-11,26	-8,07
HCl ⁿ	-460,3193	6,4481x10 ⁻³	-460,3129	(-2,12)	(-2,07)	(-1,94)	*
HCl ⁱ	-460,2416	4,8710x10 ⁻³	-460,2368	-48,8	-47,78	-44,7	
H ₂ O ⁿ	-76,3228	0,0204	-76,3024	(-3,33)	(-3,29)	(-2,77)	
H ₂ O ⁱ	-76,2006	0,0190	-76,1816	-76,7	-75,81	-63,91	

Mⁿ: a molécula na forma neutra; Mⁱ: a molécula na forma iônica; ZPE x 0,89: A energia do ponto zero foi corrigida com um fator de 0,89; este fator tem sido recomendado no cálculo de frequências via HF/6-31G(d), com objetivo de aproximar o valor calculado para frequências obtidas experimentalmente; Teórico^a: sem incluir a energia do ponto zero; Teórico^b: a energia do ponto zero inclusa em ambas moléculas, neutra e iônica; Teórico^c: incluindo a energia do ponto zero só na molécula neutra. Os valores entre () em eV; * não constam dados experimentais e ^d[51].

A maior estabilidade das moléculas na captura eletrônica está na ordem CHCl₃ > CH₂Cl₂ > CH₃Cl > HCl > H₂O (Tabela 10). Nota-se que embora todos os valores sejam negativos, a presença de átomos de cloro adicionais nos clorometanos permitem uma melhor acomodação da carga negativa do sistema, aumentando sua estabilidade. A sequência decrescente dos valores das AEs reflete este aspecto.

A Tabela 10, mostra que os valores calculados de AE das moléculas-teste, onde inclui-se a energia do ponto zero para ambas as moléculas neutras e iônicas, seguindo o exemplo ilustrado na literatura, apresentam alguns resultados que se aproximam dos valores experimentais, como no caso da molécula CH₂Cl₂ com valor de -1,34 eV (-30,88 kcal.mol⁻¹) e com desvio experimental de 0,1 eV (2,31 kcal.mol⁻¹). Os demais halometanos, CHCl₃ e CH₃Cl, apresentam valores de AEs de -0,89 eV (-20,43 kcal.mol⁻¹) e -1,45 eV (-33,36 kcal.mol⁻¹), enquanto que seus valores experimentais são -0,35 eV (-8,07 kcal.mol⁻¹) e -3,45 eV (-80,25 kcal.mol⁻¹), respectivamente. A discrepância observada entre os valores calculados e experimentais para a molécula de CH₃Cl continua perturbadora, embora os cálculos tenham sido revisados intensivamente.

A dificuldade em se medir a AE para espécies halogenadas, não está restrita a este trabalho. Mclean *et. al* [51] estudando compostos orgânicos halogenados observou erros consideráveis na obtenção de AE. Uma alternativa sugerida foi utilizar uma relação entre as AE vertical com a energia do primeiro orbital virtual LUMO, discutida originalmente por Heinrich *et. al*, [54], que possibilita a obtenção de valores bastante razoáveis (veja o capítulo 4 item 4.1.5, onde o mesmo cálculo foi aplicado sobre os clorofenóis).

3.4. POTENCIAL DE IONIZAÇÃO (PI).

O potencial de ionização (PI) pode ser descrito como a energia necessária para a retirada de um elétron de um sistema atômico ou molecular. As formas experimentais para obtenção do PI são as mais variadas. Entre eles, por exemplo, tem-se a espectrometria de massa (EM). A EM baseia-se na monitoração da energia presente durante a ionização de moléculas, geralmente na fase gasosa. Esta ionização ocorre quando um feixe de elétrons de energia maior que a energia de ionização [aproximadamente 8-13 eV (185-360 kcal.mol⁻¹) para a maioria dos compostos] é passado por uma amostra de um composto orgânico no estado gasosa. Desta forma, a molécula perde um dos elétrons de valência formando um cátion radicalar.



Portanto, através de espectrometria de massa, é possível determinar-se a energia de ionização necessária para uma dada molécula. Teoricamente e através de recursos computacionais, pode-se determinar o PI de uma molécula. Porém, para determinar-se o PI das moléculas-teste utilizadas neste estudo, considerou-se que para a reação abaixo:



o PI a ser determinado segundo:

$$PI = H(A^+) - H(A)$$

poderia ser aproximado como:

$$PI \cong E_{\text{elctr}}(A^+) - E_{\text{elctr}}(A).$$

em que: E_{elctr} é a energia eletrônica da molécula na forma neutra e catiônica.

Os resultados dos potenciais verticais de ionização calculados e comparados com dados experimentais são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Potencial de ionização (em eV) obtido considerando-se as geometrias otimizadas em nível TFD (B3LYP) e QCISD com bases de MCG e resultados experimentais.

Molécula	PI (298,15K)			Erros em eV	
	B3LYP	QCISD	Experimental	B3LYP	QCISD
CH ₃ Cl	11,34	11,06	[11,26 11,22 11,28±0,01 11,45±0,05] ¹ [11,27 11,265 11,28 11,45] ²	0,06	-0,22
CH ₂ Cl ₂	11,22	11,50	[11,33 11,35±0,02 11,49±0,05] ¹ [11,35 11,49] ²	-0,27	0,01
CHCl ₃	11,18	12,17	[11,40 11,42±0,03] ¹ [11,41 11,42 11,39] ²	-0,21	0,78
HCl	12,78	12,24	[12,76 12,75 12,74±0,01 12,72±0,03 12,75] ³	0,03	-0,51
H ₂ O	12,52	12,18	[12,72 12,65 12,62] ³	-0,1	-0,44
Erro médio				0,13	0,39

¹: [55], ²: [56] e ³: [57].

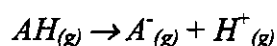
Observa-se na Tabela 11 que os resultados teóricos obtidos com o funcional B3LYP estão mais próximos dos resultados experimentais que os obtidos pelo método QCISD, com erro médio 0,13 e 0,39 eV, respectivamente. Ambos os resultados calculados produzem valores próximos dos experimentais. Deve-se, entretanto, verificar que comparando-se os potenciais de ionização obtidos com B3LYP e QCISD que os resultados para os halometanos apresentam tendências opostas, ou seja, o PI diminui do CH₃Cl para CHCl₃ em cálculos B3LYP enquanto que os cálculos QCISD apontam no sentido contrário. Quando avaliou-se a tendência dos resultados calculados para HCl e H₂O, verifica-se que ambos os métodos B3LYP e QCISD apresentam o mesmo comportamento. Considerando-se a relação custo-benefício, os cálculos B3LYP são significativamente mais rápidos do que QCISD e mais apropriados para sistemas grandes.

Ressalta-se que o método B3LYP com o conjunto de base do MCG foi um dos métodos aplicado no cálculo dos clorofenóis, veja o item 4.1.3 do capítulo 4.

3.5. AFINIDADE PROTÔNICA (AP).

Entre as propriedades termodinâmicas mais importantes, tanto do ponto de vista experimental como teórico, tem-se a afinidade protônica (AP). O presente trabalho preocupou-se com a viabilidade da obtenção de resultados de AP com erros dentro da precisão experimental aceita.

Os cálculos de AP devem compreender um par de espécies diferentes, a forma molecular desprovida do próton e a aceptora do próton. O cálculo de AP desses compostos serão realizados por expressões formais, envolvendo diferenças de entalpias absolutas de reações que caracterizem estes processos. Por exemplo:



$$\Delta H = H(A^{-} + H^{+}) - H(AH)$$

em que: $H(X) = E_{eletr.} + E_{vib} + E_{rot} + E_{trans} + PV$; $E_{eletr.}$ é a energia eletrônica; E_{vib} é a energia vibracional obtida com a aproximação harmônica; E_{rot} é a energia rotacional obtida através do rotor rígido; E_{trans} é a energia translacional; sendo P pressão e V volume. A equação dos gases ideais, ou seja, $PV = nRT$, foi utilizada para substituir o produto $P.V$.

Na Tabela 12 são apresentados os resultados obtidos para as moléculas-teste e comparados com dados experimentais.

Tabela 12: Afinidades protônica (em kcal.mol⁻¹) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em níveis B3LYP e QCISD com o conjunto de base do MCG e resultados experimentais.

Molécula	AP (298.15 K)				Erros		
	G2	B3LYP	QCISD	Exp.	G2	B3LYP	QCISD
CH ₃ Cl → CH ₂ Cl ⁻ + H ⁺	397,9	393,4	405,2	[396,1±3,1] ^a	1,8	-2,8	9,1
CH ₂ Cl ₂ → CHCl ₂ ⁻ + H ⁺	378,2	371,1	385,8	[375,7±2,2] ^b	2,5	-6,4	10,1
CHCl ₃ → CCl ₃ ⁻ + H ⁺	360,6	351,0	368,7	[357,6 ± 2,0] ^c	3	-6,7	11,1
HCl → Cl ⁻ + H ⁺	334,2	328,5	339,2	[333,4±0,03] ^d	0,8	-4,9	5,8
H ₂ O → HO ⁻ + H ⁺	389,8	386,3	394,0	[390,7±0,1] ^e	-0,9	-4,4	3,3
Erro médio					1,8	-5,0	7,9

Referência ^{a, b, c}: [58], ^{d, e}: [59].

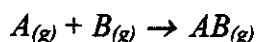
As otimizações com o funcional B3LYP e o cálculo em nível QCISD resultaram em bons resultados, com o menor tempo computacional obtido através do B3LYP. Observou-se que os cálculos

em nível G2 são mais precisos em relação ao demais, mas este tipo de cálculo demanda um maior tempo computacional. Observa-se ainda que os três métodos de cálculo concordam com a tendência de AP para todas as moléculas-teste.

Comparadas aos valores disponíveis, as APs calculadas aproximaram-se muito dos dados experimentais obtidos na literatura, sempre dentro do erro considerado na técnica experimental usada. A sequência decrescente das APs pode ser explicada com base em análises da natureza do tamanho de cada molécula, pois assim que a molécula perde o próton, consegue acomodar melhor a carga negativa cada vez que aumenta o seu tamanho, ou seja, a estabilidade de uma molécula cresce à medida que o tamanho da molécula aumenta.

3.6. ENTALPIA DE FORMAÇÃO ΔH_f°

A entalpia de formação de um composto é obtida a partir da entalpia de reação (ΔH_f°) dos elementos constituintes em suas formas alotrópicas mais estáveis a 298,15 K e 1 bar. O seguinte mecanismo foi usado para o cálculo da entalpia de formação dentro deste trabalho:



$$\Delta H = H(AB) - H(A) - H(B)$$

em que: $H(X) = E_{\text{eletr.}} + E_{\text{vib}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{trans}} + PV$; $E_{\text{eletr.}}$ é a energia eletrônica; E_{vib} é a energia vibracional obtida com a aproximação harmônica; E_{rot} é a energia rotacional obtida através do rotor rígido; E_{trans} é a energia translacional; sendo P pressão e V volume. A equação dos gases ideais, ou seja, $PV = nRT$, foi utilizada para substituir o produto $P.V$.

Tabela 13: Entalpias de formação (em kcal.mol⁻¹) obtidos considerando-se as geometrias otimizadas em níveis B3LYP e QCISD com o conjunto de base do MCG e resultados experimentais.

Molécula	$\Delta H_f^\circ (298,15K)$			Erros	
	B3LYP	QCISD	Experimental	B3LYP	QCISD
CH ₃ Cl	-10,2	-10,3	[-20,6] ² [-19,32] ³	10,5	10,3
CH ₂ Cl ₂	-11,5	-13,5	[-23,0] ² [-22,1] ³	11,5	9,5
CHCl ₃	-10,4	-14,8	[-24,6] ² [-24,65] ³	14,2	9,8
HCl	-25,5	-28,4	[-21,4 -22,1] ¹ [-22,1] ²	-3,4	-6,3
H ₂ O	-50,5	-53,7	[-57,2 -57,80] ¹	6,7	3,5
Erro médio				9,26	7,88

Referências ¹: [60], ²: [61] e ³: [62].

Pela Tabela 13 observa-se que a diferença relativa entre os resultados obtidos pelos cálculos TFD (B3LYP) e QCISD é pequena, enquanto que a comparação com os resultados experimentais apresenta erros médios da ordem de 7-9 kcal.mol⁻¹. Desvios da ordem de 9 kcal.mol⁻¹ são aceitáveis, mas podem ser minimizados. A tendência dos cálculos QCISD para os halometanos é exatamente a mesma dos dados experimentais. Os dados B3LYP para CHCl₃ alteram a tendência observada experimentalmente. Entretanto, as diferenças entre os cálculos estão em um nível de precisão característico da precisão dos métodos teóricos convencionais.

Métodos semi-empíricos parametrizados para calcular ΔH_f° também foram utilizados para uma avaliação genérica da precisão do cálculos desta propriedade. Assim, dos três métodos empregados neste trabalho, verifica-se pela Tabela 14, que a menor diferença entre estes métodos e os resultados experimentais é obtida com o método AM1.

Tabela 14: Os valores de ΔH_f° (em kcal.mol⁻¹) obtidos através de três métodos semi-empíricos (PM3, MNDO e AM1) em relação aos resultados experimentais.

Molécula	ΔH_f°				Erros		
	PM3	MNDO	AM1	Exp.	PM3	MNDO	AM1
CH ₃ Cl	-14,70	-22,52	-18,97	[-20,6] ² [-19,32] ³	5,9	-1,92	1,63
CH ₂ Cl ₂	-17,16	-28,05	-25,87	[-23,0] ² [-22,1] ³	5,84	-5,05	-2,87
CHCl ₃	-20,90	-28,97	-29,03	[-24,6] ² [-24,65] ³	3,7	-4,37	-4,43
HCl	-20,47	-15,26	-24,61	[-21,4 -22,1] ¹ [-22,1] ²	0,93	6,14	-3,21
H ₂ O	-53,43	-60,95	-59,25	[-57,2 -57,80] ¹	3,77	-3,75	-2,05
Erro médio					4,03	-1,79	2,19

Referências ¹: [60], ²: [61] e ³: [62].

Os desvios verificados entre os métodos *ab initio* e os semi-empíricos em relação ao experimental, demonstra que a parametrização dos semi-empíricos possibilita uma determinação adequada desta propriedade. Esta comparação sugere que os cálculos *ab initio* das entalpias de formação dos clorofenóis devem ser acompanhados por cálculos semi-empíricos, que em princípio poderão fornecer informações sobre o desvio dos cálculos *ab initio* em relação aos experimentais e sua possível tendência.

A pergunta que deve ser feita é: se os semi-empíricos calculam tão bem, para que fazer cálculos *ab initio*? A resposta é simples e está baseada no maior controle que é possível ter sobre os resultados *ab initio*. Cálculos semi-empíricos são parametrizados em função de dados disponíveis para famílias de

moléculas e podem falhar para moléculas que apresentem características distintas do conjunto utilizado na parametrização. Desta forma, é adequado ter cálculos semi-empíricos e *ab initio* sendo realizados paralelamente para esta propriedade e que na eventualidade dos resultados obtidos pelos dois métodos coincidirem, teremos maior confiança de que os resultados são aceitáveis.

As entalpias de formação obtidas através de cálculo *ab initio* descrito acima apresentam erros em relação ao experimental da ordem de até 9 kcal.mol⁻¹. Este erro foi encontrado também por Politzer *et al* [63] ao calcular a entalpia de formação para 54 compostos orgânicos, empregando o funcional BP86 com funções de bases 6-31G**. Para minimizar os desvios em relação aos dados experimentais, desenvolveram termos de correção aditivos para vários estados de coordenação dos átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio, como transcrito para a Tabela 15. Os erros apresentados nos resultados calculados de ΔH_f° para estes compostos foram reproduzidos com um erro médio absoluto de no máximo 3,5 kcal.mol⁻¹ em relação aos dados experimentais.

O método de Politzer, que estamos implantando para nossas condições de cálculo, corresponde ao seguinte procedimento. Foram introduzidos termos aditivos X_j sobre cada átomo diferente do hidrogênio para correção das entalpias de formação calculadas teoricamente. A literatura relata parâmetros X_j para cada átomo de carbono, nitrogênio e oxigênio nas suas diversas coordenações. Estes valores foram determinados de forma que a entalpia de formação calculada deveria minimizar a função do valor de Z descrita como:

$$Z = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m c_i^2 \quad (14)$$

$$c_i = \sum_{j=1}^n k_{ij} X_j - \Delta_i \quad (15)$$

Na equação 15, o somatório é sobre os n termos de correção que são aplicados k_{ij} vezes e somente no lado direito da reação de formação da molécula i , Δ_i é o erro do cálculo da entalpia de formação na fase gasosa, e m é o número de moléculas no banco de dados. A minimização de Z foi realizada através de busca multidimensional em que todos os valores de X_j foram variados simultaneamente. Os termos de correção X_j resultantes e obtidos para 54 moléculas calculadas em nível BP86/6-31G** encontram-se listadas na Tabela 15.

Tabela 15: Termos de correção determinada por Politzer *et al*, em kcal.mol⁻¹ para a obtenção da entalpia de formação através de cálculos BP86/6-31G**.

Átomo	Termos de correção calculados	
	Número de coordenação	Termo de correção
C	4	5,68
C	3	6,05
C	2	2,82
N	3	10,04
N	3	2,08
N	2	7,27
N	1	1,42
O	2	-5,14
O	1	0,61

Com os termos de correção apresentados na Tabela 15 a maioria dos resultados apresentados por Politzer melhoram sensivelmente. A partir desta metodologia tentou-se calcular, novamente, a entalpia de formação das moléculas-teste deste trabalho, seguindo a proposta de Politzer, iniciando o cálculo pela determinação da entalpia destas moléculas e átomos empregando-se o funcional BP86/6-31G** via mecanismo ilustrado anteriormente, Tabela 16.

Tabela 16: Entalpias absolutas das moléculas para calcular a entalpia de formação molecular em nível BP86/6-31G**.

Molécula	E _{eletr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	E _{rot} kcal.mol ⁻¹	E _{trans} kcal.mol ⁻¹	PV	Entalpia kcal.mol ⁻¹
Cl ₂	-920,4099	0,86	0,592	0,889	0,59	-577563,50
C ₂	-75,9167	2,35	0,592	0,889	0,59	-47634,05
H ₂	-1,1765	6,23	0,592	0,889	0,59	-729,95
O ₂	-150,3303	2,24	0,592	0,889	0,59	-94329,48
CH ₃ Cl	-500,1369	23,27	0,889	0,889	0,59	-313815,28
CH ₂ Cl ₂	-959,7563	18,42	0,889	0,889	0,59	-890654,52
CHCl ₃	-1419,3718	13,11	0,889	0,889	0,59	-602235,89
HCl	-460,8284	4,14	0,592	0,889	0,59	-289168,23
H ₂ O	-76,4196	13,04	0,889	0,889	0,59	-47938,64

E_{eletr} é a energia eletrônica; E_{vib} é a energia de vibracional; E_{rot} é a energia de rotacional; E_{trans} é a energia de translacional; sendo P pressão e V volume.

Utilizou-se os dados da Tabela 16 para calcular a entalpia de formação na fase gasosa a 298,15 K para as moléculas-teste, levando-se em consideração que o átomo de carbono deve estar em seu estado alotrópico mais estável (carbono grafite) e para tanto adiciona-se uma constante de 171,29 kcal.mol⁻¹

referente a atomização de 1 mol de carbono na forma de grafite. As entalpias de formação calculadas com esta correção encontram-se na Tabela 17.

Tabela 17: Entalpias de formação (em kcal.mol⁻¹) obtidas considerando as geometrias otimizadas em nível BP86/6-31G**.

Molécula	ΔH_f° Calculado, não corrigido	ΔH_f° Experimental	Erro ^a	ΔH_f° Calculado corrigido	Erro ^b	AM1
CH ₃ Cl	-27,98	-19,3 ³	-8,68	-22,30	-3,00	-18,97
CH ₂ Cl ₂	-31,82	-23,0 ²	-8,82	-20,46	-3,14	-25,87
CHCl ₃	-33,68	-24,6 ²	-9,08	-28,00	-3,40	-29,03
HCl	-21,50	-22,1 ¹	0,60	*	---	-24,61
H ₂ O	-43,93	-57,8 ¹	-13,87	-49,07	-8,73	-59,25

Referências ¹: [60], ²: [61] e ³: [62]; Erro^a: desvio entre ΔH_f° calculado não corrigido e ΔH_f° experimental; Erro^b: desvio entre ΔH_f° calculado corrigido e ΔH_f° experimental. * não necessita adição do termo de correção aditivo.

Através destes termos aditivos de correção, observou-se que o erro em relação aos dados experimentais diminui em relação aos cálculos não corrigidos. Nota-se que a média dos erros nas três moléculas de clorometano é de -8,86 kcal.mol⁻¹ nos cálculos anteriores, sendo que este erro diminui para -3,18 kcal.mol⁻¹, que por sua vez é considerado um erro aceitável em relação aos dados experimentais. Observa-se ainda, que os resultados obtidos via método semi-empírico para estas moléculas continuam melhores em relação aos valores obtidos com o cálculo *ab initio*, devido a mesma razão descrita anteriormente, exceção feita no caso da molécula de HCl, que mesmo sem correção apresenta um desvio em relação ao experimental de apenas 0,60 kcal.mol⁻¹. Entretanto, a molécula de água que apresenta um erro de -13,87 kcal.mol⁻¹, com a adição do fator de correção diminui para -8,73 kcal.mol⁻¹, representando o maior desvio em relação ao experimental entre todas as moléculas-teste.

Sendo assim, como os resultados de entalpia de formação através deste mecanismo alcançam boa concordância com os dados experimentais, será aplicado também na obtenção das entalpias de formação dos clorofenóis, item 4.1.7 capítulo 4.

3.7. EFEITO DO SOLVENTE.

O termo solvatação é utilizado em físico-química provavelmente desde o aparecimento desta como ciência. Quando uma molécula de soluto e uma molécula de solvente ligam-se por interações fracas (não-covalentes), o processo é chamado de solvatação [64, 65], o qual é um fator muito importante para avaliar a atividade biológica de um produto químico. Devido a esta importância, a química teórica proporciona uma série de modelos que simulam tal processo, a fim de melhor compreendê-lo e torná-lo mais confiável às previsões de determinadas propriedades e à comparação destas com dados experimentais disponíveis. Através do modelo contínuo polarizável (PCM) [36-38], o qual é utilizado inicialmente neste trabalho em sua forma original, na presença do constante dielétrica da água ($\epsilon = 78,5$), os resultados das energias de solvatação encontram-se nas Tabelas 18 e 19, levando-se em consideração que as geometrias empregadas são obtidas em nível HF e B3LYP com o conjunto de base do MCG.

Tabela 18: Efeito de solvente (em kcal.mol^{-1}) obtido considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP com o conjunto de base do MCG.

Molécula	Sem solvente	Com solvente (H_2O)	Efeito de Solvente
Neutro	B3LYP	B3LYP	
CH_3Cl	-14054,84	-14077,46	-22,62
CH_2Cl_2	-23041,79	-22904,91	-136,88
CHCl_3	-32025,73	-32019,03	-6,70
HCl	-9750,46	-9750,46	0,00
H_2O	-10809,49	-10809,49	0,00

^(a) O cálculo indicado não convergiu.

Observa-se através da Tabela 18 que o efeito de solvente varia significativamente de uma molécula para outra de maneira diferente. No caso de uma molécula neutra como o CH_3Cl tem-se valor de $-22,62 \text{ kcal.mol}^{-1}$ que caracteriza a energia de solvatação desta espécie em água. Entretanto, a energia de solvatação da molécula neutra (CH_2Cl_2) apresenta um valor de $-136,88 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Esta energia é muito superior a apresentada pela molécula CH_3Cl , sendo que, estas duas moléculas diferem apenas por um átomo de cloro. Por outro lado CHCl_3 apresentou uma energia de solvatação de $-6,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Tabela 19: Efeito do solvente (em kcal.mol⁻¹) obtido considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF com o conjunto de base do MCG.

Molécula	Sem Solvente	Com Solvente (H ₂ O)	Efeito do Solvente
Neutra	HF	HF	
CH ₃ Cl	-13766,66	-13785,75	-19,09
CH ₂ Cl ₂	-22614,57	-22624,94	-10,37
CHCl ₃	-31457,54	-31459,66	-2,12
HCl	-9589,28	-9589,29	-0,01
H ₂ O	-10608,62	-10608,62	0,00

Quando comparamos as energias de solvatação calculadas em nível B3LYP com HF observa-se diferenças significativas. Na Tabela 19 a diferença entre as energias de solvatação da CH₃Cl e CH₂Cl₂ calculadas em nível Hartree-Fock são pequenas quando comparadas com as diferença observadas na Tabela 18. No entanto, os resultados obtidos foram fisicamente inaceitáveis. Isto indica que nos cálculos empregando-se o modelo PCM, o efeito do solvente é extremamente sensível ao nível de cálculo utilizado. Desta forma, optou-se por empregar uma das variantes do método PCM, o denominado IPCM (*Isodensity Polarized Continuum Model*) [39]. A diferença mais significativa entre ambos está na definição do tamanho da cavidade que acomoda a molécula de soluto. Enquanto no modelo PCM esta cavidade é definida por esferas centradas em cada átomo do sistema molecular, o método IPCM define o tamanho da cavidade considerando os limites de uma superfície de isodensidade eletrônica. Os parâmetros arbitrários em cada método correspondem ao formato das esferas e o valor da densidade que definirão os limites do espaço destinado ao soluto.

Os valores do efeito de solvente via método IPCM com valores de densidade de (0,001), foram extremamente instáveis e apresentaram problemas de convergência que não puderam ser contornados. Este modelo não mostrou-se adequado ao cálculo das moléculas-teste.

Desta forma, para calcular o efeito de solvente sobre as moléculas-teste optou-se por um modelo consideravelmente mais simples, mais estável e possível de ser aplicado. Este modelo corresponde ao modelo misto do campo de reação auto-consistente de Onsager [40] associando à inclusão de algumas moléculas de solvente (H₂O) com a molécula de soluto para possibilitar o efeito de interações localizadas, tais como, ligações de hidrogênio. A diferença mais significativa entre o modelo Onsager e os modelos PCM e IPCM está na definição da forma da cavidade que acomoda a molécula de soluto. No modelo Onsager esta cavidade é definida por uma única esfera em torno do sistema molecular.

MODELO DE ONSAGER: Neste método (item 2.4.2 capítulo 2), o cálculo de solvatação de um soluto depende da determinação do volume e da constante dielétrica, além disso depende também da determinação do momento dipolar do soluto, visto que uma molécula com momento dipolar errado em relação ao experimental provoca um desvio proporcional ao efeito de solvente esperado. Assim, procurou-se determinar o melhor momento dipolar para as moléculas-teste de modo a aproximar-se do valor experimental, em função tanto do método de cálculo, como do conjunto de base escolhido.

Através deste critério verificou-se que quando foram empregados os métodos MP2 e HF com vários conjuntos de bases para as moléculas de CH_3Cl e H_2O , os resultados não alcançaram valores próximos aos dados experimentais, sendo que o método e o conjunto de base que mais se aproximou dos dados experimentais para todas as moléculas-teste foi o B3LYP/6-31++G**, (Tabela 20).

Tabela 20: Cálculo do momento dipolar (em debye) para as moléculas-teste em diferentes níveis com várias bases.

Molécula	Método/Base	Momento Dipolar calculado (debye)	Momento Dipolar experimental (debye) ^a
CH ₃ Cl	HF/CEP-31G	3,00	1,89
	MP2/CEP-31G	3,04	
	B3LYP/CEP-31G	2,66	
	B3LYP/MCG	2,18	
	B3LYP/3-21G	2,50	
	B3LYP/6-31G	2,48	
	B3LYP/6-31++G	2,57	
	HF/6-31++G**	2,33	
	MP2/6-31++G**	2,28	
	B3LYP/6-31++G**	2,16	
CH ₂ Cl ₂	B3LYP/CEP-31G	2,31	1,60
	B3LYP/MCG	1,95	
	B3LYP/3-21G	2,24	
	B3LYP/6-31G	2,23	
	B3LYP/6-31++G	2,26	
	B3LYP/6-31++G**	1,88	
CHCl ₃	B3LYP/CEP-31G	1,52	1,04
	B3LYP/MCG	1,33	
	B3LYP/3-21G	1,58	
	B3LYP/6-31G	1,58	
	B3LYP/6-31++G	1,54	
	B3LYP/6-31++G**	1,25	
HCl	B3LYP/CEP-31G	1,77	1,09
	B3LYP/MCG	1,48	
	B3LYP/3-21G	1,76	
	B3LYP/6-31G	1,77	
	B3LYP/6-31++G	1,81	
	B3LYP/6-31++G**	1,46	
H ₂ O	HF/CEP-31G	2,59	1,85
	MP2/CEP-31G	2,63	
	B3LYP/CEP-31G	2,51	
	B3LYP/MCG	2,16	
	B3LYP/3-21G	2,24	
	B3LYP/6-31G	2,40	
	B3LYP/6-31++G	2,53	
	HF/6-31++G**	2,23	
	MP2/6-31++G**	2,28	
	B3LYP/6-31++G**	2,19	

^a [66].

Observa-se através da Tabela 21 que o efeito do solvente varia significativamente de uma molécula para outra, dependendo do momento dipolar. Nota-se que, no caso de uma molécula neutra como o CH_3Cl , tem-se o valor de $-0,885 \text{ kcal.mol}^{-1}$ característico da energia de solvatação desta espécie em água. Esta energia é muito próxima à apresentada pela molécula CH_2Cl_2 ($-0,860 \text{ kcal.mol}^{-1}$), sendo que estas duas moléculas diferem apenas por um átomo de cloro e consequentemente pelo momento dipolar (ver Tabela 21). Por outro lado, a molécula CHCl_3 apresentou uma energia de solvatação de $-0,220 \text{ kcal.mol}^{-1}$, com momento dipolar menor do que as outras duas moléculas. A molécula H_2O apresenta o maior momento dipolar (2,19 debye) e consequentemente o maior efeito de solvatação ($-2,014 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Observa-se, portanto, que a ordem da energia de solvatação: $\text{H}_2\text{O} > \text{CH}_3\text{Cl} > \text{CH}_2\text{Cl}_2 > \text{HCl} > \text{CHCl}_3$, corresponde a ordem de diminuição do momento de dipolo de cada espécie. Isto não significa que esta ordem decrescente seja correta, pois a energia de solvatação depende de outros fatores como por exemplo, a formação de interações localizadas tais como ligações de hidrogênio.

Tabela 21: Efeito de solvente (em kcal.mol^{-1}) obtido considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31++G**.

Molécula	CH_3Cl	CH_2Cl_2	CHCl_3	HCl	H_2O
Momento Dipolar em debye	2,16	1,88	1,25	1,46	2,19
Volume Calculado ($\text{\AA}^3$)	3,47	3,28	3,93	3,13	2,61
E. obt sem solvente ^a (u.a.)	-500,1154	-959,7030	-1419,2855	-460,8033	-76,4341
E. obt com solvente ^b (u.a.)	-500,1168	-959,7044	-1419,2859	-460,8041	-76,4373
ES. ^c (kcal.mol^{-1})	-0,885	-0,860	-0,220	-0,540	-2,014

Constante dielétrica da água é 78,5, a: Energias obtidas para as geometrias otimizadas no vácuo; b: Energias obtidas para as geometrias otimizadas na fase gasosa; c: ES: energia de solvatação

Como artifício para considerar-se a influência de ligações de hidrogênio sobre as energias de solvatação, optou-se por trabalhar com complexos, coordenando pelo menos uma molécula de água ao soluto e posteriormente encapsulando todo o complexo em uma cavidade do modelo Onsager.

Ao levar-se em consideração a formação da ligação de hidrogênio, parâmetro não considerado no método de Onsager (o qual trata somente da interação dipolo-dipolo), observa-se que a ordem de solvatação muda, ou seja, aquelas moléculas que eram mais solvatadas tornaram-se menos solvatadas quando submetidas a sistemas que apresentam ligações de hidrogênio, Tabela 22.

Tabela 22: Parâmetros moleculares e energias de solvatação obtidos em nível B3LYP/6-31++G**.

Complexo	CH ₃ Cl.H ₂ O	CH ₂ Cl ₂ .H ₂ O	CHCl ₃ .H ₂ O	HCl.H ₂ O	H ₂ O.H ₂ O
Carga e Multiplicidade	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Momento Dipolar (debye)	4,54	3,06	3,93	4,32	3,01
Volume Calculado (Å ³)	3,66	3,64	4,10	2,94	3,10
Energia do complexo em fase gasosa, sem solvente, (u.a.)	-576,55	-1036,14	-1495,73	-537,25	-152,88
Energia do complexo aplicando o campo contínuo (u.a.)	-576,56	-1036,15	-1495,73	-537,26	-152,88
Efeito de solvente (kcal.mol ⁻¹)	-3,35	-1,57	-1,78	-6,13	-2,36
Energia da ligação de hidrogênio (kcal.mol ⁻¹)	-1,51	-3,58	-4,43	-6,78	-6,02
Efeito de solvente mais a energia da ligação de hidrogênio (kcal.mol ⁻¹)	-4,86	-5,15	-6,21	-12,91	-8,39

Constante dielétrica da água é 78,5.

Na Tabela 21 a diferença entre as energias de solvatação de CH₃Cl e CH₂Cl₂, calculadas pela TFD (B3LYP), são pequenas quando comparadas com as diferenças observadas na Tabela 22, demonstrando a importância das interações localizadas entre soluto e solvente.

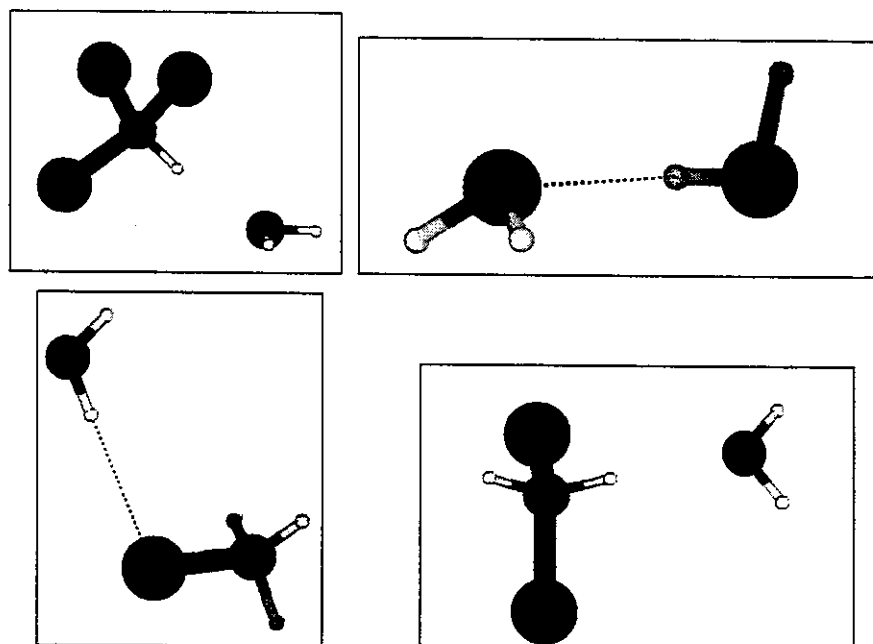


Figura 6: Estruturas mais estáveis dos complexos água-água e halometano-água.

A Figura 6 ilustra três estruturas mais estáveis do complexo halometano-água utilizados para realizar os cálculos apresentados na Tabela 22 e uma estrutura para o dímero de água.

Como pode ser notado, os efeitos de solvente sobre $\text{HCl.H}_2\text{O}$ e $\text{H}_2\text{O.H}_2\text{O}$ são maiores do que nos halometanos ($\text{CHCl}_3.\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2.\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CH}_3\text{Cl.H}_2\text{O}$). Isto pode ser confirmado por um valor maior da energia de solvatação, alcançando $-6,78$ e $-6,02 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente, enquanto que para as outras moléculas-teste os valores foram de $-1,51$, $-3,58$ e $-4,43 \text{ kcal.mol}^{-1}$, para $\text{CH}_3\text{Cl.H}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2.\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CHCl}_3.\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Um aspecto interessante a ser notado (Figura 6) diz respeito à mudança do sítio de coordenação da molécula de água quando passamos do CHCl_3 para CH_2Cl_2 para CH_3Cl . Enquanto a molécula de H_2O coordena-se ao hidrogênio do CHCl_3 , o mesmo não ocorre com a molécula de CH_3Cl . Neste último caso, observa-se estabilização da coordenação da H_2O ao átomo de cloro do CH_3Cl . Esta alteração de tendência está associada ao caráter ácido destas três moléculas, sendo o CHCl_3 um composto com maior possibilidade de perder seu próton do que a CH_3Cl .

3.8. CONCLUSÕES PARCIAIS.

Com as bases geradas através do MCG, foram realizados cálculos baseados na TFD (B3LYP) e QCISD para determinar as propriedades físico-químicas discutidas anteriormente, com objetivo de testa-los como também a viabilidade de utilizar-se a TFD. A afinidade protônica neste trabalho, alcançou bons resultados, em ambos os níveis de cálculo TFD e QCISD, mas os resultados obtidos com o funcional B3LYP são melhores, além de apresentarem um menor custo computacional.

Os valores de PI, obtidos através do funcional B3LYP, são também próximos aos experimentais. Por outro lado, os valores de entalpia de formação obtidos, apresentaram erros da ordem de $9\text{-}12 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em relação os dados experimentais, para os três organoclorados, enquanto que para HCl o erro é bem maior e para H_2O o erro é o menor de todos. Utilizando os métodos semiempíricos AM1, PM3 e MNDO gerou-se resultados bem mais próximos dos dados experimentais.

No caso da afinidade eletrônica ambos os cálculos escolhidos confirmam a ordem de estabilidade entre estas moléculas, mas em relação aos resultados experimentais não apresentam grande semelhança.

O efeito de solvente, simulado através dos modelos IPCM e PCM, não foram adequados, devido à dependência dos resultados ao nível de cálculo empregado (HF e TFD (B3LYP)). Assim foram realizados cálculos usando-se o método misto (Onsager + algumas moléculas de solvente).

Observou-se que os valores de afinidade eletrônica para as moléculas de organoclorados obtidos em vários métodos e conjuntos de base amplamente divulgadas na literatura, muitas vezes alcançam resultados comparáveis aos obtidos experimentalmente. Porém, métodos teóricos empregados assim como dados experimentais, devem ser reavaliados, procurando-se por alternativas mais eficientes.

Ao calcular a entalpia de formação através de cálculo *ab initio* com vários métodos e conjuntos de bases, por exemplo B3LYP/6-31++G**, os resultados continuam apresentando erros da ordem de até 10 kcal.mol⁻¹ em relação ao experimental. Erros desta ordem de grandeza também foram encontrados por Politzer *et al* [63] ao calcular a entalpia de formação para 54 compostos orgânicos, empregando o potencial BP86 com bases 6-31G**.

Para minimizar os desvios com dados experimentais foram criados termos aditivos de correção para vários estados de coordenação dos átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio que podem ser utilizados quando os desvios são maiores do que 5 kcal.mol⁻¹. Os resultados calculados de ΔH_f° para estes compostos foram reproduzidos com uma erro médio absoluto de cerca de 3 kcal.mol⁻¹ em relação aos dados experimentais. Esta alternativa de cálculo será empregada para obtenção das ΔH_f° dos clorofenóis caso seja verificada sua necessidade. Observou-se ainda, que os resultados obtidos para moléculas testadas através dos métodos semi-empíricos continuam melhores em relação aos valores obtidos com cálculos *ab initio*.

Para calcular o efeito de solvente das moléculas-teste optou-se pelo modelo de campo de reação auto-consistente de Onsager [40], o qual foi complementando com algumas moléculas de solvente (H₂O) para possibilitar o efeito de interações localizadas, como ligações de hidrogênio. Os resultados, empregando-se efeitos de solventes, são estritamente dependentes do nível de cálculo e da base utilizada na geração do melhor momento dipolar. À medida que estes fatores não são os mais adequados, a determinação dos momentos dipolares é bastante prejudicada levando as energias de solvatação a valores distantes da realidade experimental.

Nos resultados de efeito de solvente obtidos para moléculas-teste neutras, observou-se maior coerência nos valores, principalmente quando estima-se a influência de ligações de hidrogênio, o que foi permitido pelo método de Onsager.

CAPÍTULO 4

CÁLCULOS DE PROPRIEDADES DE CLOROFENÓIS

4.1 CÁLCULOS TEÓRICOS E AS MOLÉCULAS DE CLOROFENÓIS.

Como pode-se observar através dos cálculos das propriedades físico-químicas das moléculas de organoclorados discutidas anteriormente, o método TFD (B3LYP) muitas vezes alcança resultados comparáveis aos obtidos através do método QCISD, além de apresentar um custo computacional significativamente inferior. Desta forma, iniciou-se os cálculos das propriedades físico-químicas dos 15 clorofenóis (AE, PI, AP, efeito de deslocalização de carga, entalpia de formação e efeito do solvente) em nível de cálculos de HF, MP2 e B3LYP utilizando-se os conjuntos de bases obtidos através do MCG, como também bases bem conhecidas na literatura, para as moléculas de clorofenóis, tanto nas formas neutras como nas iônizadas. O objetivo desta etapa foi o de calcular da melhor maneira possível propriedades físico-químicas para moléculas e gerar um banco de dados para posterior análise quimiométrica.

4.1.1 CÁLCULOS DE AFINIDADE PROTÔNICA (AP).

Para realizar o cálculo da AP dos clorofenóis foram utilizados os métodos *ab initio* em nível HF, MP2 e TFD (B3LYP) com bases incluindo pseudopotencial CEP-31G, CEP-31++G e 6-31G** que representa todos os elétrons como também os conjuntos de base geradas através de MCG (Tabela 23 e apêndice I (Tabelas 57-66)). Obteve-se os valores de AP para uma série de clorofenóis, tendo sido escolhidos os resultados de AP obtidos através do método B3LYP/CEP-31G para serem analisados e interpretados via distribuição de carga de Mulliken e GAPT (Generalized Atomic Polar Tensor) item 2.3 capítulo 2 [35]. Estes dois métodos foram usados como parâmetro de comparação na análise dos efeitos da perda de um próton (acidez).

Tabela 23: Afinidades prótonicas (em kcal.mol⁻¹), obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em vários níveis de cálculos e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Molécula	B3LYP/ CEP-31G	HF/ CEP-31G	HF/ CEP-31++G	MP2/ CEP-31G	MP2/ CEP-31++G	B3LYP/ CEP-31++G	HF/ MCG	B3LYP/ MCG	MP2/ MCG	B3LYP/ 6-31++G**	AP Exp. ^a
2-MCF	340,9	348,1	340,3	339,9	318,3	329,7	348,7	339,9	344,6	352,3	337,1±2,0
3-MCF	337,7	345,6	337,7	337,5	315,9	326,3	346,8	337,2	342,3	350,1	337,0±2,0
4-MCF	339,5	346,8	338,8	339,4	317,8	327,9	347,9	338,7	343,8	351,4	336,2±2,0
2,3-DCF	333,1	340,3	332,0	332,5	309,8	322,2	342,3	333,9	338,9	345,3	
2,4-DCF	332,5	339,4	331,1	332,4	310,0	321,9	341,8	333,5	339,0	344,8	
2,5-DCF	330,7	338,1	329,8	330,4	308,0	320,0	340,5	332,0	337,3	343,4	
2,6-DCF	330,8	337,8	329,5	330,3	308,2	320,3	339,8	331,8	337,0	342,9	
3,4-DCF	331,3	338,7	330,0	331,6	-----	320,1	340,9	332,2	337,7	344,0	
3,5-DCF	328,1	336,0	327,5	328,4	305,6	317,2	338,8	329,7	335,3	341,6	
2,3,4-TCF	327,2	333,8	324,6	327,0	-----	316,5	301,7	329,2	334,8	339,8	
2,3,5-TCF	324,2	331,2	322,1	323,8	299,7	313,5	334,6	326,7	332,2	337,4	
2,3,6-TCF	323,8	330,7	321,6	323,4	299,6	313,3	333,7	326,2	331,7	336,6	
2,4,5-TCF	325,0	331,8	322,7	325,0	-----	314,4	335,1	327,4	333,1	338,0	
2,4,6-TCF	323,5	330,1	321,0	323,5	300,2	313,2	333,5	326,0	-----	336,2	
3,4,5-TCF	324,0	331,1	321,8	324,3	297,7	313,1	334,5	326,4	-----	337,5	

* não constam dados experimentais. AP.exp.^a: afinidade prótonica obtida experimentalmente na fase gasosa, [67].

A Tabela 23 mostra um resumo dos valores das afinidades protônicas de 15 clorofenóis calculadas em diferentes níveis de teoria, além de alguns valores encontrados na literatura. A ausência na literatura de alguns valores experimentais limita a possibilidade de uma análise mais ampla dos valores calculados teoricamente. Entretanto, a Tabela 23 indica que a ausência da aplicação nos cálculos teóricos da correlação eletrônica leva a diferença de valores entre valores calculados e experimentais de até 10 kcal.mol^{-1} . Dentre os cálculos no nível Hartree-Fock, o uso de funções difusas melhora os resultados em relação aos cálculos CEP-31G. A melhor modelagem das funções de base incluindo funções difusas e de polarização pelo MCG produzem resultados com a mesma grandeza dos cálculos HF/CEP-31G. O único modo de melhorar os resultados obtidos nos cálculos HF é através de outros métodos que consideram a inclusão dos efeitos de correlação eletrônica. Em geral, bons valores de energias foram obtidos usando a teoria do funcional de densidade, onde foram obtidos resultados com desvios em relação aos dados experimentais menores que $2,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$. As afinidades protônicas calculadas também tem valores sistematicamente maiores do que os valores experimentais, o que sugere que é necessário considerar a otimização de energia em níveis mais elevados de teoria, ou deve-se melhorar o cálculo de efeitos de correlação eletrônica. No entanto, considerando-se os valores calculados apresentados na Tabela 23, pode-se observar que a inclusão de funções difusas nos conjuntos de bases em nível HF ou a não-inclusão de funções difusas em métodos de correlação eletrônica apresentam resultados de desempenho compatível entre si. Para realizar-se uma análise adequada, os clorofenóis foram divididos em três categorias: monoclórofenóis, diclorófenóis e triclorófenóis.

MONOCLOROFENÓIS: A sequência decrescente da AP nesta categoria, pode ser interpretada com base em análises na capacidade destes fenóis em formar ligações de hidrogênio, como também acomodar a densidade eletrônica na forma iônica, após a desprotonação. A ordem de AP para os monoclórofenóis através do funcional B3LYP/CEP-31G segue a tendência:



A maior AP para a molécula de 2-MCF deve-se à formação de uma possível ligação de hidrogênio intramolecular, a qual estabiliza o próton, dificultando sua saída (Figura 7).

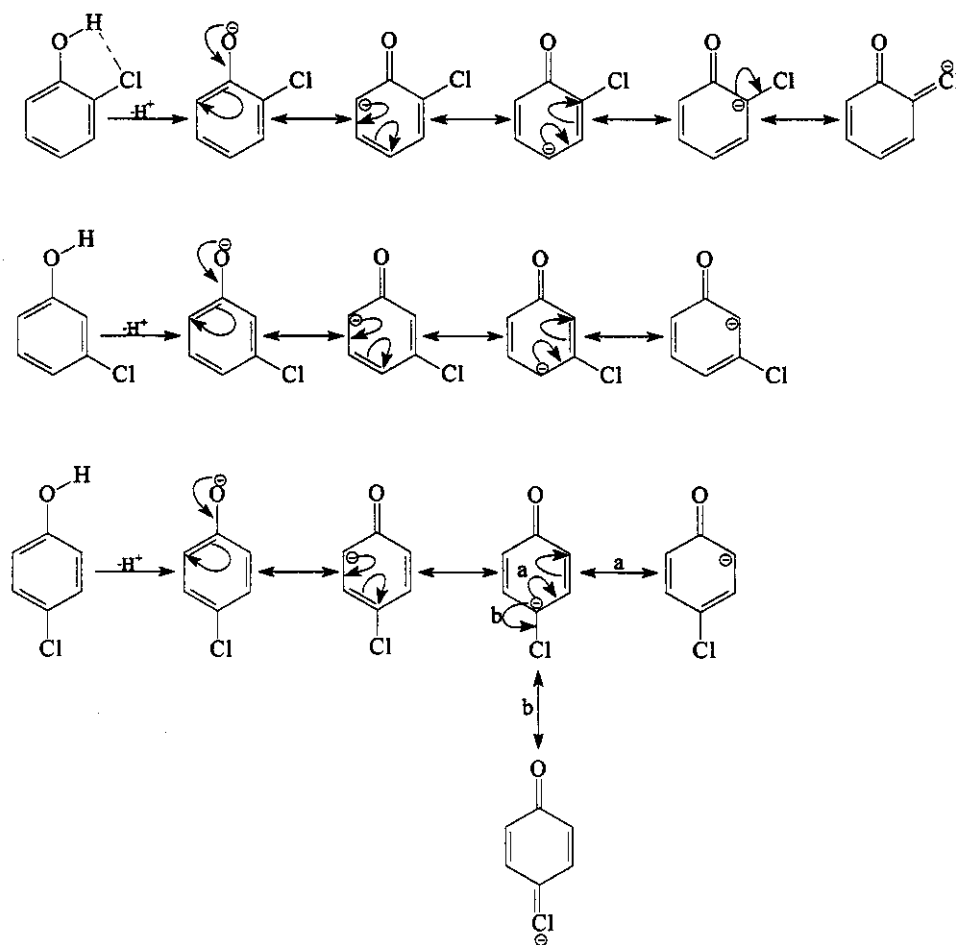


Figura 7: O comportamento dos monoclorofenóis frente à saída de um próton.

A molécula 3-MCF, por sua vez, tem maior facilidade para liberar seu próton com relação ao 4-MCF, ou seja, ela é mais ácida. Nota-se que, através do mecanismo descrito acima, não é possível explicar a diferença entre 3-MCF e 4-MCF, visto que, a molécula 4-MCF apresenta um número maior de formas de ressonância. Para entender este comportamento deve-se observar as estruturas destas espécies antes e após a saída do próton. Assim pode-se determinar qual molécula consegue acomodar melhor a densidade eletrônica, estabilizando a espécie resultante.

A dispersão desta densidade é acentuada quando ao anel benzênico está ligado um grupo retirador de elétron. Para esta análise fez-se uso da distribuição de carga de Mulliken e GAP, através de cálculos B3LYP/CEP-31G, embora os outros cálculos apresentem a mesma tendência. Observou-se que o átomo de cloro consegue atrair certa densidade eletrônica após a saída de próton nesta categoria de monoclorofenóis. Este ganho de densidade eletrônica sobre o átomo de cloro correlaciona-se com sua posição no anel benzênico. A correlação entre a AP e a diferença de densidade eletrônica do átomo cloro no sistema neutro e iônico para cada molécula de monoclorofenol apresenta uma boa

concordância, ou seja, maior ganho de densidade eletrônica sobre o átomo de cloro após a saída do próton, levando a uma menor AP. A ordem de AP e o Ganho de Densidade Eletrônica do átomo de Cloro (GDECI) após a saída de próton para os monoclórofenóis segue a seguinte sequência:

AP: 2-MCF > 4-MCF > 3-MCF (Tabela 23)

GDECI: 2-MCF < 4-MCF < 3-MCF (Tabela 24)

Tabela 24: Distribuição de carga do Mulliken e GAPT obtida através do método B3LYP/CEP-31G e HF/CEP-31G respectivamente para o átomo de cloro das moléculas de monoclórofenóis na forma neutra e iônica, e o ganho da densidade eletrônica no átomo de cloro para a molécula na forma iônica.

Molécula	DC do átomo de cloro		GDECI	
	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT
2-MCF ⁿ	-0,0022	-0,3546	0,1447	0,1494
2-MCF ⁻	-0,1469	-0,504		
3-MCF ⁿ	-0,0033	-0,3686	0,1720	0,1929
3-MCF ⁻	-0,1753	-0,5615		
4-MCF ⁿ	-0,0063	-0,3647	0,1587	0,1792
4-MCF ⁻	-0,1650	-0,5439		

GDECI: O ganho da densidade eletrônica sobre o átomo de cloro para as moléculas de monoclórofenóis na forma iônica; DC: Distribuição de Carga.

Observou-se (Tabela 24) que o átomo de cloro na posição *meta* (Figura 8) desloca a maior densidade eletrônica (0,1720) para si, após a saída do próton, enquanto que o cloro na molécula *para* atrai somente (0,1587) da densidade eletrônica (Figura 9).

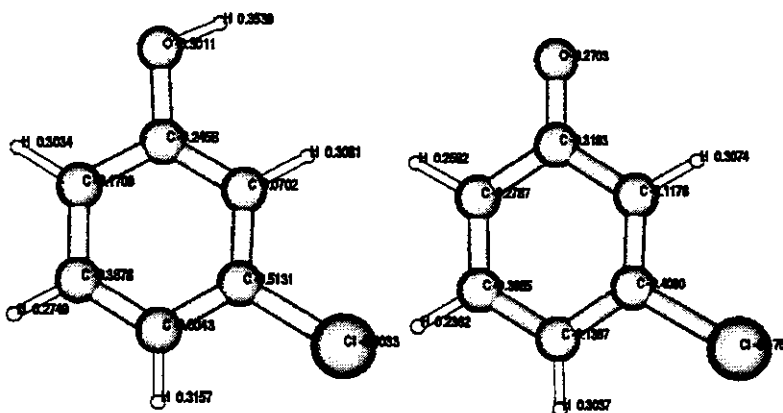


Figura 8: Distribuição de carga para a molécula 3-MCF em ambas as formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

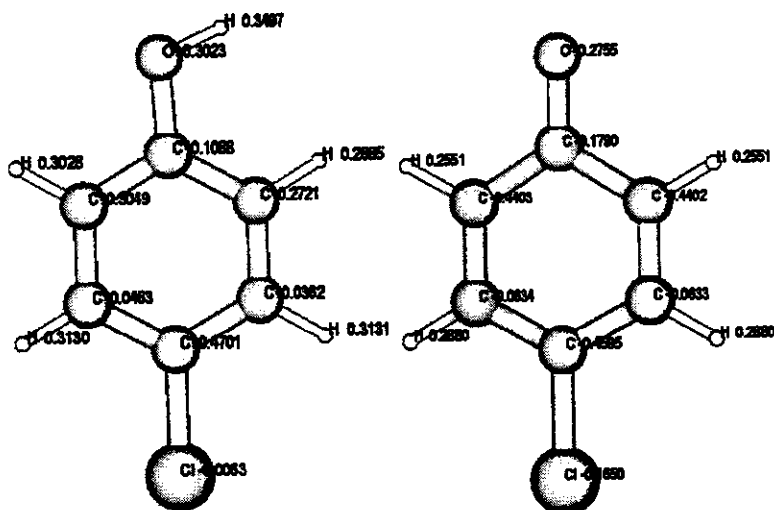


Figura 9: Distribuição de carga para a molécula 4-MCF em ambas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

O átomo de cloro na posição *orto* (Figura 10), atrai menor densidade eletrônica (0,1447) após a saída de próton (Tabela 24), por isto, e por sua capacidade de formar uma ligação de hidrogênio, a molécula 2-MCF apresenta maior AP. Na sequência tem-se a molécula de 4-MCF e por último a molécula 3-MCF, com menor AP.

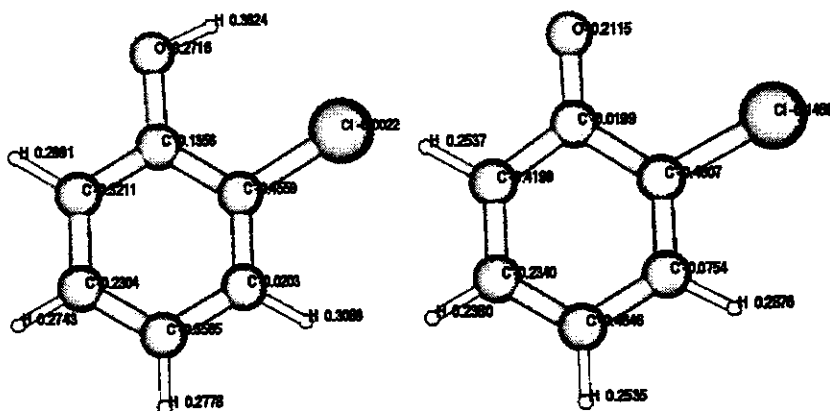


Figura 10: Distribuição de carga para a molécula 2-MCF em ambas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Conclui-se que a AP dos monoclórofenóis diminui à medida que o átomo de cloro consegue atrair a maior densidade eletrônica, dependendo da posição do átomo de cloro (*orto*, *meta* e *para*) no anel aromático do fenol. Através deste processo de deslocamento de carga ou densidade eletrônica, observou-se que existe uma boa concordância entre o ganho de densidade eletrônica para o átomo de cloro nas moléculas de monoclórofenol após a saída de um próton e a AP.

A concentração de densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio na molécula neutra também apresenta certa correlação com a AP. Isto é, a densidade de carga (-0,2716) sobre o átomo de oxigênio da molécula neutra de 2-MCF é relativamente menor do que a das outras, ou seja, a molécula 2-MCF deve apresentar menor AP que as demais, pois o átomo de oxigênio nesta espécie apresenta-se mais deficiente de elétrons que em relação ao átomo de oxigênio nas outras duas moléculas de monoclórofenóis. Assim, a presença da ligação de hidrogênio e também a menor diferença de densidade eletrônica do átomo de cloro nesta molécula, antes e após a saída do próton, faz com que a molécula 2-MCF possua maior AP em relação as demais moléculas nesta categoria. O 3-MCF neutro apresentou menor densidade de carga (-0,3011) sobre o átomo de oxigênio do que no 4-MCF na forma neutra (-0,3023), assim a molécula de 3-MCF tem menor AP do que a molécula 4-MCF.

DICLOROFENOL: A presença de mais um átomo de cloro na estrutura com relação à categoria monoclórofenóis gera uma outra estrutura que é relativamente mais complexa, em termos de análise de distribuição eletrônica, em relação à correlação desta distribuição com AP, e também com relação à formação de ligações de hidrogênio, sendo que esta última não apresenta uma correlação definitiva com a AP. Por exemplo, a molécula 3,4-DCF possui maior AP com relação a 2,6-DCF e 2,5-DCF, apesar de sua capacidade de formarem ligações de hidrogênio. Entretanto, observou-se que existe uma correlação entre a AP e a soma do ganho de densidade eletrônica dos átomos de cloro para estes diclorofenóis, Tabela 25.

Tabela 25: Distribuição de carga de Mulliken e GAPT obtida através do método B3LYP/CEP-31G e HF/CEP-31G respectivamente, para os átomos de cloro das moléculas de diclorofenóis na forma neutra e iônica, e a soma do ganho da densidade eletrônica nos átomos de cloro para a molécula na forma iônica.

Molécula	DC de Cl 1		DC de Cl 2		GDE de Cl 1		GDE de Cl 2		A soma de GDECI	
	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT
2,3-DCF ⁿ	0,0835	-0,27	0,069	-0,2799	0,1191	0,1049	0,1443	0,163	0,2634	0,2679
2,3-DCF ⁻	-0,0356	-0,3749	-0,0753	-0,4429						
2,4-DCF ⁿ	0,0242	-0,3376	0,0201	-0,3485	0,1314	0,1389	0,1482	0,1683	0,2796	0,3072
2,4-DCF ⁻	-0,1072	-0,4765	-0,1281	-0,5168						
2,5-DCF ⁿ	0,0198	-0,3429	0,0175	-0,3562	0,133	0,1389	0,1601	0,183	0,2931	0,3219
2,5-DCF ⁻	-0,1132	-0,4818	-0,1426	-0,5392						
2,6-DCF ⁿ	0,0152	-0,2891	0,0664	-0,3442	0,1244	0,1942	0,1757	0,139	0,3001	0,3332
2,6-DCF ⁻	-0,1092	-0,4833	-0,1093	-0,4832						
3,4-DCF ⁿ	0,0736	-0,2797	0,0725	-0,2746	0,147	0,156	0,1347	0,1481	0,2817	0,3041
3,4-DCF ⁻	-0,0734	-0,4357	-0,0622	-0,4227						
3,5-DCF ⁿ	0,0261	-0,3506	0,0285	-0,3494	0,1544	0,177	0,1568	0,1782	0,3112	0,3552
3,5-DCF ⁻	-0,1283	-0,5276	-0,1283	-0,5276						

GDECI: o ganho da densidade eletrônica dos átomo de cloro na molécula iônica de diclorofenóis; DC: Densidade de carga do átomo de cloro; Cl 1 e Cl 2: Átomo de cloro na posição um e dois.

A ordem crescente da AP e da soma da diferença de densidade eletrônica para os átomos de cloro de cada molécula de diclorofenol, em ambas as formas neutra e iônica, segue a seguinte sequência:

AP: 3,5-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF < 3,4-DCF < 2,4-DCF < 2,3-DCF.

GDECI: 2,3-DCF < 2,4-DCF < 3,4-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF < 3,5-DCF.

Os átomos de cloro nas posições 2 e 3 na molécula 2,3-DCF apresentam menor ganho de densidade eletrônica (0,2634) na forma iônica do que os demais diclorofenóis, possuindo, maior AP (Figura 11).

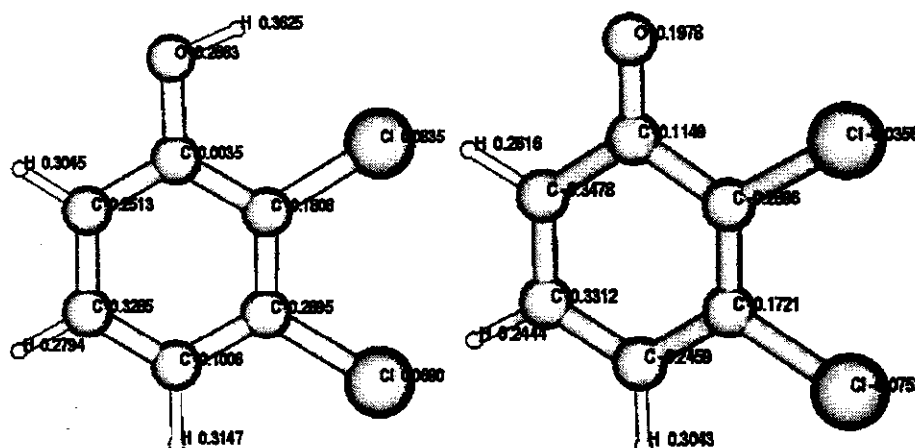


Figura 11: Distribuição de carga para a molécula 2,3-DCF na sua forma neutra (esquerda) e iônica (direita).

Por outro lado, a molécula de 2,4-DCF (Tabela 24 e 26) apresenta a segunda maior AP devido ao segundo menor ganho de densidade eletrônica (0,2796) localizada nos dois átomos de cloro que estão ligados nas posições *orto* e *para* do anel benzênico (Figura 12).

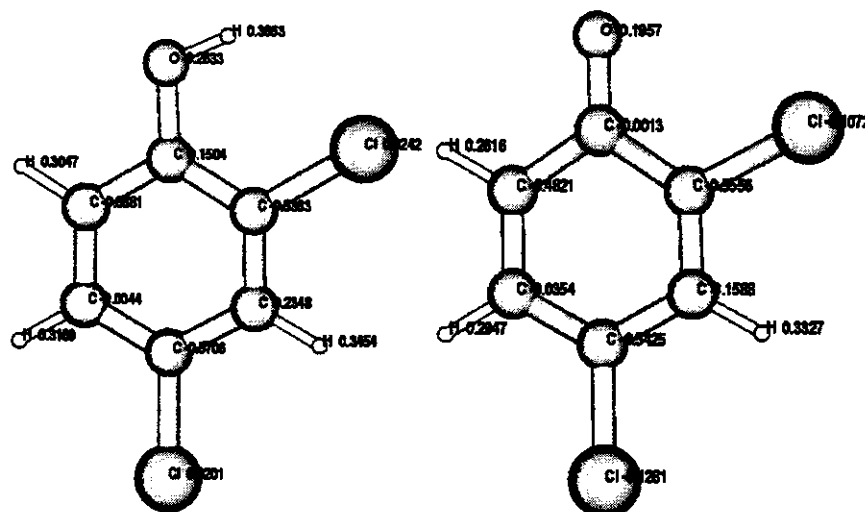


Figura 12: Distribuição de carga para a molécula 2,4-DCF em suas formas neutra e (esquerda) e iônica (direita).

A molécula de 3,4-DCF (Tabela 23 e 25) apresenta a terceira maior AP, devido também ao terceiro menor deslocamento de densidade eletrônica (0,2817), sobre os dois átomos de cloro na posição *meta* e *para* após a saída do próton (Figura 13).

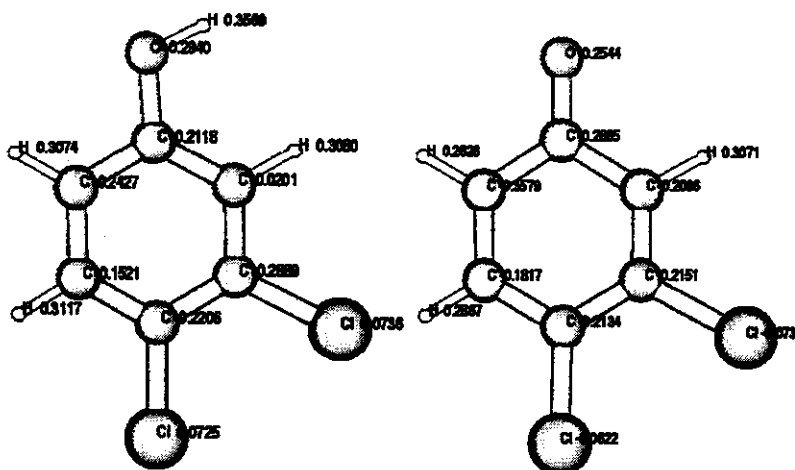


Figura 13 A distribuição de carga para a moléculas 3,4-DCF nas suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

As moléculas 2,5-DCF e 2,6-DCF, respectivamente, (Figuras 14 e 15) apresentam uma discordância em relação à seqüência entre a AP e a soma do ganho da densidade eletrônica sobre os dois átomos de cloro da molécula na forma iônica, ou seja, a molécula 2,6-DCF apresenta maior AP

(330,825 kcal.mol⁻¹) do que 2,5-DCF (330,686 kcal.mol⁻¹), apesar dos dois átomos de cloro, na molécula iônica 2,6-DCF, atraírem maior densidade eletrônica (0,3001) se comparado ao caso da molécula iônica 2,5-DCF com densidade eletrônica (0,2931). A formação de ligação de hidrogênio que é mais intensa no caso de 2,6-DCF do que no caso de 2,5-DCF é devida à presença de dois átomos de cloro nas posições *orto*. Por outro lado, deve-se levar em consideração também que ambas as moléculas possuem uma ligeira diferença de AP, como também em relação à soma do ganho da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro na molécula iônica, (Tabela 23 e 25).

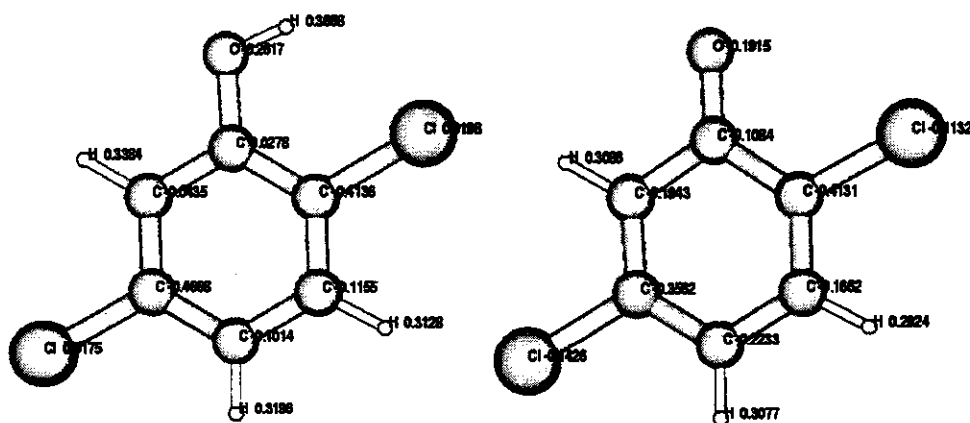


Figura 14: Distribuição de carga para a molécula 2,5-DCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

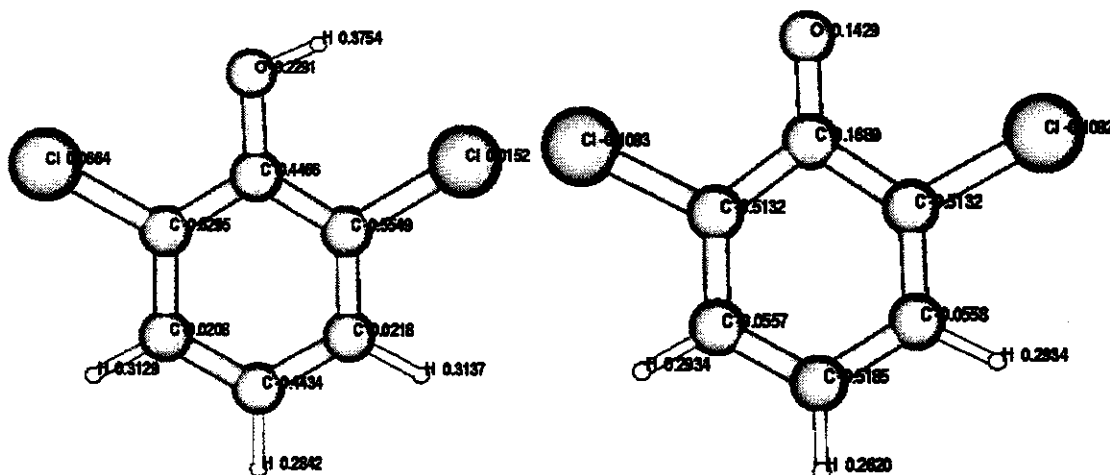


Figura 15: Distribuição de carga para a molécula 2,6-DCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Por fim, a molécula de 3,5-DCF (Tabela 23 e 25) apresenta menor AP, ou seja, ela é a mais ácida de todas desta categoria, devido à maior soma de ganho de densidade eletrônica (0,3112) sobre os átomos de cloro, que estão ligados ao anel benzênico nas posições *meta* (Figura 16).

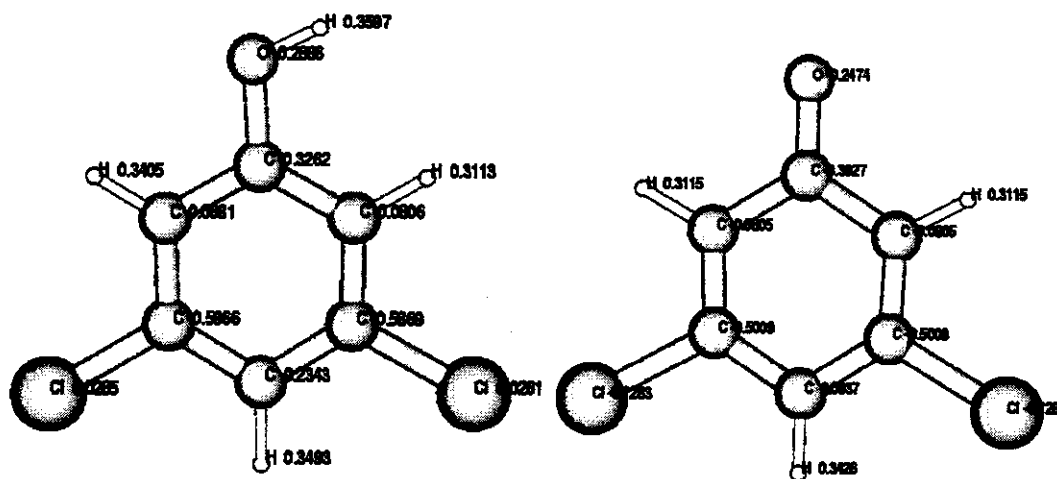


Figura 16: Distribuição de carga para a moléculas 3,5-DCF em suas formas neutra e (esquerda) e iônica (direita).

TRICLOROFENÓIS: Aplicou-se o mesmo tipo de análise para as moléculas de triclorofenóis e o resultado da soma do ganho de densidade eletrônica nos átomos de cloro, em cada molécula iônica da categoria triclorofenóis, apresenta uma boa concordância com a sua AP, ou seja, a menor soma do ganho de densidade eletrônica nos três átomos de cloro, indica que a molécula tem maior AP, (Tabela 23 e 26). A ordem de AP para os triclorofenóis segue a tendência:

AP: 2,4,6-TCF < 2,3,6-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,5-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,4-TCF. Enquanto que a ordem da soma do ganho da densidade eletrônica nos três átomos de cloro nas moléculas iônicas de triclorofenóis segue a tendência:

GDECI: 2,3,4-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,5-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,6-TCF.

Tabela 26: Distribuição de carga de Mulliken e GAPT obtida através do método B3LYP/CEP-31G e HF/CEP-31G respectivamente, para os átomos de cloro das moléculas de triclorofenóis na forma neutra e iônica, e a soma do ganho da densidade eletrônica nos átomos de cloro para a molécula na forma iônica.

Molécula	DC de Cl1		DC de Cl2		DC de Cl3		GDE de Cl1			GDE de Cl2			GDE de Cl3			A soma de GDE Cl	
	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	Mulliken	GAPT
2,3,4-TCF ⁿ	0,0867	-0,2672	0,1553	-0,2006	0,0777	-0,2705	0,1112	0,1015	0,1226	0,1308	0,1321	0,1477	0,3659	0,3800			
2,3,4-TCF ^r	-0,0245	-0,3687	0,0327	-0,3314	-0,0544	-0,4182											
2,3,5-TCF ⁿ	0,0999	-0,3414	0,0922	-0,2666	0,0398	-0,2629	0,1109	0,1712	0,1333	0,1515	0,1509	0,0985	0,3951	0,4212			
2,3,5-TCF ^r	-0,011	-0,5126	-0,0411	-0,4181	-0,1111	-0,3614											
2,3,6-TCF ⁿ	0,0937	-0,2826	0,0862	-0,274	0,0812	-0,264	0,1041	0,0795	0,1355	0,1546	0,1697	0,2028	0,4093	0,4369			
2,3,6-TCF ^r	-0,0104	-0,3621	-0,0493	-0,4286	-0,0885	-0,4668											
2,4,5-TCF ⁿ	0,0384	-0,3295	0,0924	-0,2699	0,0914	-0,264	0,1254	0,1319	0,1277	0,1502	0,1391	0,1400	0,3922	0,4221			
2,4,5-TCF ^r	-0,087	-0,4614	-0,0353	-0,4201	-0,0477	-0,404											
2,4,6-TCF ⁿ	0,0407	-0,3284	0,0441	-0,3333	0,0915	-0,2747	0,1145	0,1299	0,1389	0,1584	0,1654	0,1835	0,4188	0,4718			
2,4,6-TCF ^r	-0,0738	-0,4583	-0,0948	-0,4917	-0,0739	-0,4582											
3,4,5-TCF ⁿ	0,0808	-0,2744	0,156	-0,1974	0,0834	-0,2722	0,1395	0,1485	0,1149	0,1225	0,1421	0,1507	0,3965	0,4217			
3,4,5-TCF ^r	-0,0587	-0,4229	0,0411	-0,3199	-0,0587	-0,4229											

GDECl: o ganho da densidade eletrônica dos átomos de cloro na molécula iônica de triclorofenóis; DC: Distribuição de Carga para cada átomo de cloro.

Observou-se que os átomos de cloro nas posições *orto*, *meta* e *para* na molécula 2,3,4-TCF apresentam menor soma de deslocamento de densidade eletrônica (0,3659), isto em relação aos átomos de cloro nas demais moléculas de triclorofenóis. Por isto, a molécula 2,3,4-TCF apresenta maior AP (Figura 17).

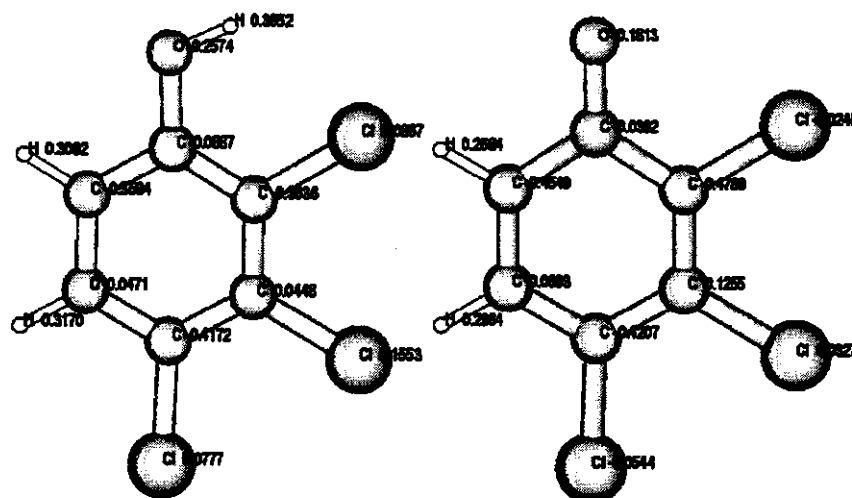


Figura 17: Distribuição de carga para a moléculas 2,3,4-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Por outro lado, a molécula de 2,4,5-TCF (Tabela 23 e 26) apresenta a segunda maior AP devido à segunda menor soma de ganho de densidade eletrônica (0,3922) localizada nos três átomos de cloro, que estão ligados nas posições *orto*, *para* e *meta* do anel benzênico (Figura 18).

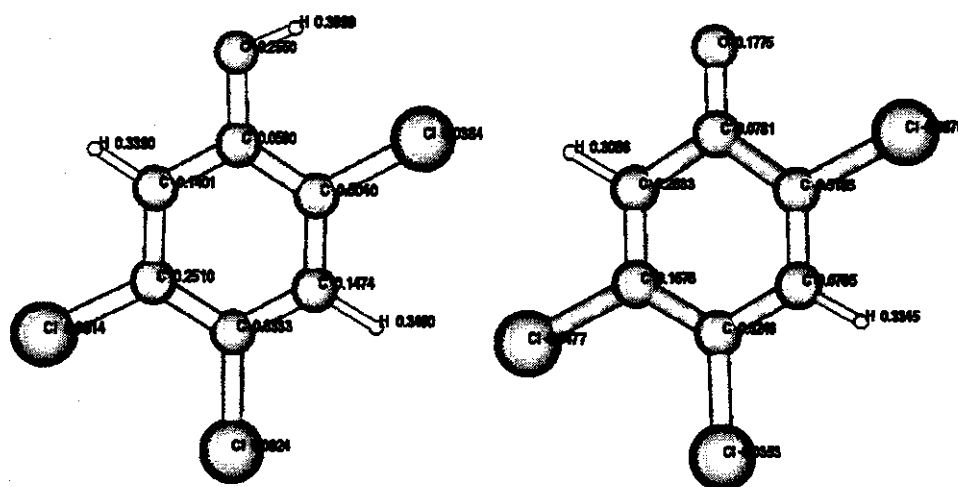


Figura 18: Distribuição de carga para a moléculas 2,4,5-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

As moléculas de 2,3,5-TCF, 3,4,5-TCF e 2,3,6-TCF (Tabela 23) apresentam um decréscimo da AP entre si (324,153, 323,972 e 323,801 kcal.mol⁻¹) respectivamente, devido ao crescimento de

densidade eletrônica (0,3951, 0,3965 e 0,4093) localizada sobre os seus átomos de cloro, após a saída do próton (Figuras 19-21).

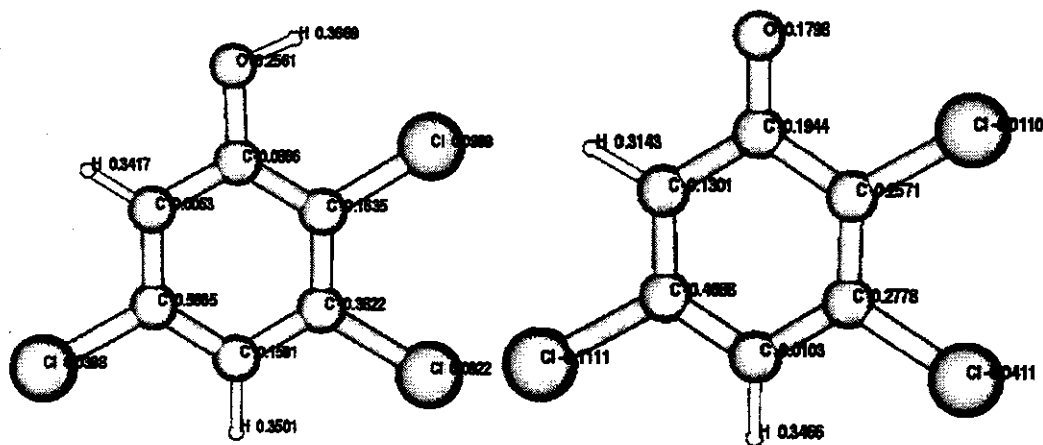


Figura 19: Distribuição de carga para a moléculas 2,3,5-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

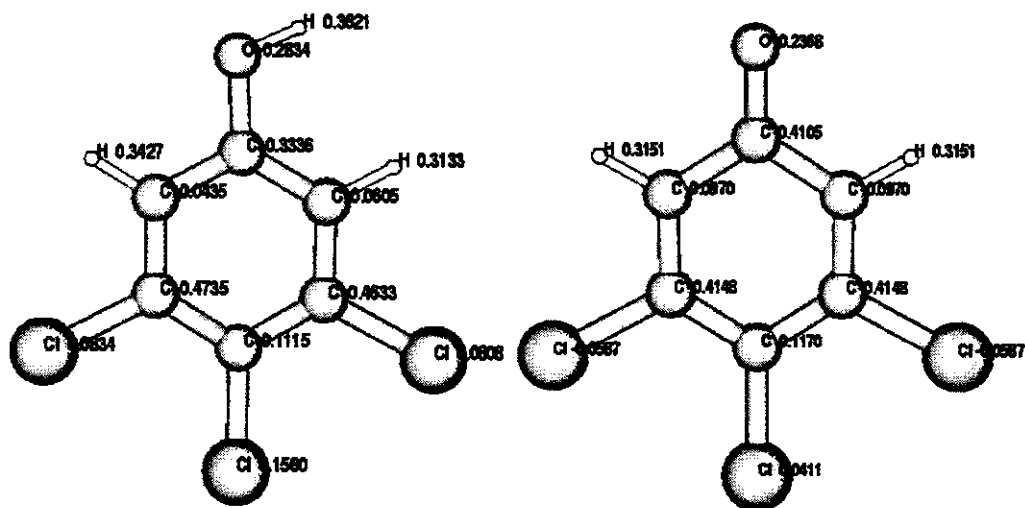


Figura 20: Distribuição de carga para a moléculas 3,4,5-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

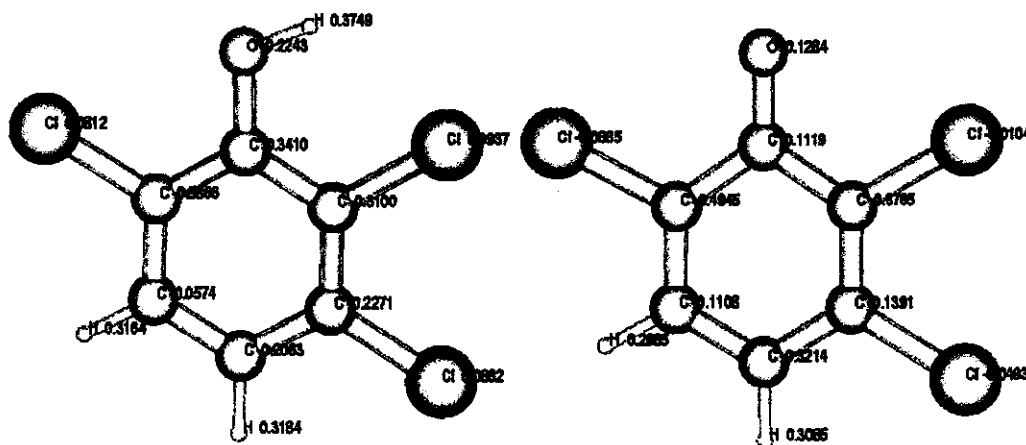


Figura 21: Distribuição de carga para a moléculas 2,3,6-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Por fim, a molécula de 2,4,6-TCF (Tabelas 23 e 26) apresenta menor AP, ou seja, ela é a mais ácida de todas desta categoria de triclórofenóis, aliás de todas as categorias de clorófenóis, devido à maior soma do ganho de densidade eletrônica (0,4188) sobre os três átomos de cloro na molécula iônica 2,4,6-TCF (Figura 22).

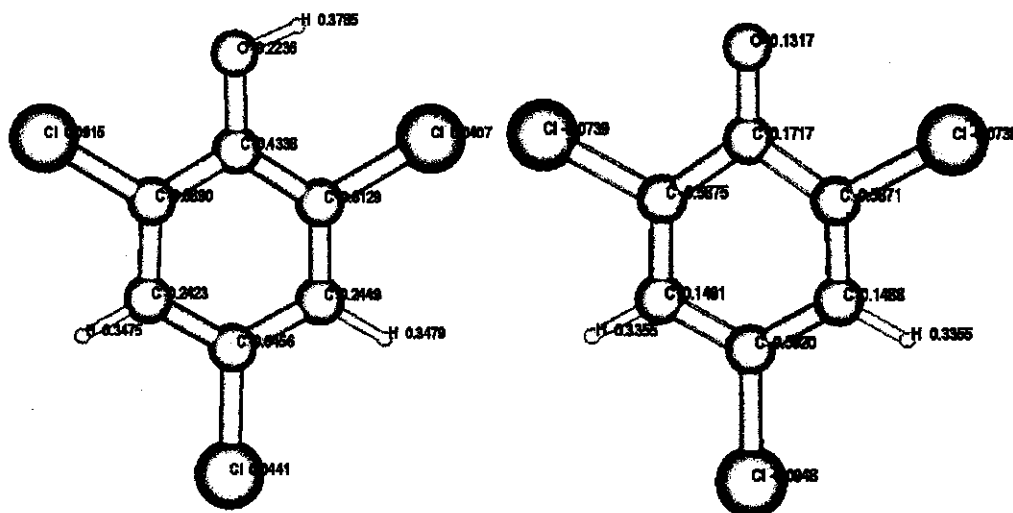


Figura 22: Distribuição de carga para a moléculas 2,4,6-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

As APs calculadas para os clorófenóis apresentaram uma boa correlação com as densidades eletrônicas localizadas sobre os átomos de cloro, ou seja, com a soma da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro após a saída do próton, através da análise populacional de Mulliken (Figura 23). Esta mesma correlação foi analisada empregando-se o método GAPT (Tabelas 24, 25 e 26, e Figura 23). Confirmou-se através deste método que há uma correlação entre a AP de cada molécula de clorófenol e

a densidade eletrônica concentrada sobre os átomos de cloro após a saída do próton de maneira semelhante ao observado através do método de populacional de Mulliken.

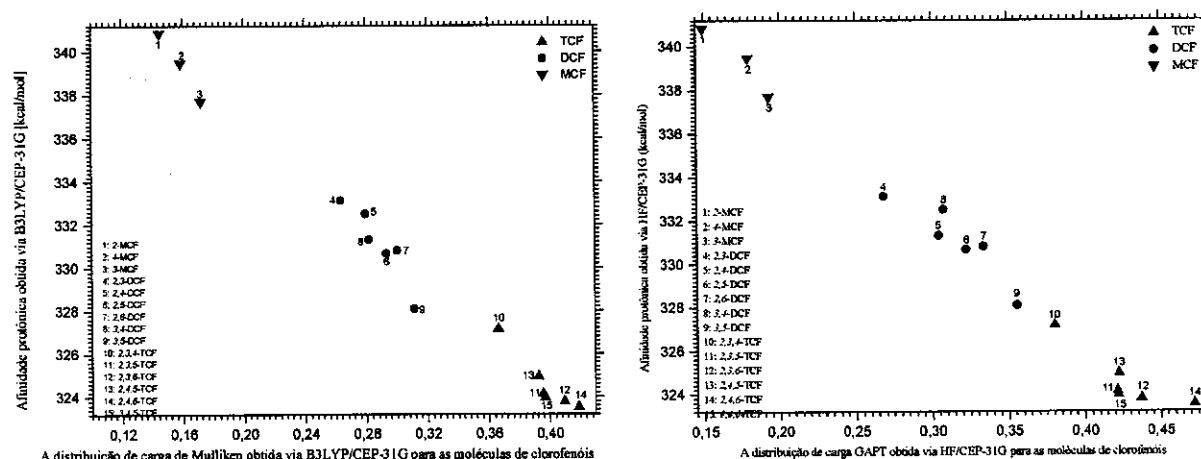


Figura 23: Afinidade protônica das moléculas de clorofenóis vs a distribuição de carga de Mulliken e GAPT.

Na Tabela 23 acima as afinidades protônicas dos clorofenóis obtidas via método B3LYP com o conjunto de base incluindo funções de polarização 6-31G**, e cálculo de frequência em HF/CEP-31G, mostra uma boa concordância em relação à sequência da AP obtida através do método B3LYP com conjunto de base envolvendo o pseudopotencial e sem funções de polarização CEP-31G (Tabela 24), e consequentemente os resultados da AP calculados via B3LYP/6-31G** apresentam uma boa correlação com a soma do ganho da densidade eletrônica sobre seus átomos de cloro, após a saída do próton:

AP: 2-MCF > 4-MCF > 3-MCF (Tabela 23).

GDECI: 2-MCF < 4-MCF < 3-MCF (Tabela 24)

AP: 3,5-DCF < 2,6-DCF < 2,5-DCF < 3,4-DCF < 2,4-DCF < 2,3-DCF, (Tabela 23).

GDECI: 2,3-DCF < 2,4-DCF < 3,4-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF < 3,5-DCF, (Tabela 25).

AP: 2,4,6-TCF < 2,3,6-TCF < 2,3,5-TCF < 3,4,5-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,4-TCF, (Tabela 23).

GDECI: 2,3,4-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,5-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,6-TCF, (Tabela 26).

Isto é, para cálculo da afinidade protônica dos clorofenóis citado acima, a presença de funções de polarização no conjunto de base utilizado, não alterou significativamente a sequência em cada categoria das moléculas estudadas, como também em relação a soma do ganho da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro após a saída do próton.

4.1.2 CONCLUSÕES PARCIAIS.

Observou-se via análise da distribuição de carga de Mulliken e GAPT, que as APs das clorofenóis apresentam uma boa concordância com a soma do ganho da densidade eletrônica sobre seus átomos de cloro, após a saída do próton. Existe uma correlação entre AP e a posição dos átomos de cloro nos clorofenóis. Além disto, a AP apresenta uma certa correlação com o número de átomos de cloro ligados ao anel aromático do fenol, ou seja, AP aumenta à medida que o número de átomos de cloro ligados ao anel aromático diminui. Sendo assim, as moléculas de monoclорofenóis possuem maior AP do que a categoria diclorofenóis, que por sua vez, apresentam maior AP do que os triclorofenóis.

AP: monoclорofenóis > diclorofenóis > triclorofenóis.

GDECIs: : monoclорofenóis < diclorofenóis < triclorofenóis.

4.1.3 POTENCIAIS DE IONIZAÇÃO (PI).

Determinou-se os PIs dos clorofenóis através de vários métodos (Tabela 27) seguindo-se o processo de cálculo citado no capítulo 3 (item 3.4). As energias eletrônicas nas formas neutra e catiônica são apresentadas no apêndice I (Tabelas 69 a 73).

Aproximação dos diversos cálculos em relação aos dados experimentais só é possível para a série de monoclорofenóis. Neste sentido, a observação direta sugere que cálculos em nível B3LYP/CEP-31G e B3LYP/MCG são os que apresentam melhores energia de ionização. O erro nos dados calculados em relação aos experimentais varia de 0,05 eV até aproximadamente 0,50 eV. Neste último caso, pode-se questionar a qualidade dos dados experimentais, uma vez que dados da mesma referência para o 4-MCF são superiores em aproximadamente 0,50 eV em relação a medidas mais recente [67].

De maneira geral, estes dois níveis de cálculo estão dentro de um desvio aceitável em relação aos dados experimentais ($\approx 0,20$ eV). Curiosamente, enquanto os dados experimentais sugerem uma semelhança muito grande entre os potenciais de ionização para o 4-MCF e 3-MCF, os dados calculados, sem exceção, sugerem que o 2-MCF e o 3-MCF apresentam o mesmo potencial de ionização. Para os dicloro- e triclorofenóis, os dados calculados seguem em geral tendências semelhantes. Embora, quantitativamente, perceba-se diferenças tão grandes quanto 3,2 eV, qualitativamente os resultados seguem um mesmo padrão.

Os potenciais de ionização obtidos por meio de cálculo B3LYP/CEP-31G foram utilizados para uma avaliação dos efeitos da distribuição eletrônica sobre os átomos de oxigênio e cloro como também da energia e densidade eletrônica do HOMO (Orbital molecular ocupado de mais alta energia) de cada uma das moléculas dos clorofenóis em função da aproximação de Koopmans [68], que demonstra que $PI = -\epsilon_{HOMO}$. A escolha deste método é devido à aproximação dos PIs calculados com relação aos resultados experimentais disponíveis na literatura dos monoclорofenóis (Tabela 27).

Tabela 27: Potenciais de ionização (em eV) obtidos, considerando-se as geometrias otimizadas em vários níveis de cálculo e os resultados experimentais.

Molécula	HF/ CEP-31G	MP2/ CEP-31G	B3LYP/ CEP-31G	HF/ MCG	B3LYP/ MCG	exp ^a .
2-MCF	7,96	9,25	8,74	7,78	8,61	9,28
3-MCF	7,97	9,24	8,72	7,79	8,61	8,66, 8,68 e 8,65
4-MCF	7,90	9,13	8,54	7,71	8,42	8,69
2,3-DCF	8,22	9,48	8,91	7,98	8,74	*
2,4-DCF	8,24	9,41	8,78	11,39	8,58	
2,5-DCF	8,34	9,58	8,92	8,05	8,71	
2,6-DCF	8,28	9,47	8,92	8,02	8,72	
3,4-DCF	8,20	9,37	8,73	7,95	8,54	
3,5-DCF	8,31	9,66	9,04	8,08	8,86	
2,3,4-TCF	8,42	9,58	8,90	8,11	8,65	
2,3,5-TCF	8,61	9,83	9,15	8,24	8,89	
2,3,6-TCF	8,50	9,60	8,98	8,19	8,74	
2,4,5-TCF	8,53	9,66	8,93	8,17	8,66	
2,4,6-TCF	8,52	9,60	8,95	8,19	8,74	
3,4,5-TCF	8,45	9,68	8,95	8,16	8,70	
Erro médio	0,94	0,34	0,24	1,13	0,34	

^a[67]; * não constam dados experimentais.

A análise de distribuição de carga de Mulliken e GAPT, assim como a análise dos orbitais de fronteira (HOMO) sugerem que o oxigênio é o elemento mais propenso a ceder elétrons, devido à sua elevada densidade eletrônica em relação aos outros elementos da molécula, em especial o átomo de cloro, como mostrado nas Tabelas 28, 29 e 30. A saída de um elétron do anel benzênico prejudica a estabilidade deste sistema, ou seja, reduz a aromaticidade de anel, que é freqüentemente apontada como a responsável pela sua estabilidade eletrônica e energética.

O orbital de fronteira (HOMO) do sistema molecular também mostra uma tendência em reduzir a densidade eletrônica do oxigênio e curiosamente promover o aumento de carga sobre o cloro após a ionização. Para os orbitais HOMO no 3-MCF e 2-MCF estas variações são mais significativas do que no caso do 4-MCF. Para os dicloro- e triclorofenóis verificou-se o mesmo efeito de redução de densidade eletrônica do oxigênio e aumento da carga em pelo menos um átomo de cloro.

Para obter-se uma análise apropriada, os clorofenóis foram divididos em duas categorias:

MONOCLOROFENÓIS:

Os potenciais de ionização não apresentam diferença significativas entre moléculas desta categoria. Entretanto, os métodos que mais se aproximam dos valores experimentais apresentam a seguinte ordem para estes compostos:



A sequência dos PIs dos monoclórofenóis pode ser interpretada pela estrutura canônica, ou seja, no caso do 3-MCF, a saída de um elétron do átomo de oxigênio gera um íon positivo radicalar, com este elétron podendo ser localizado sobre os átomos de carbono 2, 4 ou 6, isto é, o átomo de cloro não participa das estruturas de ressonância (Figura 24). No caso do 4-MCF, a presença do cloro ligado ao carbono 4 facilita sua participação nas estruturas de ressonância, o que, por sua vez, gera ainda mais estruturas com a carga positiva e o radical localizados nos extremos da molécula, a uma distância de seis átomos ($^+\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{Cl}^\bullet$), maior que aquela presente na molécula de 2-MCF, explicando-se assim, o porquê do 4-MCF apresentar menor energia de ionização.

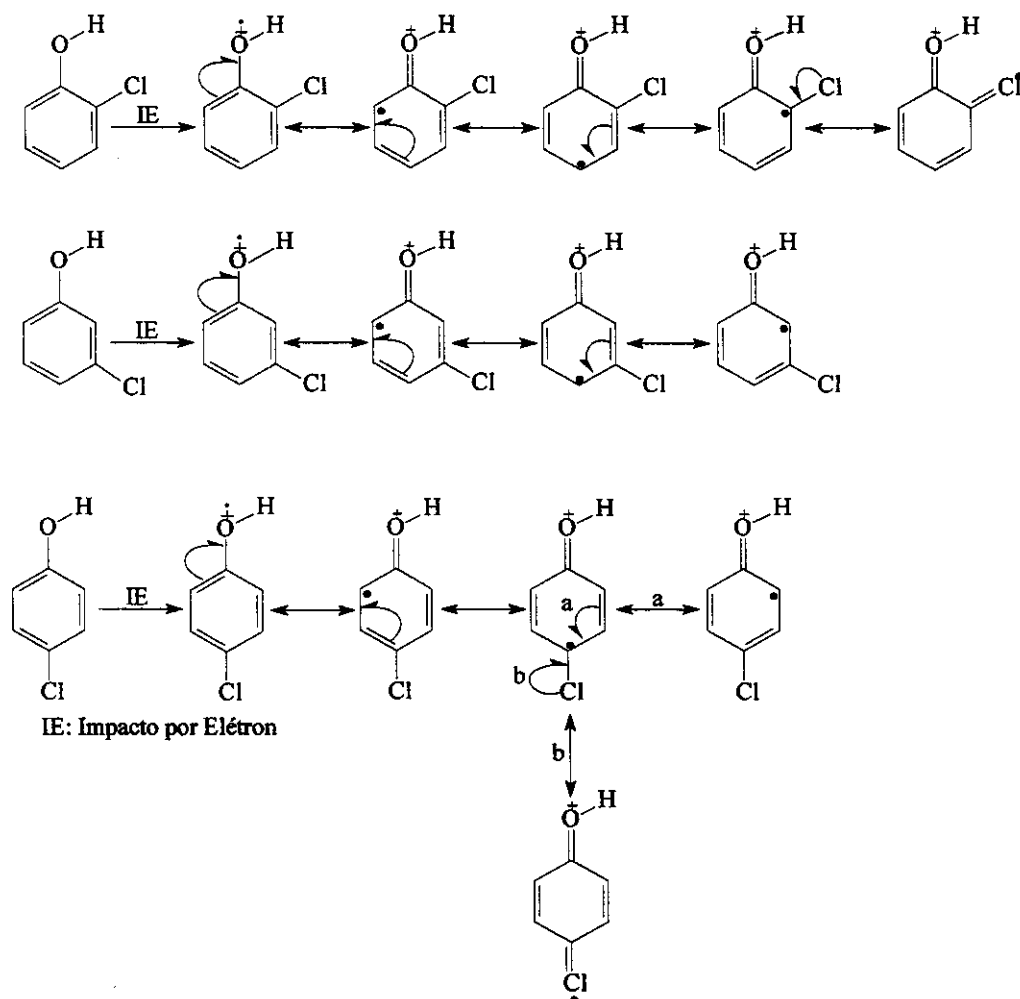


Figura 24: As possíveis estruturas das moléculas de monoclórofenóis após o processo de ionização.

Uma outra explicação, é devido à geometria destas moléculas, onde podemos ver que a forma neutra do 2-MCF deve ser totalmente planar, devido à formação da ligação de hidrogênio, enquanto que as outras moléculas, com ausência deste tipo de ligação, permitem a rotação livre em volta do anel do grupo hidroxila, ou seja, elas podem adquirir outras formas que não sejam a planar. Isto é, no caso do 2-MCF a forma planar permite que o orbital atômico p do oxigênio interaja com orbitais p do anel benzênico, sendo assim, dificultando a saída de um elétron durante o processo de ionização. Por isto esta espécie tem maior potencial de ionização que as demais que não possuem forma planar, facilitando a saída de um elétron destes sistemas.

A sequência dos PIs dos monoclorofenóis pode ser também interpretada pela tendência da distribuição de densidade eletrônica dos átomos O e Cl (Tabela 28), e pela energia dos orbitais de fronteira ocupados de mais alta energia (HOMO).

Tabela 28: Distribuição de carga de Mulliken e GAPT (em coulombs) obtida através dos métodos B3LYP/CEP-31G e HF/CEP-31G respectivamente, para os monoclorofenóis.

Molécula	DEO		DECl		$\epsilon_{\text{HOMO}} (u.a.)$
	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	
2-MCF	-0,2716	-0,7790	-0,0022	-0,3546	-0,2425
3-MCF	-0,3011	-0,8165	-0,0033	-0,3686	-0,2433
4-MCF	-0,3023	-0,8266	-0,0063	-0,3647	-0,2369

DEO: Densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio; DECl: Densidade eletrônica sobre o átomo de cloro e ϵ_{HOMO} : energia do HOMO obtida via B3LYP/CEP-31G.

Nota-se na Tabela 28 que a maior densidade eletrônica obtida através da distribuição de carga de Mulliken e GAPT, está localizada sobre o átomo de oxigênio em todas as moléculas desta categoria.

PI: 2-MCF > 3-MCF > 4-MCF;

DEO (Mulliken) 2-MCF < 3-MCF < 4-MCF;

DEO: (GAPT) 2-MCF < 3-MCF < 4-MCF;

ϵ_{HOMO} : 3-MCF < 2-MCF < 4-MCF.

A molécula de 2-MCF (Figura 25) possui maior potencial de ionização (8,74 eV) que está relacionada a menor densidade eletrônica localizada sobre o oxigênio (-0,7790), se comparada às demais. Além disso, apresenta uma ligeira discrepância em relação ao 3-MCF Tabela 28.

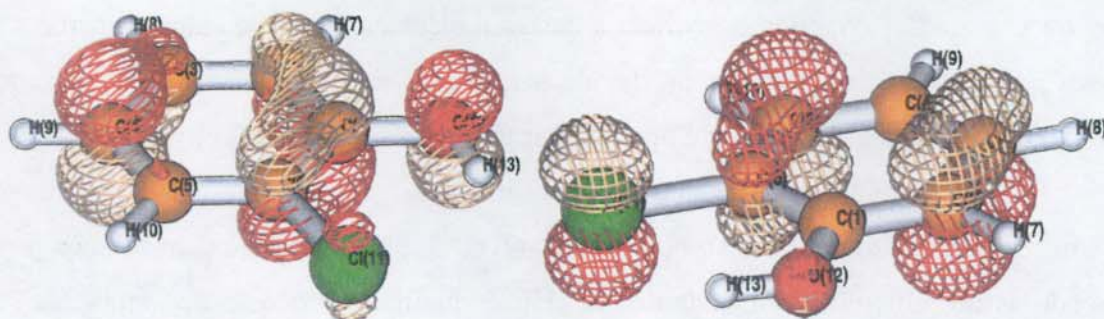


Figura 25: Os orbitais de fronteira HOMO para a molécula 2-MCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Observa-se que a molécula 4-MCF apresenta menor potencial de ionização em relação às outras duas, devido à maior densidade eletrônica (-0,8266) localizada sobre o átomo de oxigênio. Por outro lado, possui energia do HOMO mais positiva (-0,2369), e portanto, a saída de elétron do oxigênio seria facilitada (Figura 26).

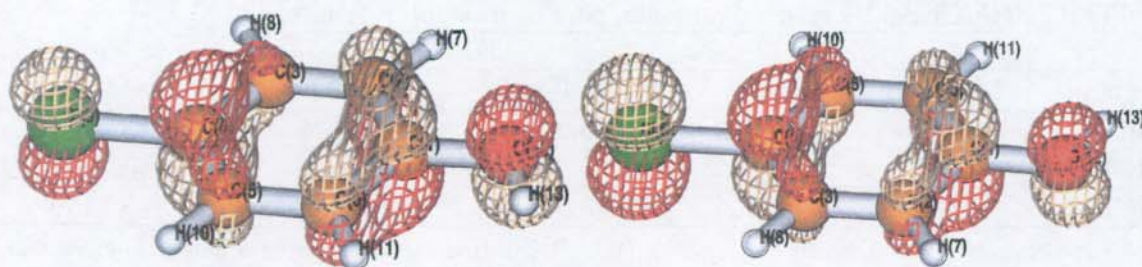


Figura 26: Os orbitais de fronteira HOMO para a molécula 4-MCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

A molécula 3-MCF (Figura 27) possui menos potencial de ionização do que 2-MCF devido a segunda maior densidade eletrônica sobre o oxigênio (-0,8165) e uma energia semelhante do HOMO (-0,2433). Mesmo apresentando uma energia de HOMO ligeiramente menor, a densidade sobre o oxigênio é mais influente nesta categoria (Tabela 28).

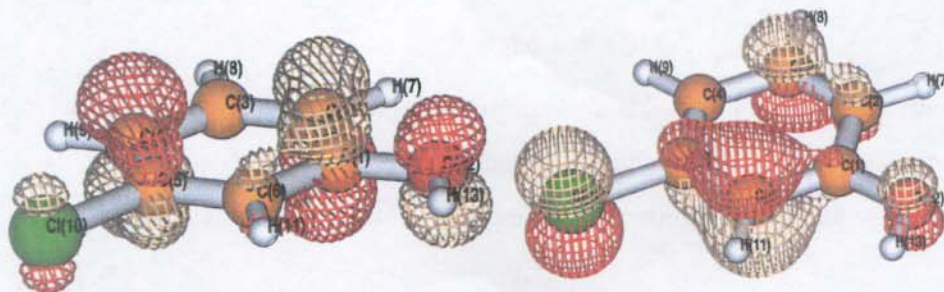


Figura 27: Os orbitais de fronteira HOMO para a molécula 3-MCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

De maneira geral, verifica-se uma correlação direta entre a densidade eletrônica sobre o oxigênio e o potencial de ionização para estas três moléculas, por outro lado, não há correlação direta entre a densidade eletrônica sobre o cloro e o potencial de ionização para esta categoria de monoclорofenóis.

DICLOROFENÓIS E TRICLOROFENÓIS.

As moléculas di e tricloradas seguem o mesmo comportamento dos monoclорofenóis. Desta forma, evitando-se repetir a mesma análise feita anteriormente, serão apresentados apenas as estruturas de ressonância para as espécies de maior e menor potencial de ionização dentro de cada categoria, Figura 28.

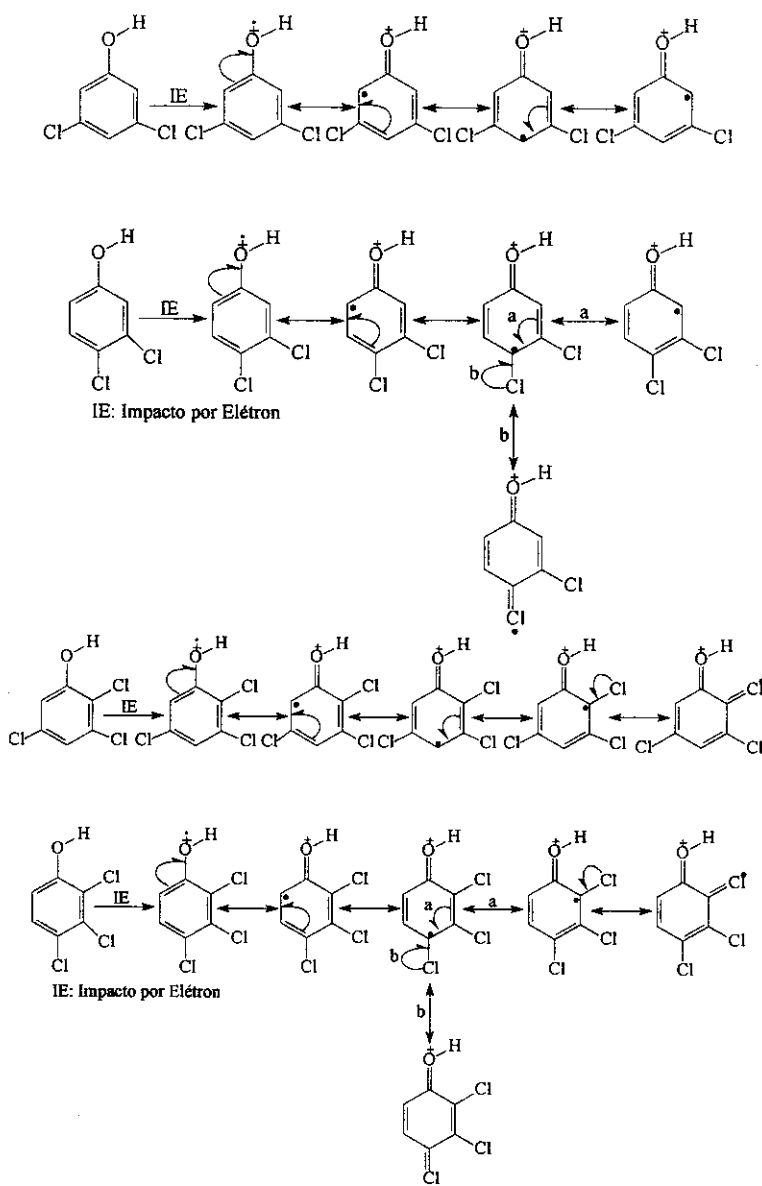


Figura 28: As possíveis estruturas das moléculas de di- triclorofenóis após o processo de ionização.

As densidades eletrônicas calculadas através do método de Mulliken e GAPT das moléculas diclorofenóis (Tabela 29) embora apresentem a seguinte tendência:

PI: 3,5-DCF > 2,6-DCF > 2,5-DCF > 2,3-DCF > 2,4-DCF > 3,4-DCF;

DEO: (Mulliken) 3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,3-DCF > 2,4-DCF > 2,5-DCF > 2,6-DCF;

DEO: (GAPT) 3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,4-DCF > 2,5-DCF > 2,3-DCF > 2,6-DCF.

Ao contrário dos monoclorofenóis, os diclorofenóis (Figura 29) não apresentam uma correlação direta entre os potenciais de ionização e a densidade eletrônica sobre o oxigênio.

Tabela 29: Distribuição de carga de Mulliken e GAPT, obtida através do método B3LYP/ CEP-31G e HF/CEP-31G respectivamente, para a categoria de diclorofenóis.

Molécula	DEO	DEO	DECI1	DECI1	DECI2	DECI2	ϵ_{HOMO}
	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	
2,3-DCF	-0,2663	-0,7941	0,0835	-0,2700	0,069	-0,2799	-0,25265
2,4-DCF	-0,2633	-0,8055	0,0242	-0,3376	0,0201	-0,3485	-0,24911
2,5-DCF	-0,2617	-0,7976	0,0198	-0,3429	0,0175	-0,3562	-0,25486
2,6-DCF	-0,2291	-0,7440	0,0152	-0,2891	0,0664	-0,3442	-0,25292
3,4-DCF	-0,2940	-0,8401	0,0736	-0,2797	0,0725	-0,2746	-0,24758
3,5-DCF	-0,2886	-0,8334	0,0261	-0,3506	0,0285	-0,3494	-0,25832

DEO: Densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio; DECI: Densidade eletrônica sobre os átomos de cloro em diferentes posições e ϵ_{HOMO} : energia do HOMO obtida através do método B3LYP/CEP-31G.

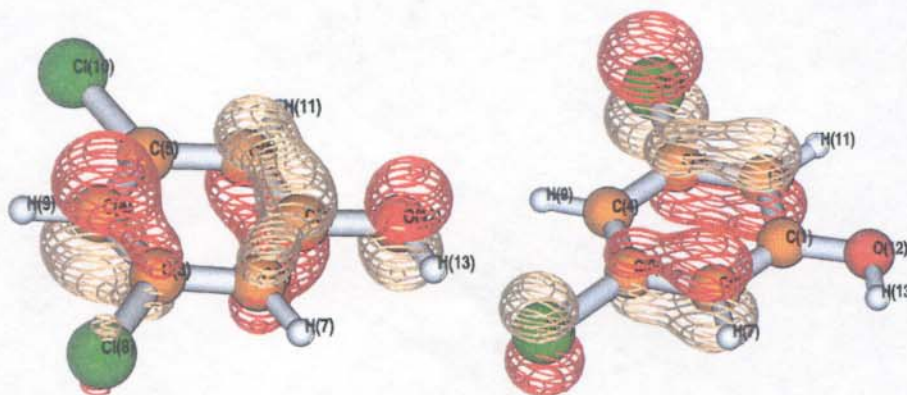


Figura 29: Os orbitais de fronteira HOMO para a molécula 3,5-DCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Pode-se considerar que nos monoclorofenóis os efeitos causados pela concentração de densidade eletrônica sobre o oxigênio predominaram sobre outras componentes de efeitos provenientes de outras átomos. Porém, a presença de um segundo átomo de cloro na molécula perturba consideravelmente a distribuição eletrônica impedindo uma classificação simples dos potenciais de ionização.

Da mesma forma, os triclorofenóis (Figura 30) também apresentam uma ordem de PI que não está diretamente associada única e exclusivamente ao átomo de oxigênio. A Tabela 27 mostra para o cálculo B3LYP/CEP-31G que a seqüência dos potenciais de ionização para esta categoria de moléculas a seguinte tendência:

PI: 2,3,5-TCF > 2,3,6-TCF > 2,4,6-TCF > 3,4,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,3,4-TCF.

em quanto que a seqüência da densidade eletrônica sobre o oxigênio (Tabela 30) corresponde a:

DEO: (Mulliken) 3,4,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,3,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,3,6-TCF > 2,4,6-TCF;

DEO: (GAPT) 3,4,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,3,5-TCF > 2,4,6-TCF > 2,3,6-TCF.

Tabela 30: Distribuição de carga de Mulliken, e GAPT obtida através do método B3LYP/CEP-31G e HF/CEP-31G respectivamente, como também ϵ_{HOMO} para a categoria de triclorofenóis.

Molécula	DEO	DEO	DECI1	DECI1	DECI2	DECI2	DECI3	DECI3	ϵ_{HOMO}
	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	Mulliken	GAPT	
2,3,4-TCF	-0,2574	-0,8184	0,0867	-0,2672	0,1553	-0,2006	0,0777	-0,2705	-0,25578
2,3,5-TCF	-0,2561	-0,8116	0,0999	-0,3414	0,0922	-0,2666	0,0398	-0,2629	-0,26510
2,3,6-TCF	-0,2243	-0,7593	0,0937	-0,2826	0,0862	-0,274	0,0812	-0,264	-0,25934
2,4,5-TCF	-0,2550	-0,8214	0,0384	-0,3295	0,0924	-0,2699	0,0914	-0,264	-0,25822
2,4,6-TCF	-0,2236	-0,7709	0,0407	-0,3284	0,0441	-0,3333	0,0915	-0,2747	-0,25852
3,4,5-TCF	-0,2834	-0,8552	0,0808	-0,2744	0,156	-0,1974	0,0834	-0,2722	-0,25807

DEO: Densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio; DECI: Densidade eletrônica sobre os átomos de cloro em diferentes posições e ϵ_{HOMO} : energia do HOMO obtida via B3LYP/ CEP-31G.

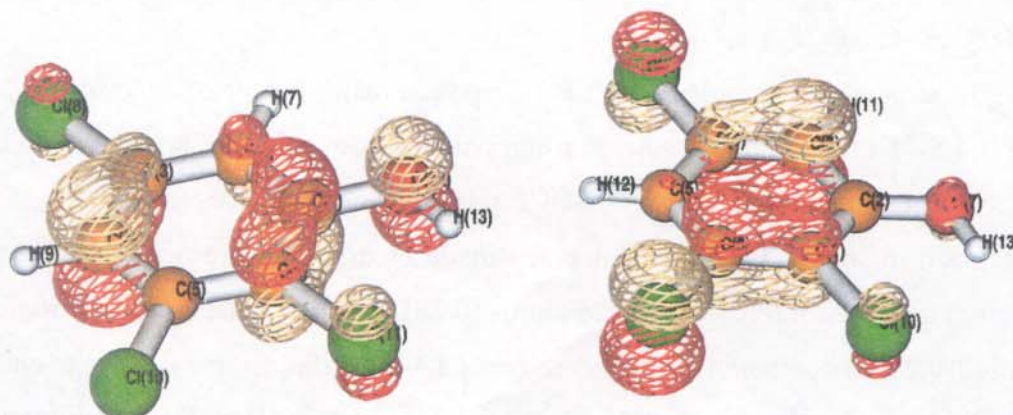


Figura 30: Os orbitais de fronteira HOMO para a molécula 2,3,5-TCF em suas formas neutra (esquerda) e iônica (direita).

Uma alternativa que permite definir alguma correlação entre os PIs dos di- e triclorofenóis na forma neutra e densidades eletrônicas é considerar a densidades eletrônicas sobre os átomos de oxigênio, e cloro e sobre o anel benzênico.

Tabela 31: Distribuição de carga de Mulliken, obtida através do método B3LYP/CEP-31G sobre o anel benzênico e seus substituintes, cloro e oxigênio para as categorias de di- e triclорofenóis na forma neutra.

Molécula	PI (em eV)	Den do anel benzênico	Den dos Cls	Den do O
2,3-DCF	8,91	-1,1473	0,1525	-0,2663
2,4-DCF	8,78	-1,1142	0,0443	-0,2633
2,5-DCF	8,92	-1,1132	0,0373	-0,2617
2,6-DCF	8,92	-1,1387	0,0816	-0,2291
3,4-DCF	8,73	-1,1362	0,1461	-0,2940
3,5-DCF	9,04	-1,1268	0,0546	-0,2886
2,3,4-TCF	8,90	-1,0538	0,3197	-0,2574
2,3,5-TCF	9,15	-1,0344	0,2318	-0,2561
2,3,6-TCF	8,98	-1,0465	0,2611	-0,2243
2,4,5-TCF	8,93	-1,0220	0,2222	-0,2550
2,4,6-TCF	8,95	-1,0266	0,1762	-0,2236
3,4,5-TCF	8,95	-1,0548	0,3201	-0,2834

Den do anel benzênico: densidade eletrônica sobre o anel benzênico; Den dos Cls: densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e Den do O: densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio.

Seguindo-se a ordem decrescente dos potenciais de ionização dos di- e triclорofenóis (Tabela 27) obtidos por B3LYP/CEP-31G.

PI: 2,3,5-TCF > 3,5-DCF > 2,3,6-TCF > 2,4,6-TCF > 3,4,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,6-DCF > 2,5-DCF > 2,3-DCF > 2,3,4-TCF > 2,4-DCF > 3,4-DCF.

Na Tabela 31, notou-se que a molécula 2,3,5-TCF possui maior potencial de ionização (9,15 eV), enquanto que os 2,4,5-TCF e 2,6-DCF apresentam um potencial de ionização intermediário com (8,93 eV) e (8,92 eV) respectivamente, e por fim, 3,4-DCF possui menor PI destes compostos. A molécula 2,3,5-TCF apresenta o maior PI devido a menor densidade eletrônica sobre o seu anel benzênico (-1,0344), maior carga somada sobre os átomos de cloros (0,2318) e menor densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio (-0,2561) comparando com a molécula 3,4-DCF de menor PI, ou seja, ela apresenta uma distribuição diferente ao primeiro caso do 2,3,5-TCF. Fisicamente, à medida que a uma molécula possui deficiência eletrônica sobre o seu anel benzênico (responsável pela a estabilidade de sistema via ressonância), a saída de um elétron se tornaria mais difícil. Isto pode ser notado também com o átomo de oxigênio e o cloro. Interessante salientar que estes fatores trabalham de modo colitivo para que o sistem adquira certa estabilidade após a saída de um elétron. Assim, pode-se entender em que razão a molécula 3,4-DCF possuir o menor PI de (8,73 eV) em relação aos outros compostos. A molécula 2,6-DCF possui menor PI do que 2,4,5-TCF devido à mesma razão apresentada acima, ou seja, a maior

densidade eletrônica sobre o anel (-1,1387), e a menor soma de carga sobre os átomos de cloros (0,0816) (Tabela 31) leva a molécula 2,6-DCF possuir o menor PI em relação ao 2,4,5-TCF. A menor densidade sobre o átomo de oxigênio (-0,2291) da molécula 2,6-DCF é responsável pela menor a diferença entre os PIs destes dois compostos.

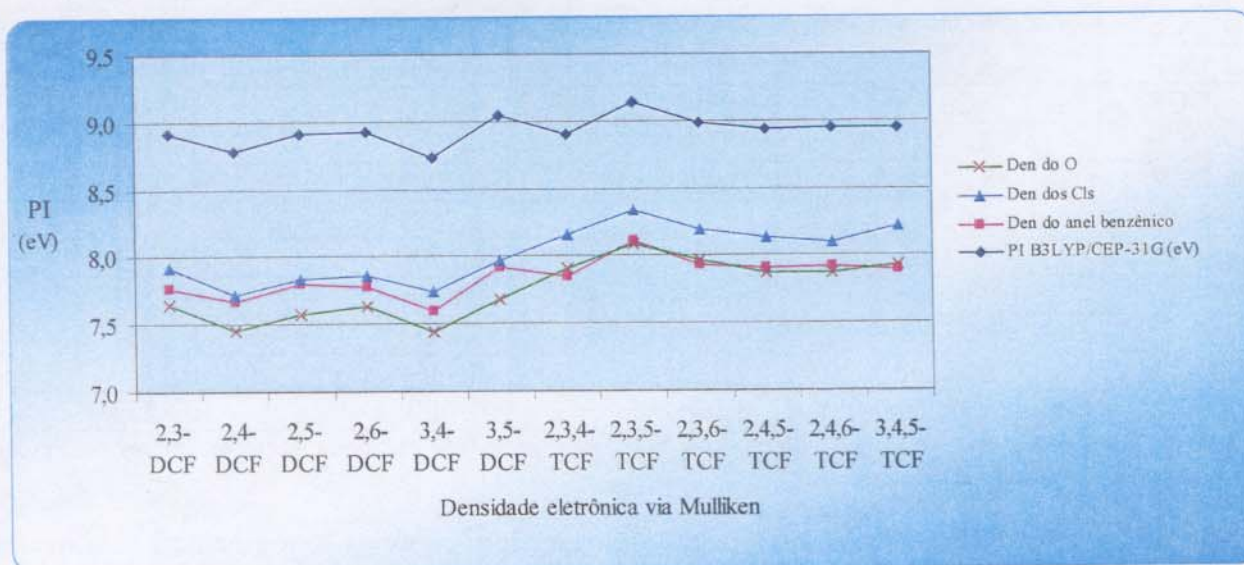


Figura 31: Correlação entre os PIs e a densidade eletrônica (Mulliken) sobre os carbonos do anel benzênico, o oxigênio e os cloros.

Observou-se (Tabela 31 e Figura 31) uma boa relação linear entre os PIs e a distribuição eletrônica sobre o oxigênio, cloros e o anel benzênico. Há um ligeira discrepância no caso de 2,3,4-TCF, provavelmente devido ao cálculo de distribuição de cargas de Mulliken (ver capítulo 1 item 1.7).

Para as moléculas de triclorofenóis na forma neutra, as cargas GAP (Tabela 32, Figura 32) apresentam uma tendência aparentemente muito semelhante das cargas de Mulliken, isto é o PI está diretamente associado com estes três fatores discutidos acima.

Tabela 32: Distribuição de carga de GAPT, obtida através do método HF/CEP-31G sobre o anel benzênico e seus substituintes, cloro e oxigênio para as categorias di- e triclорofenóis.

Molécula	PI (em eV)	Den dos anel benzênico	Den dos Cls	Den do O
2,3-DCF	8,22	0,7911	-0,5499	-0,7941
2,4-DCF	8,24	0,8795	-0,6861	-0,8055
2,5-DCF	8,34	0,8866	-0,6991	-0,7976
2,6-DCF	8,28	0,8140	-0,6333	-0,7440
3,4-DCF	8,20	0,7546	-0,5543	-0,8401
3,5-DCF	8,31	0,9009	-0,7000	-0,8334
2,3,4-TCF	8,42	1,0298	-0,7383	-0,8184
2,3,5-TCF	8,61	1,1003	-0,8709	-0,8116
2,3,6-TCF	8,50	1,0505	-0,8206	-0,7593
2,4,5-TCF	8,53	1,1159	-0,8634	-0,8214
2,4,6-TCF	8,52	1,1135	-0,9364	-0,7709
3,4,5-TCF	8,45	1,0662	-0,7440	-0,8552

Den do anel benzênico: densidade eletrônica sobre o anel benzênico; densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio.

A Tabela 32 mostra para o cálculo HF/CEP-31G dos clorofenóis na forma neutra, para qual a ordem de sequência dos PIs dos di- e triclорofenóis que seguem a tendência:

PI: 2,3,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,4,6-TCF > 2,3,6-TCF > 3,4,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,5-DCF > 3,5-DCF > 2,6-DCF > 2,4-DCF > 2,3-DCF > 3,4-DCF.

Esta sequência dos valores de PIs destas moléculas apresentam uma correlação linear com a distribuição eletrônica sobre os átomos de cloro, oxigênio e o anel benzênico. Como exemplo ilustrativo o 2,3,5-TCF, mesmo com maior densidade eletrônica sobre os cloros (-0,8709), apresenta a maior PI (8,61 eV) devido à maior deficiência eletrônica sobre o anel (1,1003) e menor densidade eletrônica sobre o oxigênio (-0,8116), em relação ao 3,4-DCF, molécula de menor PI desta categoria.

Comparando-se com a molécula 3,4-DCF de menor PI (8,20 eV) Tabela 32 notou-se que neste caso a carga localizada sobre o anel benzênico é menor (0,7546), mas é maior a densidade eletrônica sobre o oxigênio, em relação ao 2,3,5-TCF. Conclui-se que à medida que a molécula possui menor carga positiva sobre o anel benzênico, maior é a soma da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e também maior é a densidade eletrônica sobre o oxigênio; conseqüentemente esta molécula apresentará menor PI, sendo que o raciocínio oposto válido.

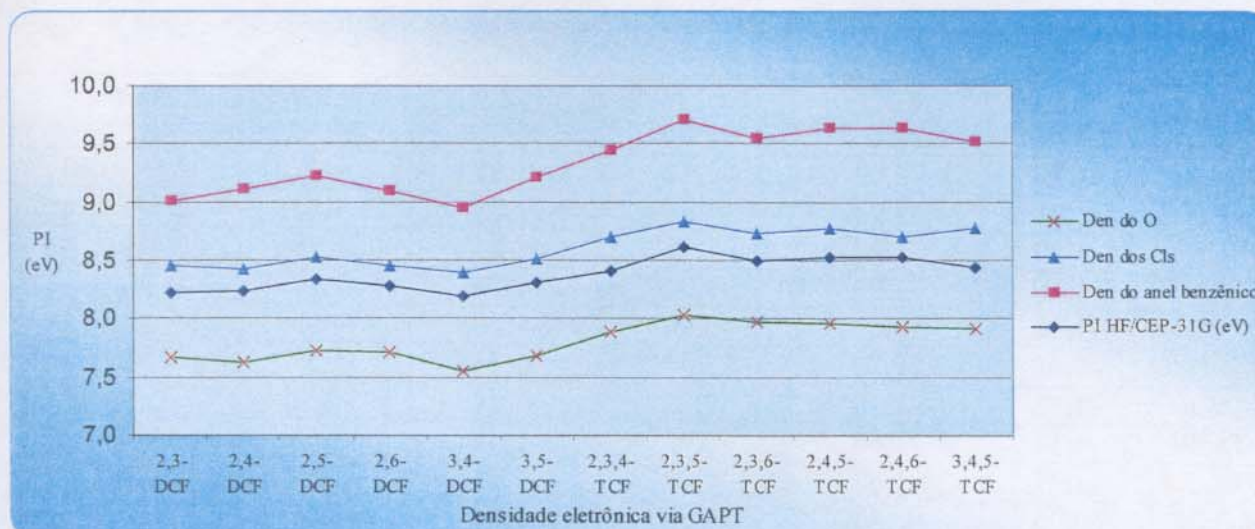


Figura 32: Correlação entre os PIs e a densidade eletrônica (GAPT) sobre os carbonos do anel benzênico, o oxigênio e os cloros.

4.1.4 CONCLUSÕES PARCIAIS.

Observou-se através da distribuição de carga de Mulliken e GAPT que o processo de ionização ocorre preferencialmente sobre o átomo de oxigênio dos sistemas neutros de clorofenóis, devido à maior densidade eletrônica localizada sobre ele. Esta densidade eletrônica correlaciona-se linearmente com o potencial de ionização para a categoria dos monoclорofenóis e não é predominante para as outras categorias. Por outro lado, os PIs das moléculas de mono- (com ligeira discrepância), di- e triclorofenóis apresentam uma correlação linear com a distribuição eletrônica sobre o anel de benzênio e os átomos de cloro e oxigênio, ou seja, a medida que uma molécula possui menor carga positiva sobre o anel benzênico, maior soma da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e oxigênio, esta molécula provavelmente apresenta menor PI.

4.1.5 AFINIDADE ELETRÔNICA (AE).

Foram realizados cálculos de AE, envolvendo as moléculas de clorofenóis empregando-se cálculos em nível HF, MP2 e B3LYP com conjuntos de bases CEP-31G e também com os conjuntos de bases obtidos através do MCG. Os resultados obtidos através destes métodos foram comparados com valores experimentais disponíveis na literatura para algumas moléculas de clorofenóis (Tabela 33) e no apêndice I (Tabelas 76-79).

Tabela 33: Afinidades eletrônicas (em eV) obtidas com as geometrias otimizadas em vários níveis de cálculos e comparadas com os dados experimentais.

Molécula	HF/ CEP-31G	MP2/ CEP-31G	B3LYP/ CEP-31G	HF/ MCG	MP2/ MCG	Exp ^a .
2-MCF	-1,86	-2,07	-1,41	-1,89	----	2,59±0,10
3-MCF	-1,81	-2,04	-1,37	-1,83	-1,82	2,57±0,16
4-MCF	-1,80	-1,97	-1,31	-1,87	-1,78	2,58±0,10
2,3-DCF	-1,40	-1,76	-1,04	-1,56	-1,71	*
2,4-DCF	-1,30	-1,60	-0,90	-4,66	-4,69	
2,5-DCF	-1,51	-1,70	-0,94	-1,45	-1,55	
2,6-DCF	-1,35	-1,70	-0,99	-1,49	-1,58	
3,4-DCF	-1,34	-1,66	-0,93	-1,47	-1,54	
3,5-DCF	-1,27	-1,67	-0,92	-1,43	-1,58	2,80±0,10
2,3,4-TCF	-0,95	-1,40	-0,63	-1,20	-1,45	*
2,3,5-TCF	-1,13	-1,42	-0,61	-1,27	-1,46	
2,3,6-TCF	-1,16	-1,42	-0,64	-1,38	-1,44	
2,4,5-TCF	-0,87	-1,33	-0,54	-1,09	-1,28	
2,4,6-TCF	-0,83	-1,27	-0,52	-1,07	----	
3,4,5-TCF	-0,89	-1,39	-0,69	-1,10	----	2,97±0,14
Erro médio	-4,23	-4,53	-3,84	-4,32	----	

^a[67]; * não constam dados experimentais.

Como esperado, os resultados calculados (ver Tabela 33) diferem significativamente dos experimentais apresentando valores com desvios de até 4,5 eV, como no caso dos cálculos MP2/CEP-31G. Os resultados obtidos usando o método B3LYP/CEP-31G, aproximam-se mais dos valores experimentais com erro médio de -3,84 eV. Já os erros médios obtidos pelos métodos HF e MP2, com o conjunto de bases CEP-31G, foram, respectivamente, -4,23 eV e -4,53 eV (Tabela 31). Apesar do método B3LYP, com conjunto de bases CEP-31G, ter alcançado o menor erro médio, ainda continua apresentando valores maiores que o aceitável ($\pm 0,2$ eV).

Como discutido no item 3.3 do capítulo 3, valores positivos de AEs indicam que a molécula têm capacidade para acumular elétrons adicionais em sua estrutura, enquanto que um valor negativo indica que a molécula é instável em relação ao ganho de um elétron. Na Tabela 33, a maior estabilidade das 15 moléculas de clorofenóis na afinidade eletrônica, calculada via B3LYP/CEP-31G (devido menor erro médio) está na seguinte ordem:

AE: 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF,

enquanto que na categoria diclorofenóis a ordem é:

AE: 2,4-DCF > 3,5-DCF > 3,4-DCF > 2,5-DCF > 2,6-DCF > 2,3-DCF,

e por fim, a categoria triclorofenóis:

AE: 2,4,6-TCF > 2,4,5-TCF > 2,3,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,3,6-TCF > 3,4,5-TCF.

Nota-se que, embora todos os valores sejam negativos, o aumento do número de átomos de cloro nos clorofenóis permite uma melhor acomodação da carga negativa do sistema, aumentando sua estabilidade. A sequência decrescente dos valores das AEs das três categorias reflete este aspecto, ou seja, os triclorofenóis > diclorofenóis > monoclorofenóis (Tabela 33).

A dificuldade em se medir a AE para espécies halogenadas não está restrita a este trabalho. Como citado no item 3.3 capítulo 3 Mclean *et. al* [51], estudando compostos orgânicos halogenados, observou erros consideráveis na obtenção de AE. Uma alternativa sugerida foi utilizar uma relação entre as AEs com a energia do primeiro orbital virtual LUMO, discutida originalmente por Heinrich *et. al* [54], que possibilita a obtenção de valores corrigidos bastante próximos da literatura. Como apresentado no item 3.3, em relação a energia do HOMO, a energia do LUMO pode dar indicação da facilidade com que a molécula pode aceitar elétrons quando sujeita ao ataque de reagentes nucleófilos. A energia do LUMO também está correlacionada à afinidade eletrônica, através do teorema de Koopmans que diz: $AE \cong -\epsilon_{LUMO}$, onde utilizou-se ϵ para representar a energia do orbital molecular.

Tabela 34: Afinidades eletrônicas (em eV) obtidas através da energia de LUMO com as geometrias otimizadas em vários níveis de cálculos e comparadas com os dados experimentais.

Molécula neutra	HF/ CEP-31G	MP2/ CEP-31G	B3LYP/ CEP-31G	HF/ MCG	B3LYP/ MCG	Exp ^a .
2-MCF	-2,80	-2,52	0,80	-1,23	0,79	2,59±0,102,58±0,078
3-MCF	-2,76	-2,48	0,83	-1,14	0,81	2,57±0,16
4-MCF	-2,70	-2,44	0,89	-1,03	0,84	2,58±0,10
2,3-DCF	-2,48	-2,18	1,10	-1,16	1,03	*
2,4-DCF	-2,32	-2,05	1,25	-1,28	1,15	
2,5-DCF	-2,37	-2,09	1,21	-1,22	1,12	
2,6-DCF	-2,42	-2,12	1,14	-1,13	1,07	
3,4-DCF	-2,37	-2,09	1,20	-1,02	1,11	
3,5-DCF	-2,37	-2,07	1,21	-0,97	1,12	2,80±0,10
2,3,4-TCF	-2,11	-1,80	1,64	-1,20	1,31	*
2,3,5-TCF	-2,10	-1,79	1,47	-1,27	1,33	
2,3,6-TCF	-2,12	-1,81	1,46	-1,17	1,30	
2,4,5-TCF	-2,00	-1,72	1,54	-1,26	1,40	
2,4,6-TCF	-1,98	-1,69	1,55	-1,27	1,41	
3,4,5-TCF	-2,05	-1,76	1,48	-0,88	1,35	2,97±0,14
Erro médio	-5,24	-4,29	-1,66	-3,75	-1,72	

^a[67]; *não constam dados experimentais.

Ao considerar-se a energia dos orbitais virtuais dos 15 clorofenóis (Tabela 34 e apêndice I Tabelas 80-84) verificou-se que os resultados das AEs estão mais próximos dos valores experimentais via método B3LYP/CEP-31G, enquanto que os outros métodos geraram resultados piores, ou seja, o erro médio entre a AE calculada através da energia de orbital virtual LUMO e os dados experimentais são de -5,24, -4,29, -1,66, -3,75 e -1,72 eV, para os métodos HF/CEP-31G, MP2/CEP-31G, B3LYP/CEP-31G, HF/MCG e B3LYP/MCG, respectivamente. Considerando que nem os cálculos diretos, nem as energias dos orbitais virtuais representam adequadamente a quantidade AE, e verificando-se que as AEs calculadas são sistematicamente negativas em relação aos dados experimentais, pode-se supor que os erros médios apresentados na Tabela 33 ou 34 podem ser utilizados como um fator de ajuste para todos os valores calculados. Assim, a Tabela 34 pode ser reavaliada produzido os dados da Tabela 35.

Tabela 35: Afinidades eletrônicas corrigidas (em eV) obtidas através da energia de LUMO com as geometrias otimizadas em vários níveis de cálculos e comparadas com os dados experimentais.

Molécula neutra	HF/ CEP-31G	MP2/ CEP-31G	B3LYP/ CEP-31G	HF/ MCG	B3LYP/ MCG	Exp ^a .
2-MCF	2,44	1,77	2,46	2,52	2,51	2,59±0,10
3-MCF	2,48	1,81	2,49	2,61	2,53	2,57±0,16
4-MCF	2,54	1,85	2,55	2,72	2,56	2,58±0,10
2,3-DCF	2,76	2,11	2,76	2,59	2,75	*
2,4-DCF	2,92	2,24	2,91	2,47	2,87	
2,5-DCF	2,87	2,20	2,87	2,53	2,84	
2,6-DCF	2,82	2,17	2,80	2,62	2,79	
3,4-DCF	2,87	2,20	2,86	2,73	2,83	
3,5-DCF	2,87	2,22	2,87	2,78	2,84	2,80±0,10
2,3,4-TCF	3,13	2,49	3,30	2,55	3,03	*
2,3,5-TCF	3,14	2,50	3,13	2,48	3,05	
2,3,6-TCF	3,12	2,48	3,12	2,58	3,02	
2,4,5-TCF	3,24	2,57	3,20	2,49	3,12	
2,4,6-TCF	3,26	2,60	3,21	2,48	3,13	
3,4,5-TCF	3,19	2,53	3,14	2,87	3,07	2,97±0,14
Erro médio	0,11	-0,67	0,10	-0,07	-0,06	

^a[67]; *não constam dados experimentais.

Na Tabela 35 observou-se que ao adicionar o erro médio como um fator de ajuste, para todos os valores calculadas das AEs dos clorofenóis, o desvio em relação aos dados experimentais passou a apresentar valores de 0,11 eV, -0,67 eV, 0,10 eV, -0,07 eV e 0,06 eV, para HF/CEP-31G, MP2/CEP-31G, B3LYP/CEP-31G, HF/MCG e B3LYP/MCG, respectivamente.

Sendo assim, todos os métodos retornaram um erro médio menor do que os obtidos anteriormente (Tabelas 33 e 34). Curiosamente pode-se observar que estes erros são menores do que 0,2 eV, que é o erro aceitável, com exceção do método de MP2/CEP-31G com um erro de -0,67 eV. Porém, as afinidades eletrônicas obtidas após a correção serão utilizados para avaliar e interpretar a ordem da sequência entre estes valores de AE.

Uma alternativa que permite definir alguma correlação entre as AEs e densidades eletrônicas é considerar as densidades eletrônicas sobre o átomo de oxigênio, de cloros e sobre o anel benzênico sem inclusão dos seus átomos de hidrogênio, ou seja, seguindo a mesma linha de análise aplicada no caso dos PIs, sendo que a diferença entre estas duas propriedades para uma molécula neutra é de receber ou perder um elétron .

Para obter-se uma análise apropriada, os clorofenóis foram divididos em duas categorias: monoclórofenóis e (di- e triclorofenóis).

MONOCLOROFENÓIS:

Pela Tabela 28, onde são apresentadas as densidades eletrônicas calculadas para o método de Mulliken em nível B3LYP/CEP-31G , e para as cargas GAPT em nível HF/CEP-31G para a série de monoclórofenóis na forma neutra, pode-se observar uma associação da afinidade eletrônica e da densidade de carga localizada sobre o átomo de oxigênio, segundo a série:

AE: 3-MCF < 2-MCF < 4-MCF

DEO (Mulliken): 2-MCF < 3-MCF < 4-MCF

DEO (GAPT): 2-MCF < 3-MCF < 4-MCF

Há indícios de que a maior densidade eletrônica localizada sobre o átomo de oxigênio resulta em um valor maior de afinidade eletrônica. Esse raciocínio pode ser feito de outra maneira, onde o deslocamento da densidade eletrônica do anel benzênico para o átomo de oxigênio aumenta a deficiência eletrônica sobre o próprio anel, que se converte numa região cuja afinidade eletrônica é maior. Porém, esta relação é válida somente para a série de monoclórofenóis.

DI- E TRICLOROFENÓIS:

Tabela 36: Distribuição de carga de Mulliken, obtida através do método B3LYP/CEP-31G sobre o anel benzênico e seus substituintes cloro e oxigênio para as categorias de di- e triclorofenóis.

Molécula	AE (em eV)	Den do anel benzênico	Den dos Cls	Den do O
2,3-DCF	2,76	-1,1473	0,1525	-0,2663
2,4-DCF	2,91	-1,1142	0,0443	-0,2633
2,5-DCF	2,87	-1,1132	0,0373	-0,2617
2,6-DCF	2,80	-1,1387	0,0816	-0,2291
3,4-DCF	2,86	-1,1362	0,1461	-0,2940
3,5-DCF	2,87	-1,1268	0,0546	-0,2886
2,3,4-TCF	3,30	-1,0538	0,3197	-0,2574
2,3,5-TCF	3,13	-1,0344	0,2318	-0,2561
2,3,6-TCF	3,12	-1,0465	0,2611	-0,2243
2,4,5-TCF	3,20	-1,0220	0,2222	-0,2550
2,4,6-TCF	3,21	-1,0266	0,1762	-0,2236
3,4,5-TCF	3,14	-1,0548	0,3201	-0,2834

Den do anel benzênico: densidade eletrônica sobre o anel benzênico; densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio.

Na Tabela 36 e a Figura 33 apresentam os comportamentos dos clorofenóis na forma neutra via distribuição eletrônica de Mulliken obtida no cálculo B3LYP/CEP-31G, e as suas respectivas AEs dispostas em ordem decrescente:

AE: 2,3,4-TCF > 2,4,6-TCF > 2,4,5-TCF > 3,4,5-TCF > 2,3,5-TCF > 2,3,6-TCF > 2,4-DCF > 3,4-DCF > 2,6-DCF > 2,5-DCF ≥ 3,5-DCF > 2,3-DCF.

Notou-se que a molécula 2,3,4-TCF possui maior afinidade eletrônica (3,30 eV), enquanto que os 2,3,6-TCF e 2,4-DCF apresentam uma afinidade eletrônica intermediária, com (3,12 eV) e (2,91 eV) respectivamente. Por fim, 2,3-DCF possui a menor AE destes compostos (2,76 eV).

A molécula 2,3,4-TCF apresenta a maior AE devido à menor densidade eletrônica sobre o seu anel benzênico (-1,0538), maior carga somada sobre os átomos de cloro (0,3197) e menor densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio (-0,2574) se comparando com a molécula 2,3-DCF, de menor AE. Fisicamente, à medida que a uma molécula possui deficiência eletrônica sobre o seu anel benzênico (responsável pela estabilidade de sistema via a ressonância), o ganho de um elétron tornaria mais fácil, e isto pode ser notado também com o átomo de oxigênio e o cloro.

Interessante salientar que estes fatores atuam numa molécula de modo coletivo para que a molécula adquira uma certa estabilidade após a receber um elétron. Assim, pode-se entender por que

razão a molécula 2,4-DCF possuir o menor AE (2,91 eV) em relação a molécula 2,3,6-TCF (3,12 eV). A molécula 2,4-DCF possui a menor AE do que 2,3,6-TCF devido à mesma densidade eletrônica, que é maior sobre o anel (-1,1142), e cuja menor soma de carga sobre os átomos de cloros (0,0443) e maior densidade eletrônica sobre o oxigênio (-0,2633) (Tabela 35) leva a molécula 2,4-DCF a possuir a menor AE em relação ao 2,3,6-TCF.

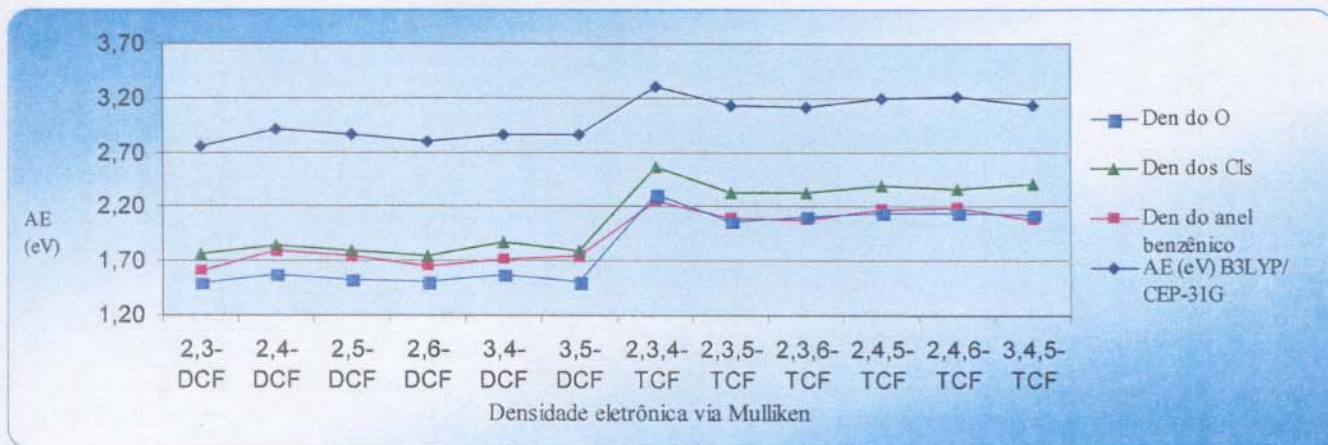


Figura 33: Correlação entre as AEs e a densidade eletrônica (Mulliken) sobre os carbonos do anel benzênico, o oxigênio e os cloros.

Observou-se (Tabela 36 e Figura 33) uma boa relação linear entre as AEs e a distribuição eletrônica sobre o oxigênio e cloros e o anel benzênico.

As cargas GAPT (Tabela 37 e Figura 34) apresentam uma tendência aparentemente muito semelhante das cargas de Mulliken, e portanto a AE está diretamente associado com estes três fatores discutidos acima.

Curiosamente, ao contrário do observado para os PIs (Figura 31) a sequência das AEs cresce quando a soma das densidade eletrônica sobre o anel benzênico e dos átomos mais eletronegativos oxigênio e cloro ficam menos negativas.

Tabela 37: Distribuição de carga de GAPT, obtida através do método HF/ CEP-31G sobre o anel benzenico e seus substituentes cloro e oxigênio para as categorias de di- e triclorofenóis.

Molécula	AE (GAPT) HF/CEP-31G	Den do anel benzênico	Den dos Cls	Den do O
2,3-DCF	2,76	0,7911	-0,5499	-0,7941
2,4-DCF	2,92	0,8795	-0,6861	-0,8055
2,5-DCF	2,87	0,8866	-0,6991	-0,7976
2,6-DCF	2,82	0,8140	-0,6333	-0,7440
3,4-DCF	2,87	0,7546	-0,5543	-0,8401
3,5-DCF	2,87	0,9009	-0,7000	-0,8334
2,3,4-TCF	3,13	1,0298	-0,7383	-0,8184
2,3,5-TCF	3,14	1,1003	-0,8709	-0,8116
2,3,6-TCF	3,12	1,0505	-0,8206	-0,7593
2,4,5-TCF	3,24	1,1159	-0,8634	-0,8214
2,4,6-TCF	3,26	1,1135	-0,9364	-0,7709
3,4,5-TCF	3,19	1,0662	-0,7440	-0,8552

Den do anel benzênico: densidade eletrônica sobre o anel benzênico; densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e densidade eletrônica sobre o átomo de oxigênio.

A Tabela 37 mostra para o cálculo HF/CEP-31G que a ordem de sequência do PIs dos di- e triclorofenóis que seguem a seguinte tendência:

AE: 2,4,6-TCF > 2,4,5-TCF > 3,4,5-TCF > 2,3,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,3,6-TCF > 2,4-DCF > 2,5-DCF > 3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,3-DCF > 2,6-DCF.

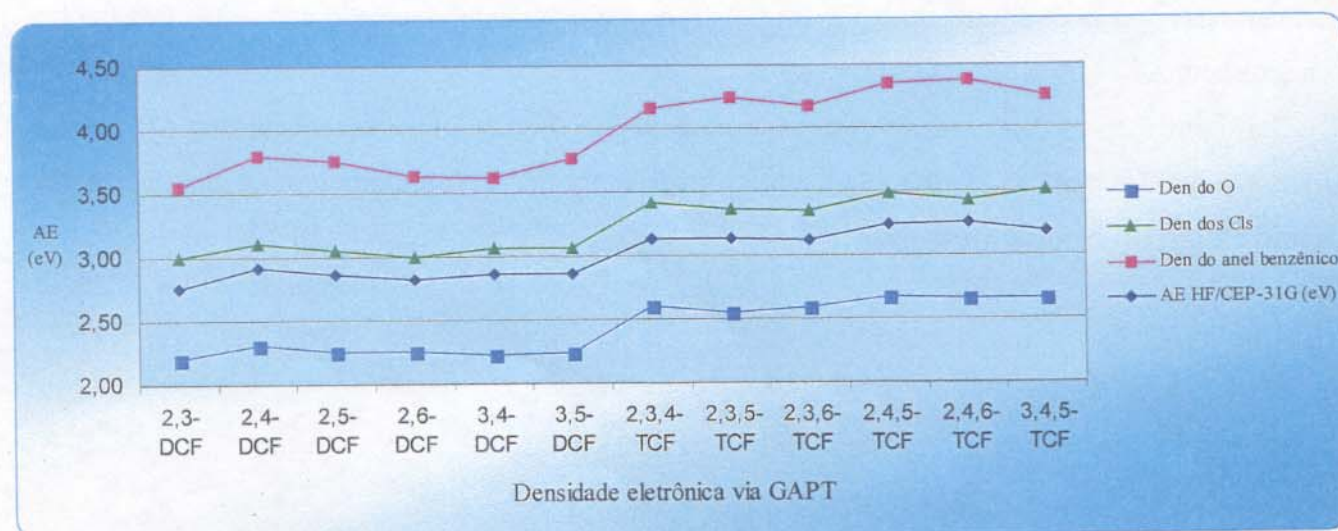


Figura 34: Correlação entre as AEs e a densidade eletrônica (GAPT) sobre os carbonos do anel benzênico, o oxigênio e os cloros.

Esta sequência dos valores de AEs (Tabela 37) destas moléculas apresenta uma correlação linear com a distribuição eletrônica sobre os átomos de cloro, oxigênio e o anel benzênico, como exemplo o 2,4,6-TCF, mesmo com maior densidade eletrônica sobre os cloros (-0,9364), e apresenta a maior AE (3,26 eV) devido à maior deficiência eletrônica sobre o anel (1,1135).

Comparando-se com a molécula 2,4-DCF, de menor AE (2,92 eV), notou-se na Tabela 37 que neste caso a carga localizada sobre o anel benzênico é menor (0,8795) e densidade eletrônica sobre o oxigênio é maior (-0,8055) do que no caso do 2,3,6-TCF. Conclui-se que a medida que a molécula possui maior carga positiva sobre o anel benzênico, e menor é a soma da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro, concomitantemente com a menor densidade eletrônica sobre o oxigênio, esta molécula apresentará uma maior AE.

4.1.6. CONCLUSÃO PARCIAL.

As AEs não se apresentam como propriedades fáceis de serem calculadas para os clorofenóis, como esperado. Entretanto, a tendência das AEs está de acordo com a maior facilidade de acumular elétrons no anel aromático e tendem a aumentar a medida que a molécula possui maior carga positiva sobre o anel benzênico, menor soma da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e também menor densidade eletrônica sobre o oxigênio.

4.1.7. ENTALPIA DE FORMAÇÃO.

Os resultados calculados da entalpia de formação das moléculas de clorofenóis seguem o procedimento descrito por Politzer *et al* [63], (item 3.6 capítulo 3). As entalpias de formação obtidas através de cálculos *ab initio* empregando o funcional BP86 com funções de bases 6-31G** foram corrigidas através da inclusão dos termos aditivos para vários estados de coordenação dos átomos de carbono e oxigênio (ver Tabela 15) com objetivo de minimizar os desvios em relação aos dados experimentais. Para o cloro determinou-se um fator igual a 2,57 kcal.mol⁻¹ por átomo.

Tabela 38: Componentes de energia e entalpias absolutas das moléculas de clorofenóis e outros compostos para calcular a entalpia de formação molecular em nível BP86/6-31G** a 298,15 e 1 atm de pressão.

Molécula	E. eletrônica <i>u.a.</i>	E. de vibração kcal.mol ⁻¹	E. de rotação kcal.mol ⁻¹	Entalpia kcal.mol ⁻¹
Cl ₂	-920,4099	0,862	0,592	-577563,496
C	-37,8334	0,000	0,000	-23739,338
H ₂	-1,1765	6,225	0,592	-729,9476
O ₂	-150,3303	2,235	0,592	-94329,484
2-MCF	-767,1026	60,502	0,889	-481301,631
3-MCF	-767,1004	60,554	0,889	-481300,302
4-MCF	767,0996	60,494	0,889	-481299,808
2,3-DCF	-1226,7254	55,485	0,889	-769724,603
2,4-DCF	-1226,7279	55,44	0,889	-769726,217
2,5-DCF	-1226,7287	55,415	0,889	-769726,744
2,6-DCF	-1226,7259	55,504	0,889	-769724,898
3,4-DCF	-1226,7223	55,421	0,889	-769722,722
3,5-DCF	-1226,7261	55,348	0,889	-769725,179
2,3,4-TCF	-1686,3463	50,366	0,889	-1058146,433
2,3,5-TCF	-1686,3502	50,321	0,889	-1058148,925
2,3,6-TCF	-1686,3478	50,4	0,889	-1058147,340
2,4,5-TCF	-1686,3495	50,318	0,889	-1058148,489
2,4,6-TCF	-1686,3499	50,371	0,889	-1058148,687
3,4,5-TCF	-1686,3434	50,285	0,889	-1058144,694

Energia de translação = 0,889 kcal.mol⁻¹; PV = 0,59 kcal.mol⁻¹.

A determinação da entalpia de formação das 15 moléculas de clorofenóis foi realizada na fase gasosa a 298,15 K levando-se em consideração que o carbono deve estar em seu estado alotrópico mais estável (carbono grafite). Desta forma, adiciona-se o valor de 171,29 kcal.mol⁻¹, referente a atomização de 1 mol de carbono na forma de grafite no cálculo da entalpia de formação de cada composto, multiplicado pelo coeficiente estequiométrico apropriado. As entalpias de formação apresentadas na Tabela 39 foram obtidas empregando-se os mesmos métodos utilizados no capítulo 3, item 3.6.

Tabela 39: Entalpias de formação (em kcal.mol⁻¹) obtidas considerando as geometrias otimizadas em níveis BP86/6-31G** com e sem correção de Politzer.

Molécula	ΔH_f° não corrigido	ΔH_f° corrigido	Erro ^a	ΔH_f° Exp. Na fase gasosa ^b	AM1	Erro ^a
2-MCF	-66,50	-32,77		*	-28,79	
3-MCF	-65,18	-31,45			-29,33	
4-MCF	-64,68	-30,95			-29,43	
2,3-DCF	-72,70	-36,40	-0,17	-36,23 ±0,60	-34,10	2,13
2,4-DCF	-74,32	-38,02	-0,66	-37,36 ±0,45	-35,27	2,09
2,5-DCF	-74,84	-38,54	-0,68	-37,86 ±0,57	-35,22	2,64
2,6-DCF	-73,00	-36,70	-1,73	-34,97 ±0,36	-32,51	2,46
3,4-DCF	-70,82	-34,52	1,40	-35,92 ±0,60	-34,78	1,14
3,5-DCF	-73,28	-36,98	-1,56	-35,42 ±0,36	-35,51	-0,09
2,3,4-TCF	-77,76	-38,89		*	-39,03	
2,3,5-TCF	-80,25	-41,38			-40,00	
2,3,6-TCF	-78,67	-39,80			-37,54	
2,4,5-TCF	-79,81	-40,94			-40,16	
2,4,6-TCF	-80,01	-41,14			-38,45	
3,4,5-TCF	-76,02	-37,15			-39,41	

^a: diferença entre valor calculado e experimental; ^b[67] e * não constam dados experimentais.

Observou-se que o erro utilizando o funcional BP86 apresenta um desvio em relação aos dados experimentais da ordem de no máximo ±1,12 kcal.mol⁻¹, sendo na maioria dos casos menor do que os resultados obtidos com o método AM1 que apresentam erros de até ±1,76 kcal.mol⁻¹.

Como dito anteriormente, a entalpia de formação é definida por: $\Delta H_f^\circ = \Delta H^\circ_{\text{produtos}} - \Delta H^\circ_{\text{reagentes}}$, ou seja, ΔH_f° representa a diferença entre as entalpias do produto e reagentes. Valores negativos da entalpia de formação indicam que a reação de formação do composto é exotérmica. A maior estabilidade das moléculas de clorofenóis (Tabela 39) está na ordem TCF > DCF > MCF. Nenhum quadro físico simplificado pode ser obtido para interpretação da tendência das entalpias de formação. O delicado equilíbrio entre as forças necessárias para estabelecer as diferentes ligações químicas sugere que esta não é uma propriedade que pode ser correlacionada diretamente com propriedades específicas. Provavelmente, esquemas de partição da densidade eletrônica mais elaborados como análise de orbitais naturais permitam um detalhamento capaz de identificar a natureza da tendência das entalpias de formação.

4.1.8. EFEITO DO SOLVENTE.

MODELO DO ONSAGER: Para calcular o efeito do solvente sobre as moléculas de clorofenóis optamos por um modelo misto do campo de reação auto-consistente de Onsager, item 2.4.2 capítulo 2 [40].

Observa-se via Tabela 40 que o efeito do solvente obtido via este modelo, empregando B3LYP/6-31G**, varia significativamente entre as categorias dos monoclorofenóis, diclorofenóis e triclorofenóis.

Tabela 40: Efeito do solvente (em kcal.mol⁻¹) obtido considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31G**.

Moléculas	Momento Dipolar em debye	Volume Calculado (Å)	Molécula na fase gasosa (u.a.)	Molécula com água como solvente (u.a.)	Efeito da água como solvente. em kcal.mol ⁻¹
2-MCF	1,13	4,22	-767,07294	-767,07320	-0,16
3-MCF	0,91	3,97	-767,07475	-767,07487	-0,08
4-MCF	2,49	4,14	-767,07233	-767,07366	-0,83
2,3-DCF	1,33	4,44	-1226,66389	-1226,66415	-0,16
2,4-DCF	1,08	4,31	-1226,66699	-1226,66718	-0,12
2,5-DCF	1,45	4,29	-1226,66774	-1226,66805	-0,20
2,6-DCF	2,05	4,26	-1226,66469	-1226,66542	-0,46
3,4-DCF	2,62	4,18	-1226,66143	-1226,66283	-0,88
3,5-DCF	2,39	4,35	-1226,66556	-1226,66646	-0,56
2,3,4-TCF	1,88	4,22	-1686,25115	-1686,25176	-0,38
2,3,5-TCF	1,03	4,17	-1686,25555	-1686,25565	-0,06
2,3,6-TCF	0,62	4,56	-1686,25290	-1686,25288	0,01
2,4,5-TCF	2,04	4,37	-1686,25497	-1686,25567	-0,44
2,4,6-TCF	1,41	4,27	-1686,25549	-1686,25584	-0,22
3,4,5-TCF	3,35	4,38	-1686,24885	-1686,25078	-1,21

Constante dielétrica da água é 80,10.

Para as moléculas neutras, 2-MCF, 3-MCF e 4-MCF apresentaram valores de solvatação de -0,16, -0,08 e -0,83 kcal.mol⁻¹, respectivamente, enquanto que diclorofenóis apresentam somente uma pequena influência frente ao processo de solvatação, com valores de -0,16, -0,12, -0,20, -0,46, -0,88 e -0,56 kcal.mol⁻¹ para as 2,3-DCF, 2,4-DCF, 2,5-DCF, 2,6-DCF, 3,4-DCF e 3,5-DCF, respectivamente. Por fim, na categoria dos triclorofenóis 2,3,4-TCF, 2,3,5-TCF, 2,3,6-TCF, 2,4,5-TCF, 2,4,6-TCF e 3,4,5-TCF apresentaram os valores de solvatação em água de -0,38, -0,06, -0,01, -0,44, -0,22 e -1,21 kcal.mol⁻¹, respectivamente.

O efeito do solvente varia significativamente de uma molécula para outra, dependendo do momento dipolar. Nota-se que, no caso de uma molécula neutra como o 4-MCF, tem-se o valor de $-0,83 \text{ kcal.mol}^{-1}$ característico da energia de solvatação desta espécie em água. Esta energia é muito próxima à apresentada pela molécula 3,4-DCF ($-0,88 \text{ kcal.mol}^{-1}$), sendo que estas duas moléculas diferem apenas por um átomo de cloro e consequentemente pelo momento dipolar (ver Tabela 40). Por outro lado, a molécula 3,4,5-TCF apresentou a maior energia de solvatação ($-1,21 \text{ kcal.mol}^{-1}$), devido ao maior momento dipolar (3,35 debye). A molécula 2,3,6-TCF apresenta o menor momento dipolar (0,62 debye) e consequentemente o menor efeito de solvatação ($0,01 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Observa-se, portanto, que a ordem da energia de solvatação é:

2-MCF > 4-MCF > 3-MCF;

3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,6-DCF > 2,5-DCF > 2,3-DCF > 2,4-DCF;

enquanto que os triclorofenóis apresentam a seguinte ordem:

3,4,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,4,6-TCF > 2,3,5-TCF > 2,3,6-TCF, onde podemos relacionar a progressão em função do aumento do momento dipolar das moléculas.

Como artifício para considerar a influência de ligações de hidrogênio sobre as energias de solvatação, optou-se por trabalhar com complexos, coordenando pelo menos uma molécula de água ao soluto e posteriormente encapsulando todo o complexo em uma cavidade utilizado-se o modelo Onsager. Tentou-se ampliar o número de moléculas de água coordenadas ao soluto de modo a gerar complexos mais próximos da realidade. Entretanto, ao utilizar-se, por exemplo, duas moléculas de água, verificou-se que o cálculo do complexo não convergia. Desta forma, foi possível manter somente uma molécula de água como solvente interagindo através de ligação de hidrogênio.

Ao levar-se em consideração a formação da ligação de hidrogênio, observa-se que a ordem de solvatação muda significativamente, como também a energia de solvatação destes compostos de clorofenóis (Tabela 41).

Tabela 41: Efeito do solvente (em kcal.mol⁻¹) obtido considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31G**, na presença de uma molécula de água com cada molécula de clorofenol, incluindo o campo de reação.

Complexos de clorofenóis+ água	Momento Dipolar em debye	Volume Calculado em (Å)	E. complexo na fase gasosa, em (u.a.) ^a	E. do complexo com o campo reação aplicado (u.a.) ^b	Efeito do solvente. sobre o complexo em kcal.mol ⁻¹
2-MCF.H ₂ O	1,79	4,46	-843,5073	-843,5077	-0,27
3-MCF.H ₂ O	4,60	4,11	-843,5095	-843,5138	-2,70
4-MCF.H ₂ O	6,15	4,22	-843,5086	-843,5160	-4,61
2,3-DCF.H ₂ O	1,51	4,40	-1303,0967	-1303,0971	-0,23
2,4-DCF.H ₂ O	3,04	4,43	-1303,1002	-1303,1018	-0,98
2,5-DCF.H ₂ O	3,86	4,56	-1303,1010	-1303,1033	-1,44
2,6-DCF.H ₂ O	3,45	4,74	-1303,0978	-1303,0993	-0,92
3,4-DCF.H ₂ O	6,29	4,24	-1303,0989	-1303,1065	-4,79
3,5-DCF.H ₂ O	6,21	4,39	-1303,1033	-1303,1097	-4,01
2,3,4-TCF.H ₂ O	3,24	4,29	-1762,6844	-1762,6863	-1,18
2,3,5-TCF.H ₂ O	3,51	4,28	-1762,6891	-1762,6915	-1,49
2,3,6-TCF.H ₂ O	2,82	4,72	-1762,6864	-1762,6872	-0,52
2,4,5-TCF.H ₂ O	4,61	4,53	-1762,6888	-1762,6921	-2,08
2,4,6-TCF.H ₂ O	3,88	4,32	-1762,6894	-1762,6921	-1,68
3,4,5-TCF.H ₂ O	7,30	4,44	-1762,6872	-1762,6961	-5,59

Constante dielétrica da água é 80,10, a: a energia do complexo na fase gasosa, ou seja, sem aplicar o campo de reação, b: a energia do complexo aplicando o campo de reação.

Na Tabela 40 a diferença entre as energias de solvatação das moléculas de clorofenóis calculadas pela DFT (B3LYP), são pequenas quando comparadas com as diferenças observadas na (Tabela 41), demonstrando a importância das interações localizadas entre soluto e solvente. Observou-se também que algumas moléculas foram solvatadas em água, demonstrando maior estabilidade na presença de uma molécula de água ligada ao soluto (clorofenóis), como por exemplo, as moléculas 3,4,5-TCF, 3,4-DCF, 4-MCF e 3,5-DCF, enquanto que 2,3-DCF, 2-MCF, 2,3,6-TCF, 2,4-DCF e 2,6-DCF apresentam maior instabilidade. Observa-se, portanto, que a ordem da energia de solvatação é:

4-MCF > 3-MCF > 2-MCF,

3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,5-DCF > 2,4-DCF > 2,6-DCF > 2,3-DCF,

enquanto que os triclorofenóis apresentam a seguinte ordem:

3,4,5-TCF > 2,4,5-TCF > 2,4,6-TCF > 2,3,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,3,6-TCF,

corresponde a ordem crescente do momento de dipolo de cada categoria. Porém, observou-se uma pequena discrepância em relação a ordem da energia de solvatação entre as moléculas de 2,4-DCF e 2,6-DCF.

MODELO COSMO: Como visto anteriormente (item 2.4.3 capítulo 2), o modelo COSMO [43] difere do método Onsager, ao levar em consideração no seu cálculo um fator de correção das cargas dispersas. Portanto, na aproximação COSMO, é proposta a correção do erro do potencial local de mapeamento de carga e do potencial Φ , que é baseada na adição de uma nova cavidade externa.

Observa-se através da Tabela 42 que o efeito do solvente obtido via o método COSMO, empregando B3LYP/CEP-31G, varia significativamente da categoria monoclórofenóis para triclorófenóis, passando por diclorófenóis.

Tabela 42: Efeito do solvente calculado via método COSMO (em kcal.mol⁻¹) considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G.

Molécula	Sem solvente	com solvente	Efeito de solvente
2-MCF	-67,6936	-67,7046	-6,90
3-MCF	-67,6927	-67,7108	-11,37
4-MCF	-67,6920	-67,7120	-12,51
2,3-DCF	-81,9936	-82,0037	-6,34
2,4-DCF	-81,9977	-82,0072	-5,95
2,5-DCF	-81,9982	-82,0079	-6,10
2,6-DCF	-81,9940	-82,0056	-7,28
3,4-DCF	-81,9920	-82,0086	-10,42
3,5-DCF	-81,9970	-82,0137	-10,50
2,3,4-TCF	-96,2917	-96,3002	-5,30
2,3,5-TCF	-96,2966	-96,3047	-5,08
2,3,6-TCF	-96,2927	-96,3025	-6,10
2,4,5-TCF	-96,2960	-96,3050	-5,64
2,4,6-TCF	-96,2964	-96,3060	-6,03
3,4,5-TCF	-96,2902	-96,3044	-8,92

As moléculas neutras, 2-MCF, 3-MCF e 4-MCF apresentaram os valores de solvatação de -6,90, -11,37 e -12,51 kcal.mol⁻¹ enquanto que diclorófenóis apresentam uma pequena influência frente ao processo de solvatação, ou seja, -6,34, -5,95, -6,10, -7,28, -10,42 e -10,50 kcal.mol⁻¹ para as 2,3-DCF, 2,4-DCF, 2,5-DCF, 2,6-DCF, 3,4-DCF e 3,5-DCF, respectivamente. Por fim, a categoria de triclorófenóis 2,3,4-TCF, 2,3,5-TCF, 2,3,6-TCF, 2,4,5-TCF, 2,4,6-TCF e 3,4,5-TCF apresentaram os valores de solvatação em água: -5,30, -5,08, -6,10, -5,64, -6,03 e -8,92 kcal.mol⁻¹, respectivamente. Notou-se que a solvatação sobre a categoria de monoclórofenóis é maior do que na categoria diclorófenóis que por sua vez é maior do que a maioria dos triclorófenóis. Estas três categorias diferem apenas na substituição de hidrogênio por átomos de cloro e, conseqüentemente, pelo fator de lipofilicidade (Tabela 42). Em alguns casos, houve discrepância entre o fator de lipofilicidade e o

número de átomos de cloro nas moléculas de triclorofenóis, por exemplo, a molécula 2,3,6-TCF, 2,4,6-TCF e 3,4,5-TCF apresentaram os valores de solvatação de -6,10, -6,03 e -8,92 kcal.mol⁻¹, respectivamente.

4.1.9 PREVISÃO DA SOLUBILIDADE DOS CLOROFENÓIS VIA EQUAÇÃO GERAL DE SOLUBILIDADE (EGS).

A solubilidade aquosa dos clorofenóis é um fator muito importante para avaliar sua atividade biológica. Por isto, vários métodos tem sido relatados para estimar a solubilidade aquosa destes compostos. A Equação Geral de Solubilidade (EGS) [44] item 2.4.4 capítulo 2 é um destes métodos que tem sido amplamente usada no campo farmacêutico. Utilizando esta equação, os resultados calculados para as séries de clorofenóis são mostrados na Tabela 43.

Tabela 43: Estimativa da solubilidade dos clorofenóis através da Equação Geral da Solubilidade (EGS).

Moléculas	Constante	log K _{ow} ^a	Fator	MP ^b	Fator	log S _w
2-MCF	0,5	2,17	0,01	25	25	-1,67
3-MCF		2,48		35		-2,1
4-MCF		2,41		45		-2,05
2,3-DCF		3,15		60		-3,04
02,4-DCF		3,21		43		-2,76
2,5-DCF		3,24		58		-3,07
2,6-DCF		2,84		68		-2,79
3,4-DCF		3,44		68		-3,3
3,5-DCF		3,56		69		-3,46
2,3,4-TCF		3,80		81		-4,13
2,3,5-TCF		4,21		59		-4,05
2,3,6-TCF		3,88		57		-3,7
2,4,5-TCF		4,10		69		-3,66
2,4,6-TCF		3,75		66		-3,6
3,4,5-TCF		4,39		101		-4,65

^a: [69]; ^b: [66]

4.2. AVALIAÇÃO DO EFEITO DE SOLVENTE SOBRE AS MOLÉCULAS DE CLOROFENÓIS.

Na falta de dados experimentais, foram utilizados vários métodos para avaliar o comportamento dos clorofenóis em solução. A Figura 35 mostra a comparação entre 5 métodos: COSMO (EScosmo (em kcal/mol⁻¹)), ONSAGER (ESonsager(em kcal/mol⁻¹)), coeficiente de partição (log K_{ow}), GSE (log S_w), e Onsager com uma molécula de água (ESonsager + H₂O em (kcal/mol⁻¹)).

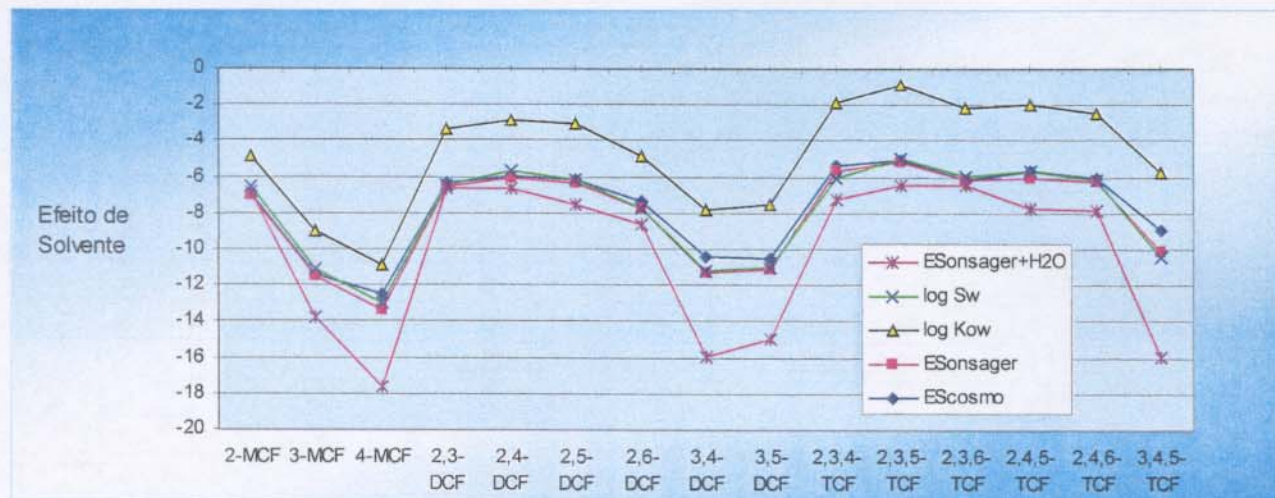


Figura 35 : Comparação entre diferentes métodos de inclusão de efeito de solvente sobre as moléculas de clorofenóis.

Concluiu-se que, mesmo utilizando-se abordagens diferentes, a tendência das curvas é bastante similar, sendo que os valores obtidos pelos métodos GSE (log S_w), COSMO e Onsager apresentam um desvio muito pequeno em comparação com as abordagens Onsager com uma molécula de água e log K_{ow}. Os resultados de solvatação via COSMO serão comparados com os valores de toxicidade destas moléculas no próximo capítulo devido às previsões feitas com relação ao aumento do número de átomos de cloro substituintes, avaliando as propriedades de maneira adequada entre as categorias monoclorofenóis, diclorofenóis e triclorofenóis, ao contrário do método Onsager, onde a distinção não é bem visível.

4.2.1. EFEITO DE SOLVENTE VIA MÉTODOS DE ONSAGER E COSMO SOBRE A AFINIDADE PROTÔNICA E POTENCIAL DE IONIZAÇÃO.

Determinou-se as APs e os PIs dos clorofenóis através do mesmo processo de cálculo citado no capítulo 3, incluindo o efeito de solvente através do método ONSAGER e COSMO e os resultados encontram-se ilustrados na Tabela 44 e no apêndice I (Tabelas 67, 68, 74 e 75) para o método B3LYP/CEP-31G.

Tabela 44: O efeito de solvente sobre a afinidade protônica e o potencial de ionização via método de ONSAGER e COSMO considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31G** e cálculo de frequência em nível de HF/CEP-31G para o cálculo da AP.

Molécula	ONSAGER	AP. exp. ^a Fase gasosa	COSMO	ONSAGER	PI. exp. ^a Fase gasosa	COSMO
	AP kcal.mol ⁻¹		AP kcal.mol ⁻¹			PI eV
2-MCF	352,3	337,1±2,0	280,8	8,35	9,28	6,11
3-MCF	350,1	337,0±2,0	283,8	8,36	8,68±0,001	6,12
4-MCF	351,4	336,2±2,0	293,5	8,15	8,69	5,97
2,3-DCF	345,3	*	279,2	8,45	*	6,33
2,4-DCF	344,8		278,2	8,56		6,21
2,5-DCF	343,4		277,9	8,50		6,33
2,6-DCF	342,9		277,5	8,46		6,37
3,4-DCF	344,0		282,5	8,27		6,20
3,5-DCF	341,6		281,4	8,59		6,36
2,3,4-TCF	339,8		277,8	8,38		6,40
2,3,5-TCF	337,4		276,9	8,67		6,55
2,3,6-TCF	336,6		275,5	8,53		6,50
2,4,5-TCF	338,0		278,1	8,43		6,43
2,4,6-TCF	336,2		276,1	8,49		6,43
3,4,5-TCF	337,5		280,4	8,42		6,41

AP.exp.^a: afinidade protônica obtida experimentalmente na fase gasosa, ^a[67]; PI. exp.^b: Potencial de ionização obtido experimentalmente na fase gasosa, ^a[67]; * não constam dados experimentais.

Neste caso, a inclusão do efeito de solvente foi realizada em caráter especulativo, uma vez que os modelos de solvente utilizados estão baseados na expansão multipolar e conseqüentemente a definição do momento de dipolo nos íons deve ser realizada com cautela e em relação ao centro de carga. Não efetuamos as correções necessárias, mas apenas calculamos os valores esperados de propriedades dos sistemas iônicos solvatados para estimar aproximadamente a ordem de grandeza dos efeitos dos solventes.

A Tabela 44 mostra que as moléculas solvatadas apresentam menor potencial de ionização em relação as moléculas no vácuo e obedecem a seguinte tendência:

PI (ONSAGER): 3-MCF > 2-MCF > 4-MCF.

PI (COSMO): 3-MCF > 2-MCF > 4-MCF.

Os diclorofenóis:

PI (ONSAGER): 3,5-DCF < 2,4-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF < 2,3-DCF < 3,4-DCF.

PI (COSMO): 2,6-DCF < 3,5-DCF < 2,5-DCF ≤ 2,3-DCF < 2,4-DCF < 3,4-DCF.

Enquanto que os triclorofenóis apresentam a seguinte ordem:

PI (ONSAGER): 2,3,5-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,6-TCF < 2,4,5-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,4-TCF.

PI (COSMO): 2,3,5-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,5-TCF ≤ 2,4,6-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,4-TCF.

Os valores de PI das moléculas de clorofenóis calculados na fase condensada são sempre menores do que os PI calculados na fase gasosa e não seguem exatamente a mesma seqüência, devido a presença do solvente que geralmente estabiliza a molécula na forma catiônica após a saída de elétron. Valores de PI obtidos via modelos ONSAGER e COSMO apresentam uma boa correlação em relação a seqüência nas categorias mono- e triclorofenóis, enquanto que na categoria diclorofenóis mostram uma certa discrepância.

Os valores de AP dos clorofenóis encontrados na Tabela 44, apresentam menor AP em relação as mesmas na fase gasosa e obedecem a seguinte tendência:

AP (ONSAGER): 2-MCF > 4-MCF > 3-MCF.

AP (COSMO): 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF.

Os diclorofenóis:

AP (ONSAGER): 2,3-DCF < 2,4-DCF < 3,4-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF < 3,5-DCF.

AP (COSMO): 3,4-DCF < 3,5-DCF < 2,3-DCF < 2,4-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF.

Enquanto que os triclorofenóis apresentam a seguinte ordem:

AP (ONSAGER): 2,3,4-TCF < 2,4,5-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,5-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,6-TCF.

AP (COSMO): 3,4,5-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,4-TCF < 2,3,5-TCF < 2,4,6-TCF < 2,3,6-TCF.

Os valores de AP dos clorofenóis obtidos via ONSAGER e COSMO, Tabela 44, não apresentam exatamente a mesma seqüência nas três categoria.

Tabela 45: Comparação entre os valores de afinidade protônica envolvendo efeito de solvente via COSMO (em kcal.mol⁻¹) e os valores experimentais pKa.

Moléculas	pKa exp. ^a	AP COSMO
2-MCF	8.29	280.8
3-MCF	8.78	283.8
4-MCF	9.14	293.5
2,3-DCF	7.76	279.2
2,4-DCF	8.09	278.2
2,5-DCF	7.51	277.9
2,6-DCF	6.79	277.5
3,4-DCF	8.68	282.5
3,5-DCF	8.27	281.4
2,3,4-TCF	6.50	277.8
2,3,5-TCF	---	276.9
2,3,6-TCF	---	275.5
2,4,5-TCF	7.07	278.1
2,4,6-TCF	6.21	276.1
3,4,5-TCF	---	280.4

^a [70]*não constam dados experimentais nem calculados.

MONOCLOROFENÓIS:

AP(COSMO): 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF.

pK_a exp: 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF.

DICLOROFENÓIS:

AP (COSMO): 3,4-DCF < 3,5-DCF < 2,3-DCF < 2,4-DCF < 2,5-DCF < 2,6-DCF.

pK_aexp: 3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,4-DCF > 2,3-DCF > 2,5-DCF > 2,6-DCF.

TRICLOROFENÓIS:

AP(COSMO): 3,4,5-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,4-TCF < 2,3,5-TCF < 2,4,6-TCF < 2,3,6-TCF.

pK_a exp: 2,4,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,4,6-TCF.

Nota na Tabela 45 e no esquema resumido acima, que os cálculos da AP envolvendo o efeito de solvente (via COSMO) seguem a mesma tendência dos valores de pKa obtidos experimentalmente, apesar que os diclorofenóis apresentam uma ligeira discrepância na seqüência entre os valores de pKa e AP nesta categoria, ou seja, 2,3-DCF e o 2,4-DCF.

Esta correlação é esperada se considerarmos que variações entrópicas sejam praticamente constantes no processo de ionização dos clorofenóis em uma temperatura constante. Formalmente, pode-se dizer que:

$$pKa = \frac{\Delta G^0}{2,303.RT} = \frac{\Delta H^0}{2,303.RT} - \frac{\Delta S^0}{2,303.RT} \cong a\Delta H^0 + b \quad (16)$$

Porém os valores calculados de AP e PI dos clorofenóis sob o efeito de solvatação do modelo COSMO, serão comparados com os valores de toxicidade destas moléculas no próximo capítulo

De maneira geral, todas propriedades calculadas e apresentadas neste capítulo deixam claro a necessidade de aplicações de métodos de cálculos mais rigorosos para avaliação da tendência destas propriedades. Entretanto, independente deste aspecto e em função dos resultados analisados, pode-se sugerir que provavelmente as tendências e correlações estabelecidas deverão apresentar as mesmas características.

CAPÍTULO 5

CORRELAÇÕES ENTRE PROPRIEDADES DOS CLOROFENÓIS

5. ANÁLISE QUIMIOMÉTRICA

Devido ao grande número de resultados obtidos e a necessidade de classificar os diferentes tipos de cálculos das propriedades físico-químicas, bem como as ações tóxicas dos clorofenóis, efetuou-se uma análise quimiométrica dos dados. Para tal, foram empregados os métodos HCA - Análise Hierárquica por Agrupamento e PCA - Análise de Componentes Principais, onde os valores das variáveis das amostras foram autoescalados. Estas análises foram efetuadas para verificar quais são os métodos teóricos empregados nos cálculos, que oferecem resultados mais próximos de valores experimentais e quais são as propriedades físico-químicas dos clorofenóis relacionadas com as ações tóxicas.[71]

5.1 EFEITO TÔNICO DOS CLOROFENÓIS FRENTE A DIFERENTES CULTURAS BACTERIANAS.

A toxicidade refere-se ao efeito exercido por um determinado agente, considerando um intervalo curto de tempo, frente ao tempo médio de vida do organismo. Usualmente expressa-se a toxicidade por EC_{50} (pode ser representada como ED_{50} ou IC_{50}) que representa a concentração efetiva capaz de causar 50% de decréscimo em um determinado efeito ou resposta num intervalo de tempo determinado [72], através do monitoramento do CO_2 liberado pelas bactérias durante a respiração. Outros testes detectam a presença de mutações numa cultura bacteriana (fotobactéria) exposta ao agente tóxico, através da medição do decréscimo na emissão de luz produzida por esta bactéria, ou através da análise da curva do fluxo de calor (μ Watts) x tempo (min), após a inoculação de agente tóxico com a suspensão de células, utilizando-se técnica de microcalorimetria de fluxo.

Os efeitos tóxico dos clorofenóis foram avaliados a partir de dados experimentais das ações biológicas destes compostos frente a vários tipos de culturas bacterianas: Bactéria *Bacillus sp*, *Photobacterium*

phosphoreum, *Activated sludge*, *Fungi*, *Daphnia Magna* [73] e *Escherichia coli*, como mostrado na Tabela 46.

Tabela 46: Valores de toxidez dos clorofenóis sobre diferentes culturas bacterianas^a

Clorofenóis	<i>Bacillus</i> IC ₅₀ 30-min ^b	<i>Photobacterium</i> <i>Phosphoreum</i> ^c EC ₅₀	<i>Sludge</i> IC ₅₀ ^d	<i>Fungi</i> ^e	<i>E. Coli</i> ^f EC ₅₀
2-MCF	700	33,8	104,4	----*	229,6
3-MCF	450	14,1	67,5	257,1	190,7
4-MCF	400	8,30	71,0	184,9	179,0
2,3-DCF	130	4,92	55,1	60,8	100,0
2,4-DCF	75	5,52	47,6	54,1	100,0
2,5-DCF	85	9,38	50,2	54,8	25,6
2,6-DCF	550	13,2	65,2	180,8	----*
3,4-DCF	52	1,63	42,7	30,1	89,1
3,5-DCF	25	2,77	58,3	13,2	14,9
2,3,4-T3CF	13	1,25	27,4	11,6	22,3
2,3,5-T3CF	10	1,11	22,3	9,9	8,6
2,3,6-T3CF	190	12,7	39,3	140,4	52,4
2,4,5-T3CF	12	1,27	23,6	19,2	8,2
2,4,6-T3CF	240	7,68	42,0	93,4	225,3
3,4,5-T3CF	5	0,359	19,6	4,1	----*

^a [73]; * Dados não constam nestes trabalhos; ^b IC₅₀ para redução da atividade após 30 minutos de incubação da droga; ^c EC₅₀ para inibição da emissão de luz em 30 minutos de exposição da droga; ^d IC₅₀ para biodegradação de fenol; ^e Media mínima de concentração para inibição completa de crescimento; ^f EC₅₀: inibição 50% (mg/L) da cultura bacteriana *Escherichia Coli* em 90 minutos de exposição da droga.

Através de uma análise exploratória dos dados apresentados na Tabela 46 foi observada uma correlação linear entre os efeitos tóxicos dos clorofenóis nas diferentes culturas bacterianas, o que pode ser verificado nos gráficos bivariados mostrados na Figura 36. Também observou-se que a molécula mais tóxica em todos os casos era a molécula 3,4,5-TCF e a menos tóxica é 2-MCF.

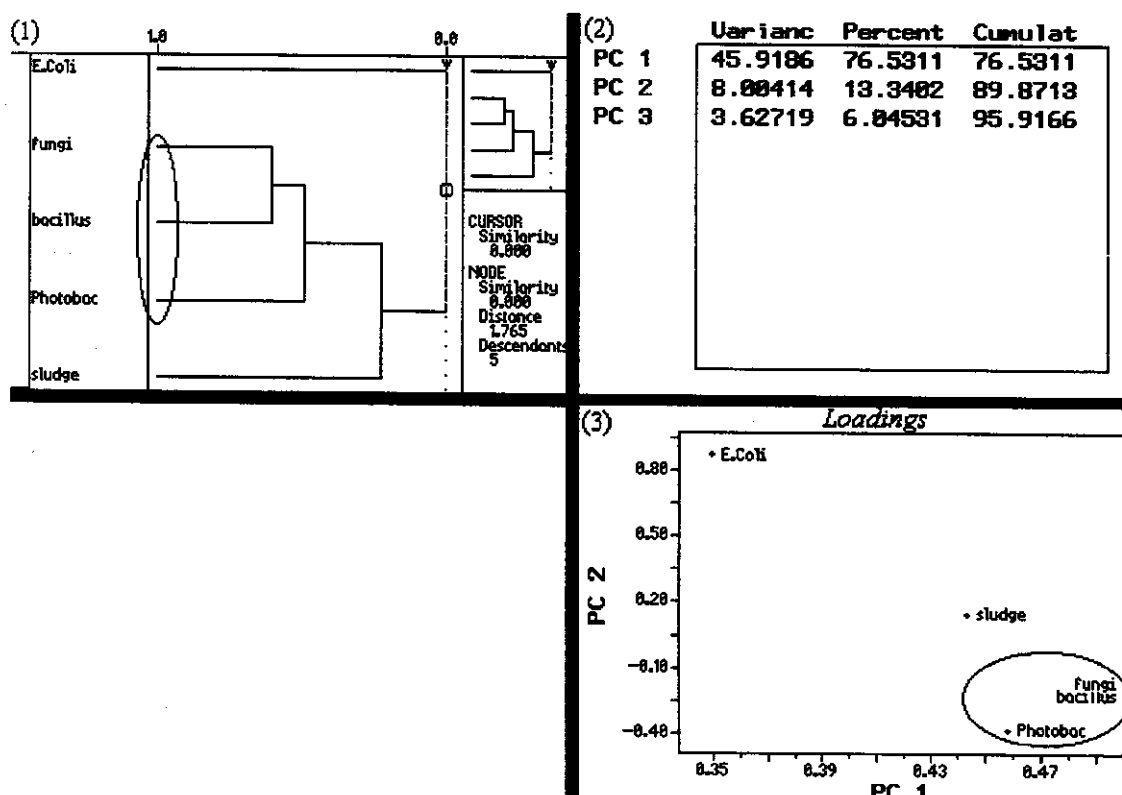


Figura 37: Análise por agrupamento hierárquico (gráfico no topo à esquerda) e análise de componentes principais dos dados de ação tóxica dos clorofenóis em diferentes culturas bacterianas.

A análise dos dados através dos métodos HCA e PCA mostram que o efeito tóxico dos clorofenóis apresenta maior similaridade entre as culturas bacterianas *Bacillus*, *Fungi* e *Photobacterium*, enquanto que *Sluge* e *Escherichia Coli*, são distintas com relação a tais efeitos, como pode ser observado na Figura 37 nos gráficos (1) para HCA e (3) para os *Loadings* do PCA. Desta forma, é possível sugerir que os compostos de clorofenóis atuam quase da mesma maneira frente às culturas bacterianas, principalmente para *Bacillus*, *Fungi* e *Photobacterium*, e que estas bactérias, provavelmente, possuem sítios ativos semelhantes, que podem ser inibidos através das moléculas de clorofenóis.

Por isto, foram escolhidos os valores de toxicidade dos clorofenóis frente a cultura bacteriana *photobacterium* para ilustrar possíveis correlações entre propriedades físico-químicas, devido à sua similaridade com outras duas culturas bacterianas, como mostrado na Figura 37 e adicionalmente pela existência de uma discrepância entre valores obtidos da toxicidade da *Escherichia Coli* empregada neste trabalho e os dados de toxicidade encontrados em outros estudos. Esta discrepância pode ser explicada pela diferença nas condições utilizadas na realização dos testes. Porém, é interessante ressaltar que mesmo quando o microrganismo e o tipo de teste utilizado são iguais, a comparação dos

valores de EC_{50} indica que há problemas de reprodutibilidade dos dados [74]. Isso ocorre, provavelmente, devido a vários fatores como o emprego de tempos diferentes para a finalização do ensaio (5, 10, 15, 20 ou 25 minutos de incubação), diferentes métodos utilizados na determinação do agente tóxico, erros na preparação das amostras diluídas e etc.

Em geral, entre os fenóis monoclorados a toxicidade aumenta a partir do 2-MCF passando pelo 3-MCF até o 4-MCF. Para os fenóis di-substituídos e tri-substituídos é também observada uma certa tendência quanto à toxicidade.

5.2 A RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA E ATIVIDADE DOS CLOROFENÓIS (SAR).

O estudo da relação entre estrutura molecular dos clorofenóis e sua atividade frente as culturas bacterianas foi efetuado a partir das seguintes propriedades moleculares listadas na Tabela 47: Valores de pK_a experimentais e calculados obtidos na literatura [70], afinidade protônica “APg” na fase gasosa, potencial de ionização “PI” na fase gasosa, afinidade eletrônica corrigida “AE” obtida via energia de LUMO, entalpia de formação ΔH_f° , coeficiente de partição *n*-octanol/água “log K_{ow} ” (experimental) [69], efeito de solvente via COSMO sobre as propriedades “AP” e “PI” e as moléculas de clorofenóis na forma neutra, densidade eletrônica sobre os átomos de cloro nas moléculas de clorofenóis na forma neutra “denCl”, e os valores de toxicidade dos clorofenóis frente a cultura bacteriana photobacterium [73].

Tabela 47: Valores de propriedades físico-químicas calculadas e experimentais dos clorofenóis.

Clorofenóis **	AP Fase gasosa ^a	AP Fase aquosa ^a	PI Fase gasosa ^b	PI Fase aquosa ^b	AEC ^c	ΔH_f° ^d	ES ^f
2-MCP	340,86	280,75	8,74	6,11	2,46	-32,77	-6,90
3-MCP	337,70	283,79	8,72	6,12	2,49	-31,45	-11,37
4-MCP	339,48	293,48	8,54	5,97	2,55	-30,95	-12,51
2,3-DCP	333,14	279,20	8,91	6,33	2,76	-36,40	-6,34
2,4-DCP	332,53	278,18	8,78	6,21	2,91	-38,02	-5,95
2,5-DCP	330,69	277,93	8,92	6,33	2,87	-38,54	-6,10
2,6-DCP	330,83	277,53	8,92	6,37	2,80	-36,70	-7,28
3,4-DCP	331,34	282,51	8,73	6,20	2,86	-34,52	-10,42
3,5-DCP	328,10	281,37	9,04	6,36	2,87	-36,98	-10,50
2,3,4-TCP	327,17	277,81	8,90	6,40	3,30	-38,89	-5,30
2,3,5-TCP	324,15	276,90	9,15	6,55	3,13	-41,38	-5,08
2,3,6-TCP	323,80	275,52	8,98	6,50	3,12	-39,80	-6,10
2,4,5-TCP	324,96	278,09	8,93	6,43	3,20	-40,94	-5,64
2,4,6-TCP	323,55	276,12	8,95	6,43	3,21	-41,14	-6,03
3,4,5-TCP	323,97	280,42	8,95	6,41	3,14	-37,15	-8,92

^aAfinidade protônica; ^bpotencial de ionização; ^cafinidade eletrônica corrigida obtida via energia de LUMO; ^dentalpia de formação; ^eefeito de solvente sobre os clorofenóis neutros via método COSMO e ^f MCF: monoclорofenóis; ** DCF: diclorofenóis e ** TCF: triclorofenóis.

A continuação da Tabela 47.

Clorofenóis **	pKa exp. ^a	pKa calc. ^a	log K _{ow} ^b	denCl ^c	Photobacterium Phosphoreum ^d
2-MCP	8,29	8,47	2,17	-0,35	33,8
3-MCP	8,78	8,78	2,48	-0,37	14,1
4-MCP	9,14	9,36	2,41	-0,36	8,30
2,3-DCP	7,76	7,70	3,15	-0,55	4,92
2,4-DCP	8,09	7,94	3,21	-0,69	5,52
2,5-DCP	7,51	7,39	3,24	-0,70	9,38
2,6-DCP	6,79	6,83	2,84	-0,63	13,2
3,4-DCP	8,68	8,39	3,44	-0,55	1,63
3,5-DCP	8,27	7,77	3,56	-0,70	2,77
2,3,4-TCP	6,50	7,27	3,80	-0,74	1,25
2,3,5-TCP	----*	----*	4,21	-0,87	1,11
2,3,6-TCP	----*	----*	3,88	-0,82	12,7
2,4,5-TCP	7,07	6,95	4,10	-0,86	1,27
2,4,6-TCP	6,21	6,28	3,75	-0,94	7,68
3,4,5-TCP	----*	----*	4,39	-0,74	0,359

^a Valores de pKa experimentais [70] e calculados obtidos da literatura, *não constam dados experimentais nem calculados neste trabalho; ^b log K_{ow}: Coeficiente de partição *n*-octanol/água (experimental) [69]; ^c denCl: densidade eletrônica sobre os átomos de cloro nas moléculas de clorofenóis na forma neutra; ^d os valores de toxicidade dos clorofenóis frente a cultura bacteriana *photobacterium* [73]; ** MCF: monoclorofenóis; ** DCF: diclorofenóis e ** TCF: triclorofenóis.

A partir da Figura 38 (gráficos A, B, C, D, E, F, G e H), é possível observar que uma análise exploratória das propriedades físico-químicas descritas na Tabela 47, resulta na existência de certa separação entre as três categorias de mono, di e tri-clorofenóis. Note-se uma ligeira discrepância no caso dos gráficos B e D da Figura 38.

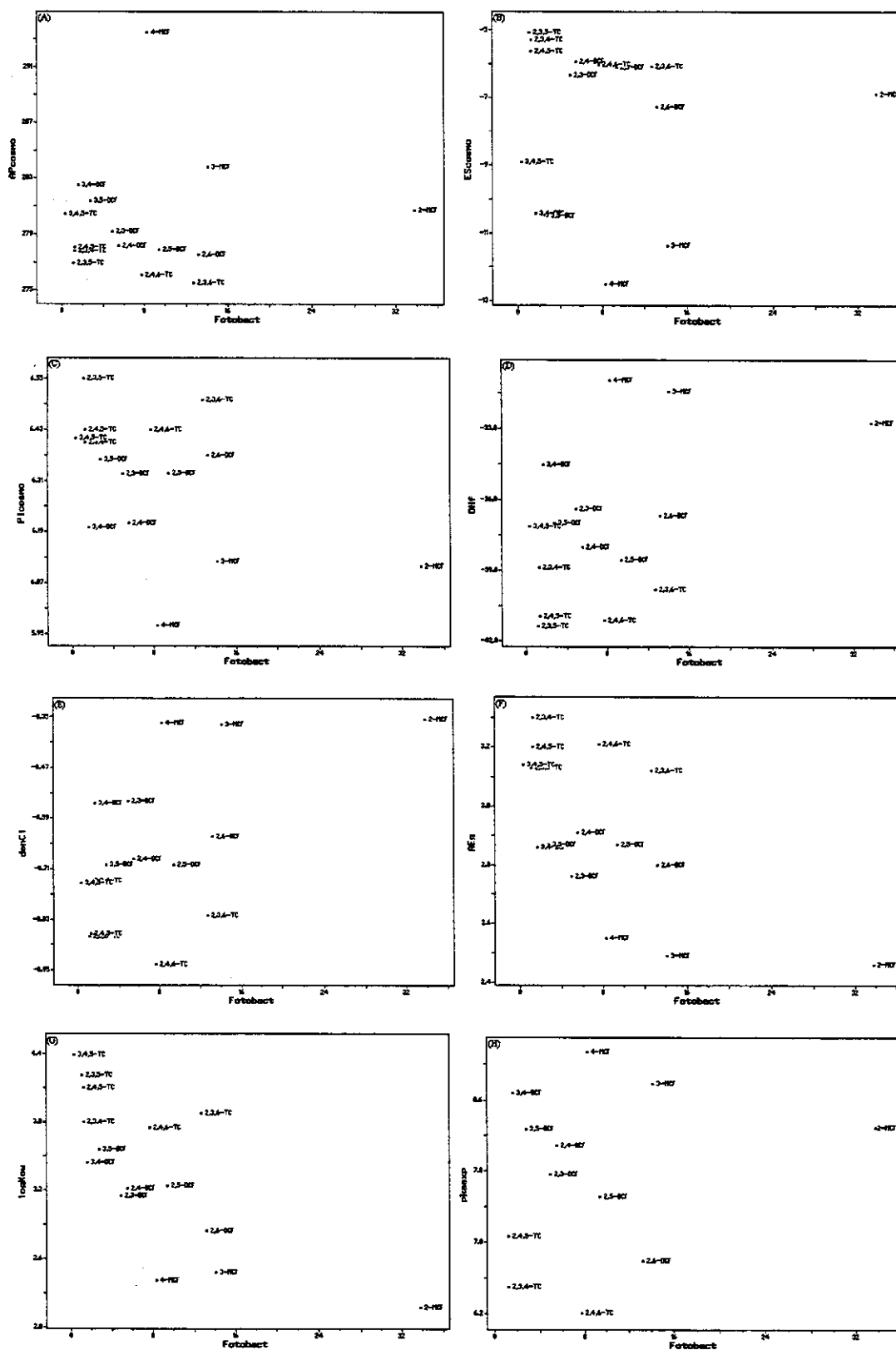


Figura 38: Análise exploratória, dos dados teoricamente obtidos, de propriedades físico-químicas da ação tóxica dos clorofenóis, frente a cultura bacteriana *photobacterium*.

A análise de componentes principais autoescalados, (Figura 39, gráfico 3) dos dados de propriedades físico-químicas descritas na Tabela 47, mostra a existência de uma separação entre propriedades em dois grupos: a) efeito de solvente pelo método COSMO sobre as estruturas neutras dos clorofenóis (EScosmo), potencial de ionização na fase gasosa (PIg) e condensada (PIcosmo), densidade eletrônica sobre os átomos de cloro nas moléculas de clorofenóis na forma neutra (denCl), entalpia de formação (DHf), afinidade eletrônica representada via energia de LUMO (AEg) após a correção, valores pK_a experimental e calculada (pK_a exp. pK_a calc) e o coeficiente de partição ($\log K_{ow}$); b) afinidade prótonica na fase gasosa (APg) e condensada (APcosmo).

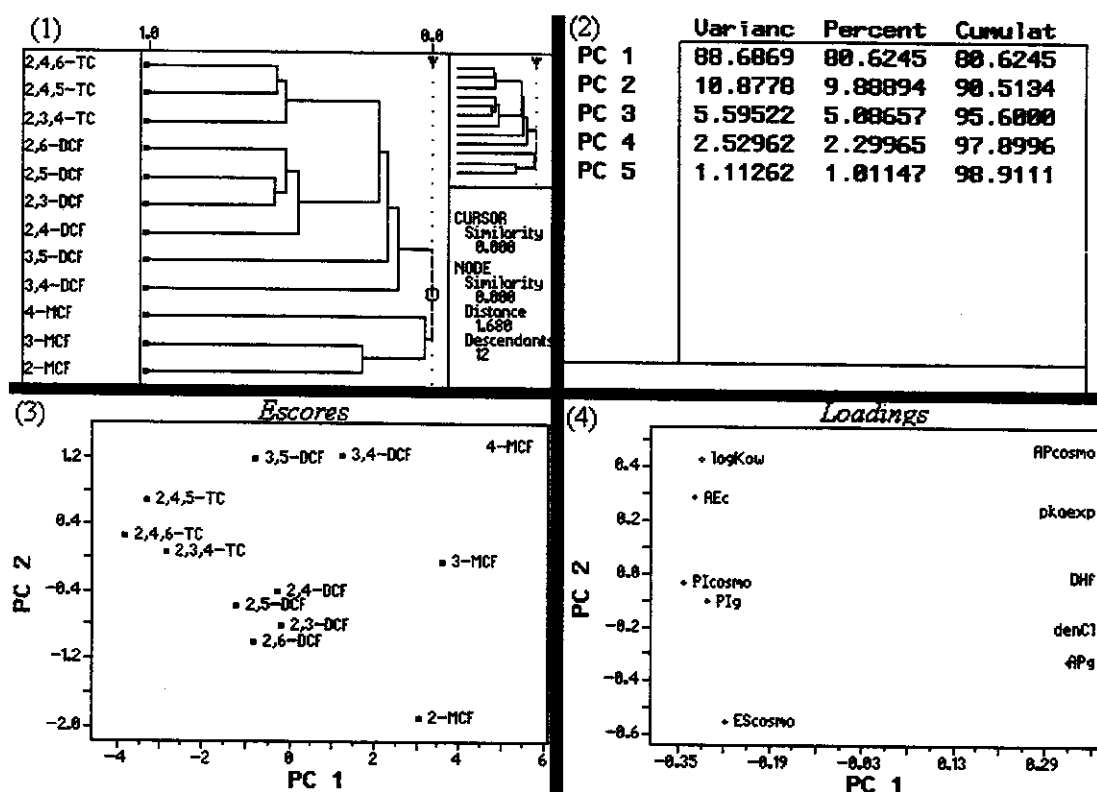


Figura 39: Análise de componentes principais de todos os valores experimentais e calculados das propriedades físico-químicas dos clorofenóis.

A Figura 39 - gráfico (3), dos escores dos componentes principais PC 1 e PC 2, mostra que há uma separação entre os clorofenóis de acordo com o número de átomos de cloro substituídos no anel. Neste caso, a separação entre os compostos pode ser compreendida à partir da Figura 39 gráfico (4) dos loadings de PC 1 vs PC 2 que indica que os grupos (trichlorofenóis) situados no lado esquerdo do gráfico de escores devem possuir valores maiores de PIg, PIcosmo, $\log K_{ow}$, denCl, AEC e DHf entalpia

de formação (mais negativo), e valores menores de AP_g, AP_{cosmo}, E_{Scosmo} e pK_a exp para os compostos (monoclorofenóis) situados à direita.

5.2.1 OS VALORES EXPERIMENTAIS E CALCULADOS DE pK_a E AFINIDADES PROTÔNICAS DOS CLOROFENÓIS.

Os valores de pK_a calculados [70], apresentam uma correlação linear com os valores experimentais de pK_a, ou seja, esta propriedade pode ser bem descrita através de cálculos teóricos.

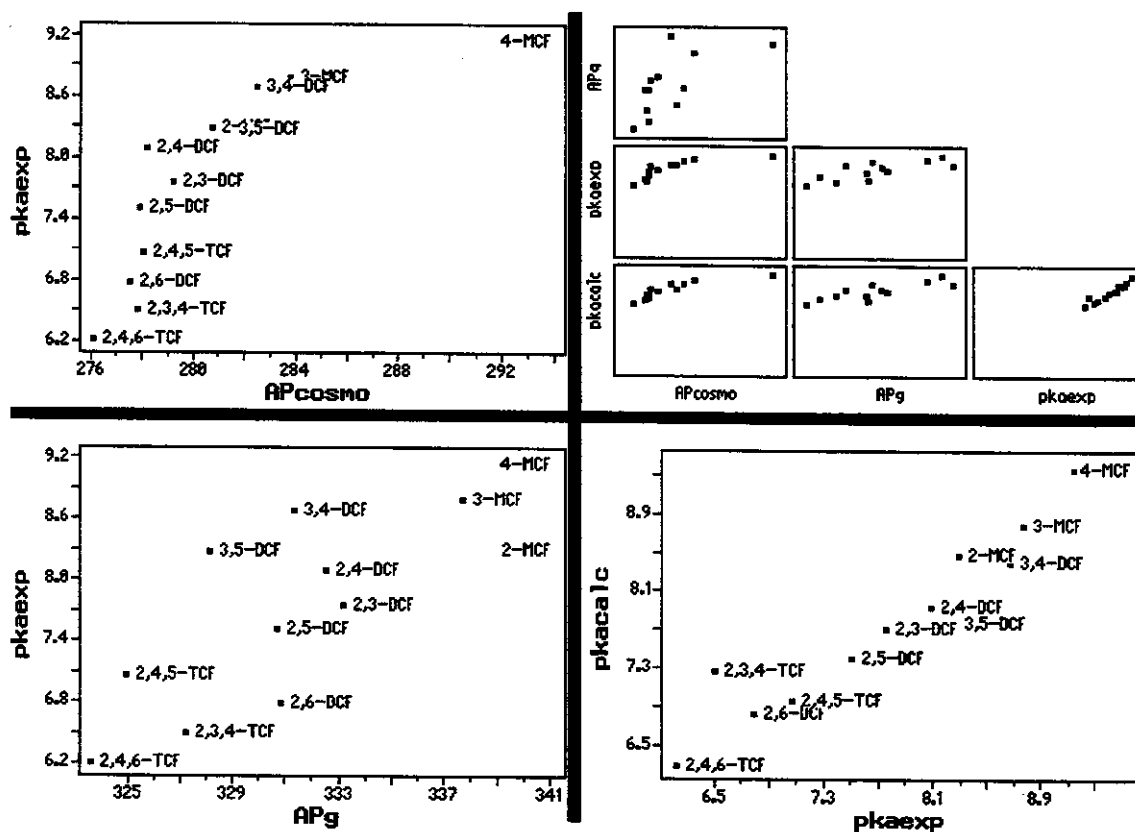


Figura 40: Análise exploratória dos valores de pK_a experimental e calculado e AP_g e AP_{cosmo}: afinidade protônica calculada na fase gasosa e condensada, respectivamente.

A Figura 40, mostra uma certa correlação entre os valores de pK_a experimental e os valores de AP calculados na fase gasosa e condensada através de uma análise exploratória. A análise de componentes principais dos valores de pK_a experimental e algumas das propriedades calculadas são mostradas na Figura 41.

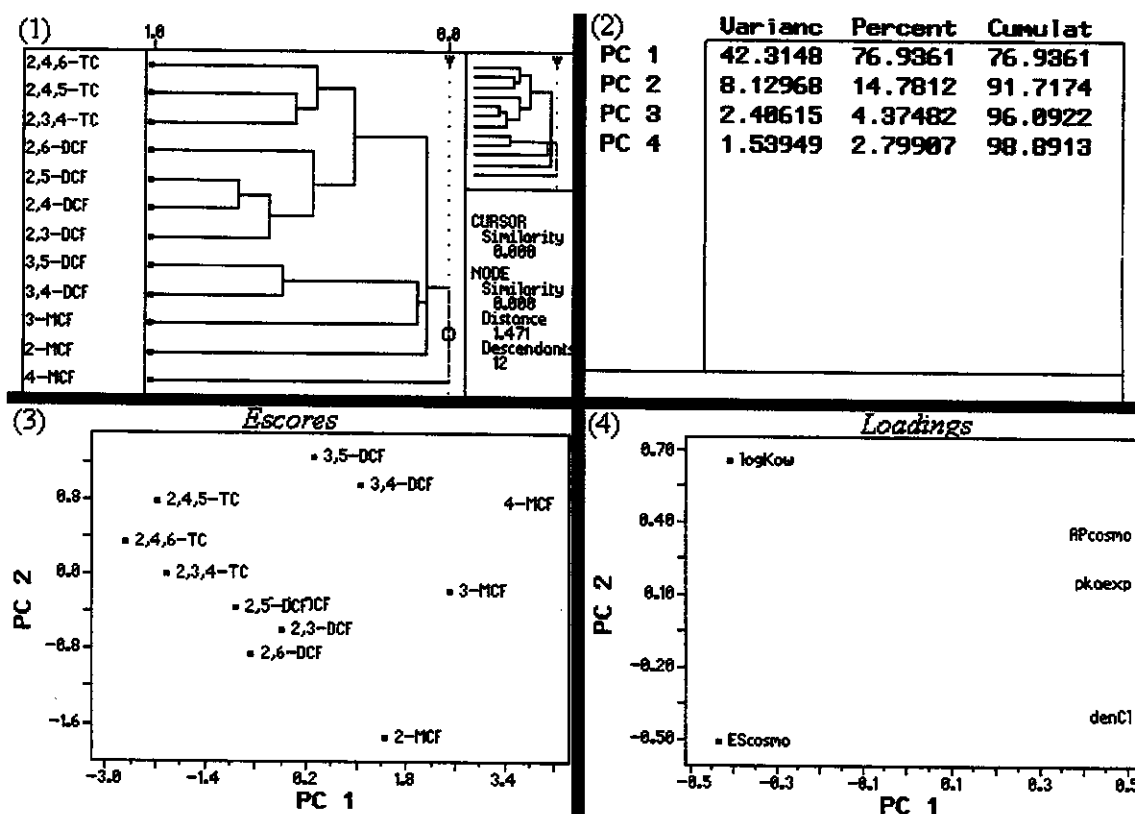


Figura 41: Análise de componentes principais dos valores de pK_{aexp} (experimental), AP_{cosmo} (afinidade prótonica calculada na fase condensada), $\log K_{ow}$ (coeficiente de partição), $denCl$ (a densidade eletrônica sobre os átomos de cloro nos clorofenóis nas formas neutras) e ES_{cosmo} (efeito de solvente via COSMO).

A separação entre os clorofenóis ocorre segundo os valores dos escores da primeira componente principal, PC 1, à esquerda do gráfico, onde estão situados os triclorofenóis. No centro situam-se os diclorofenóis, e os monoclorofenóis são agrupados à direita. O gráfico (4) da Figura 41 apresenta os *loadings* da análise de componentes principais, onde é identificada a importância das variáveis na separação. A separação entre os compostos, mostrada no gráfico de escores, ocorre segundo os valores da PC1. Os *loadings* para PC1 apresentados no gráfico PC1 vs PC2 (4) indicam que aqueles grupos situados no lado esquerdo do gráfico de escores, correspondentes aos compostos com valores maiores de toxicidade, devem possuir maiores valores de $\log K_{ow}$ (coeficiente de partição) e menor efeito de solvente. Por outro lado, aqueles grupos que estão situados no lado direito do gráfico de escores, correspondentes aos compostos com valores menores de efeitos tóxicos, devem possuir menores valores de densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e maiores valores de AP_{cosmo} e pK_a .

Em geral, os valores dos escores na primeira componente principal crescem da esquerda para a direita, sendo que isto é o oposto para o número de átomos de cloro nos clorofenóis.

É possível sugerir, a partir da análise dos *loadings* e escores da primeira componente principal, que quanto maior for a facilidade de perda do próton (menores valores numéricos da AP e dos valores pK_a) mais tóxico será o grupo em geral (no caso de triclorofenóis), pois a molécula mais tóxica é a menos ácida em cada grupo, (mono, di e trissubstituída), sendo que o oposto é verificado para o coeficiente de partição e densidade eletrônica do átomo de cloro.

A análise da relação entre toxidez e um conjunto de pK_a exp, APcalc (fase aquosa), $\log K_{ow}$ e denCl dentro de cada categoria de clorofenóis, ou seja, monoclorofenóis, diclorofenóis, e triclorofenóis, foi efetuada em separado.

MONOCLOROFENÓIS:

Os valores experimentais e calculados de pK_a exp, APcalc (fase aquosa), $\log K_{ow}$ e denCl obtidos para as moléculas de monoclorofenóis foram comparados com os dados experimentais da toxidez na cultura bacteriana *photobacterium*, mostrando que há correlação entre estas variáveis, ou seja, o mais tóxico é necessariamente o menos ácido. A seguir é dado um resumo desta comparação:

Toxidez: 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF.
 pK_a exp: 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF.
APcalc: 4-MCF > 3-MCF > 2-MCF. (fase aquosa)
 $\log K_{ow}$: 3-MCF > 4-MCF > 2-MCF. (experimental)
DenCl: 2-MCF > 4-MCF > 3-MCF. (fase gasosa)

Notou-se também que não há correlação entre as variáveis $\log K_{ow}$, denCl e toxidez na cultura bacteriana *photobacterium*.

DICLOROFENÓIS:

Os valores experimentais e calculados de pK_a exp, APcalc (fase aquosa), $\log K_{ow}$ e denCl (Tabela 47) obtidos para as moléculas de diclorofenóis foram comparados também com os dados experimentais de toxidez na cultura bacteriana *photobacterium*, mostrando que há correlação entre algumas destas variáveis, ou seja, o mais tóxico é necessariamente o menos ácido. A seguir é dado um resumo desta comparação:

Toxidez: 3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,3-DCF > 2,4-DCF > 2,5-DCF > 2,6-DCF.
 pK_a exp: 3,4-DCF > 3,5-DCF > 2,4-DCF > 2,3-DCF > 2,5-DCF > 2,6-DCF.
APcalc: 2,6-DCF < 2,5-DCF < 2,4-DCF < 2,3-DCF < 3,5-DCF < 3,4-DCF. (fase aquosa)
 $\log K_{ow}$: 2,6-DCF < 2,4-DCF < 2,3-DCF < 2,5-DCF < 3,4-DCF < 3,5-DCF. (experimental)
DenCl: 3,5-DCF > 2,5-DCF > 2,4-DCF > 2,6-DCF > 3,4-DCF > 2,3-DCF (fase gasosa)

Levando em consideração os valores experimentais de pK_a e AP calculada (fase aquosa) o mais tóxico é o 3,4-DCF, que por sua vez é o menos ácido, enquanto que o 2,5 e 2,6-diclorofenóis são menos tóxicos e, também mais ácidos. Por outro lado, os 2,3 e 2,4-diclorofenóis apresentam ligeira

discrepância na relação entre seus valores de pK_a e efeitos tóxicos. Isto provavelmente devido aos erros experimentais ou teóricos.

Neste caso, também não há correlação direta entre as variáveis $\log K_{ow}$ e $denCl$, e toxidez na cultura bacteriana *fotobacterium*.

TRICLOROFENÓIS:

O esquema a seguir apresenta a ordem da correlação entre as variáveis pK_a experimental e afinidade protônica, e toxidez.

Toxidez: 3,4,5-TCF > 2,3,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,4,5-TCF > 2,4,6-TCF > 2,3,6-TCF.

pK_a exp: 2,4,5-TCF > 2,3,4-TCF > 2,4,6-TCF.

APcalc: 2,3,6-TCF < 2,4,6-TCF < 2,3,5-TCF < 2,3,4-TCF < 2,4,5-TCF < 3,4,5-TCF. (fase aquosa)

$\log K_{ow}$: 2,4,6-TCF < 2,3,4-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,5-TCF < 3,4,5-TCF. (experimental)

DenCl: 2,3,4-TCF < 3,4,5-TCF < 2,3,6-TCF < 2,4,5-TCF < 2,3,5-TCF < 2,4,6-TCF. (fase gasosa)

Considerando os valores experimentais de pK_a e AP calculada (fase aquosa) o mais tóxico é o 3,4,5-TCF, que por sua vez é o menos ácido, enquanto que o 2,3,4-TCF e 2,4,6-TCF são menos tóxicos e também o mais ácidos. Por outro lado, existe uma ligeira discrepância nos valores de AP calculada para 2,3,4-TCF e 2,4,5-TCF em relação à sequência de suas ações tóxicas.

Notou-se também que não há correlação entre as variáveis $\log K_{ow}$ e $denCl$, e toxidez na cultura bacteriana *fotobacterium*.

5.2.2 CLOROFENÓIS E SUAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS: POTENCIAL DE IONIZAÇÃO VIA COSMO, AFINIDADE ELETRÔNICA NA FASE GASOSA E ENTALPIA DE FORMAÇÃO.

Observou-se uma separação entre os clorofenóis segundo os valores dos escores da primeira componente principal (PC 1, gráfico (3) na Figura 42). Agrupados à esquerda do mesmo gráfico estão situados os monoclорofenóis, no centro os diclorofenóis e os triclorofenóis à direita.

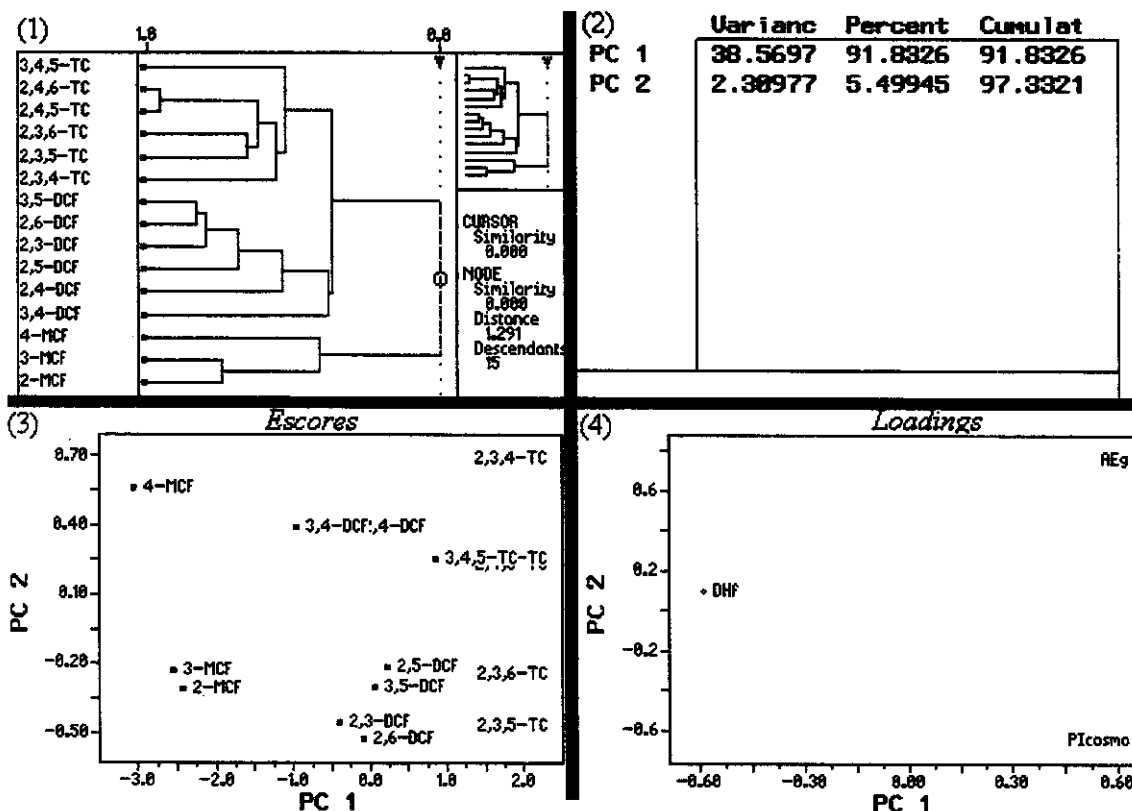


Figura 42: Análise de componentes principais dos valores de Picosmo (potencial de ionização na fase condensada), (AEG) calculada na fase gasosa e DHf (entalpia de formação ΔH_f°).

O gráfico (4) da Figura 42 apresenta os *loadings* da análise de componentes principais, onde é identificada a importância das variáveis na separação mostrada no gráfico de escores (3) correspondente (gráfico PC1 vs PC2 (3) da Figura 42). A separação entre os compostos mostrada no gráfico de escores ocorre segundo os valores da PC1.

Os *loadings* para PC1 apresentados no gráfico (4) da Figura 42 indicam que os grupos situados no lado esquerdo dos escores devem possuir valores maiores de DHf (entalpia de formação ΔH_f°), ao contrário dos compostos situados à direita. Ainda, os grupos que estão situados no lado direito do gráfico de escores devem possuir valores maiores Picosmo e AEG (afinidade eletrônica na fase gasosa).

Os valores dos escores na primeira componente principal crescem da esquerda para a direita, sendo que isto é válido para o número de átomos de cloro nos clorofenóis. Assim é possível sugerir, a partir da análise dos *loadings* e escores da primeira componente principal que quanto maior for a dificuldade de perda de elétron (maior valores numéricos do PI) e mais negativo for o valor da entalpia de formação, mais tóxico será o composto.

5.2.3 CLOROFENÓIS E O EFEITO DE SOLVENTE, $\log K_{ow}$ E A DENSIDADE ELETRÔNICA SOBRE OS ÁTOMOS DE CLORO.

Segundo os valores dos escores da primeira componente principal, PC 1 (gráfico (3) da Figura 43) observou-se a separação entre os clorofenóis (onde na esquerda do gráfico estão localizados os monoclorofenóis, no centro os diclorofenóis e os triclorofenóis a direita); o gráfico (4) da Figura 43 apresenta os *loadings* da análise de componentes principais, mostrando a importância das variáveis na separação através do gráfico de escores.

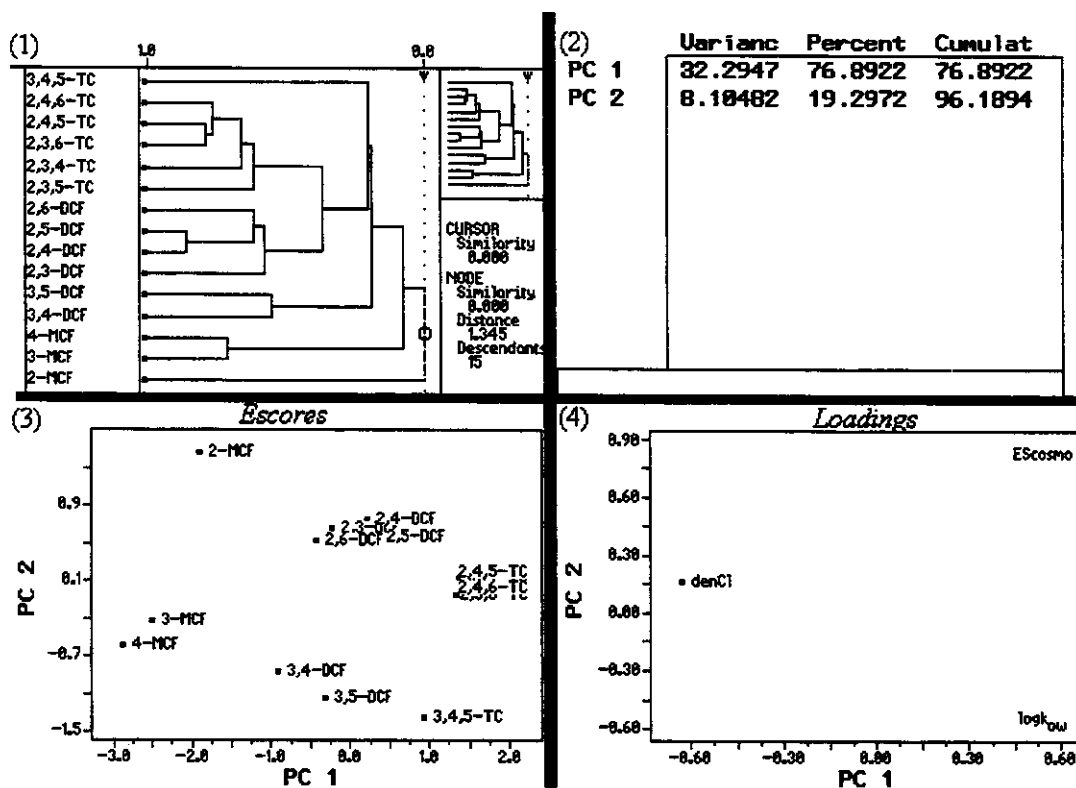


Figura 43: Análise de componentes principais dos valores do EScosmo (Efeito de solvente sobre os clorofenóis na forma neutra), $\log K_{ow}$ (coeficiente de partição) e denCl (a densidade eletrônica sobre os átomos de cloro dos clorofenóis na forma neutra).

Esta separação entre os clorofenóis, mostrada no gráfico de escores, ocorreu devido ao efeito de solvente sobre os clorofenóis na forma neutra, $\log K_{ow}$ coeficiente de partição e denCl como apresentado no gráfico de loadings PC1 vs PC2 (4), indicando que aqueles grupos situados no lado esquerdo do gráfico de escores devem possuir valores (negativos) maiores de efeito de solvente sobre este grupo na forma neutra, e valores menores de $\log K_{ow}$ e da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro dos clorofenóis na forma neutra, são menos tóxicos.

Em resumo, de todas as análises dos gráficos de componentes principais, os clorofenóis que apresentam valores maiores de $\log K_{ow}$, PIg , $PIcosmo$, $denCl$ (maior valor negativo) $EScosmo$ (menos negativo) e valores menores de APg , $APcosmo$, ΔH_f° , AEg e pKa são os compostos mais tóxicos do conjunto analisado. Como podemos notar, estas propriedades descrevem a atividade biológica de um conjunto de compostos de maneira coletiva, ou seja, cada propriedade físico-química pode estar associada ao mecanismo biológico para inibir ou aniquilar um microorganismo. Por exemplo, na categoria de triclorofenóis, a molécula mais toxica é a 3,4,5-TCF devido a menor acidez, ou seja, possui maior afinidade protônica. Porém, para concluir sua função como agente tóxico esta substância precisa atravessar a membrana de mitocôndria e conseqüentemente deve apresentar maior coeficiente de partição, menor possibilidade de perder elétrons e prótons, e etc. Estas propriedades estão incorporadas nos parâmetros apresentados acima.

5.2.4 POSSÍVEL MECANISMO DO EFEITO TÓXICO DE CLOROFENÓIS SOBRE UMA CULTURA BACTERIANA.

A mitocôndria é delimitada por duas membranas; a mais interna, que forma dobras denominadas cristas mitocondriais, é o local das reações da fosforilação oxidativa. O interior da mitocôndria é preenchido por um fluido gelatinoso, a matriz mitocondrial, onde ocorrem as reações do ciclo de Krebs.

A função das mitocôndrias é nada menos que produzir energia para todos os processos vitais das células. Essa energia necessária para a manutenção dos processos vitais das células, tanto animais como vegetais, é conseguida através de uma série de reações químicas entre as moléculas dos alimentos e o oxigênio. Há uma ruptura gradual de ligações covalentes de moléculas de compostos orgânicos ricos em energia.

As células, porém, não usam diretamente a energia liberada dos hidratos de carbono e gorduras, mas se utilizam de um composto intermediário, a adenosina-trifosfato ou trifosfato de adenosina (ATP), geralmente produzido graças à energia contida nas moléculas de glicose e de ácidos graxos. O ATP é um trinucleotídeo constituído pela base adenina, pelo açúcar ribose e por três fosfatos. A energia disponível para a célula fica armazenada nas ligações de alta energia existentes entre os dois últimos fosfatos da molécula. Quando é preciso, o terceiro fosfato desliga-se do ATP (que passa a ser ADP, o difosfato de adenosina) e libera energia para algum processo celular. A produção de energia ocorre através da respiração celular. A respiração celular é o processo pelo qual as células obtêm a energia do alimento.



Segundo a teoria quimiosmótica descrita originalmente por Peter Mitchell em 1961, as condições para que ocorra a fosforilação oxidativa são: um bombeamento de prótons pela cadeia respiratória, criando um fluxo da matriz para o citosol [75]; Uma membrana mitocondrial interna (MMI) impermeável a prótons e íntegra. A partir desta situação, Mitchell prevê os seguintes eventos na MMI: a cadeia respiratória, ao transportar os elétrons, bombeia prótons da matriz para o citosol; a MMI, por ser impermeável a prótons, impede o retorno destes à matriz; cria-se um gradiente duplo de pH e eletrostático através da MMI, que gera uma situação de alta instabilidade e, por consequência, uma força que atrai os prótons de volta; desta força, chamada força próton-motriz, dirige o refluxo de prótons à matriz mitocondrial através dos canais de prótons da enzima ATPase: A passagem dos prótons pela ATPase determina a síntese do ATP catalisada por F_1 (Figura 44).

Sendo assim, o fluxo de prótons retorna para a matriz passivamente por póros de próton formados por F_0 (canal de prótons), (Figura 44A). [76] Se uma droga (clorofenol) está presente no meio (Figura 44B), a síntese de ATP não acontece pois a presença de uma molécula de clorofenol faz com que este processo seja bloqueado.

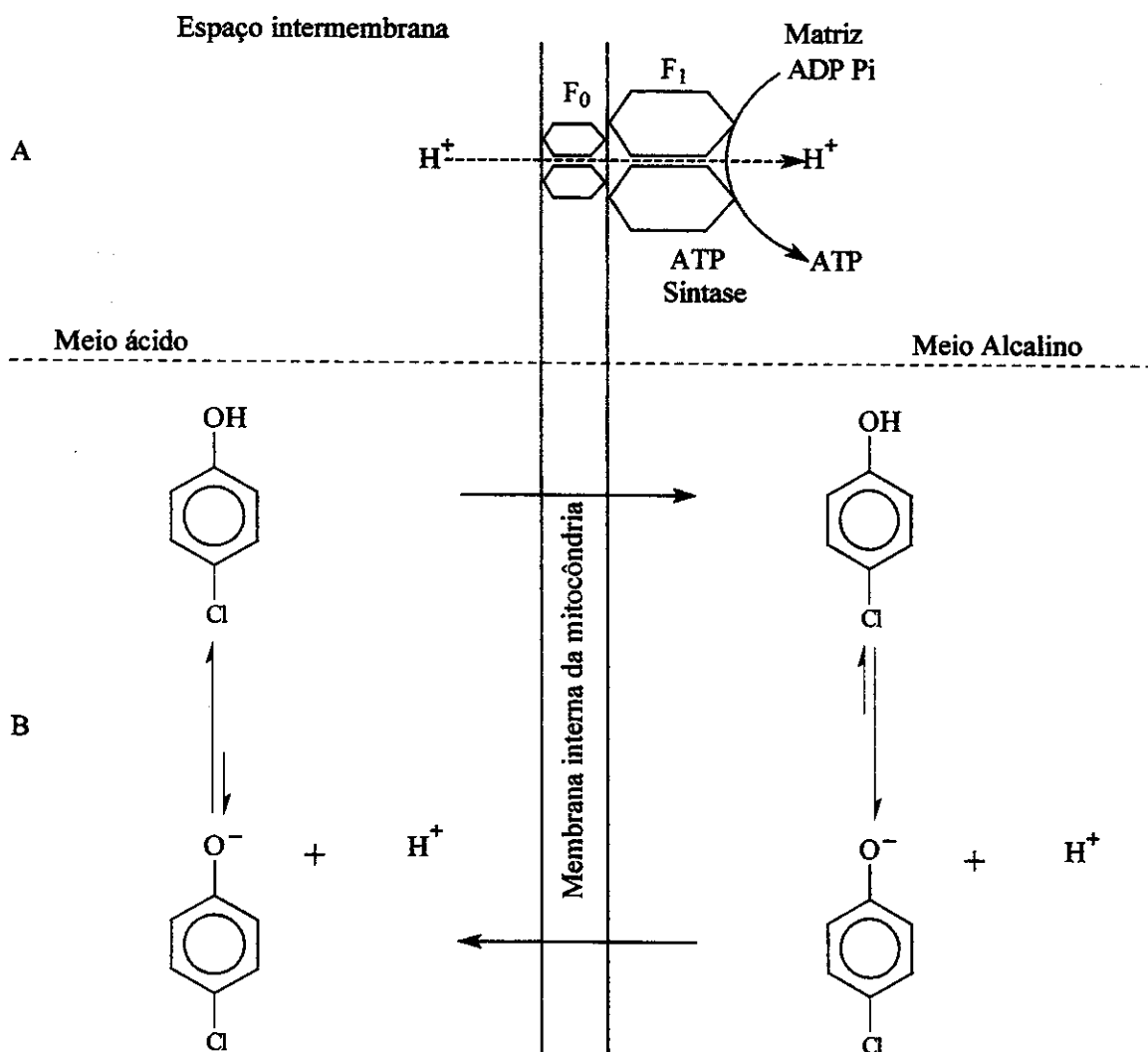


Figura 44. Esquema ilustrativo comparando (A) a síntese de ATP, (B) O possível mecanismo que explica o efeito de desacopladores dos clorofenóis numa célula viva de bactéria.

Assim que a molécula de clorofenol atravessa a membrana celular, encontra um ambiente ácido onde provavelmente continua predominantemente na forma neutra (Figura 44B). Ao passar a membrana da mitocôndria via difusão passiva, o clorofenol apresenta-se num outro ambiente, em meio alcalino, que permite o processo de transferencia de próton, onde é possível que a forma aniônica predominante passe de volta para o ambiente ácido, capturando um próton e levando-o para dentro da mitocôndria, e assim sucessivamente. Isto ocasiona a diminuição da concentração de hidrogênio fora da membrana da mitocôndria, reduzindo conseqüentemente a formação de ATP.

À medida que o número de átomos de cloro ligados ao anel benzênico dos clorofenóis aumenta, a formação de ATP é inibida com maior intensidade. A explicação que pode ser sugerida é que em cada

categoria (mono-, di- e triclorofenóis) a molécula mais tóxica é aquela que possui maior afinidade protônica antes que ela penetre na mitocôndria.

Os triclorofenóis apresentam maior efeito tóxico do que as duas outras categorias devido à presença de maior número de átomos de cloro ligados ao anel benzênico, que devem facilitar a passagem através da membrana.

Estes resultados estão de acordo com o trabalho de Pereira et al, onde também é verificado que o efeito tóxico dos fenóis em *Saccharomyces cerevisiae* é reduzido com a diminuição do seu caráter ácido, sendo isto associado à cadeia respiratória da bactéria (na formação de ATP).[76] Os resultados desta análise também concordam com o trabalho de Rutgers et al [77] que mostra a relação entre o pH do ambiente e a toxidez de moléculas de clorofenóis, em que quanto mais ácido o ambiente maior é o efeito tóxico do clorofenol, ou seja, a molécula continua na forma neutra que por sua vez carrega seu próton para dentro da mitocôndria.

5.3 CONCLUSÕES PARCIAIS.

A análise dos dados de toxidez de clorofenóis em diferentes culturas bacterianas mostrou que estes compostos devem possuir um modo de ação similar para pelo menos três culturas bacterianas. A partir desta análise foram escolhidos os resultados obtidos para a cultura bacteriana de *Photobacterium phosphorium* com a finalidade de comparação do estudo prévio com os dados calculados e experimentais.

Das análises dos gráficos de componentes principais, os clorofenóis que apresentam valores maiores de $\log K_{ow}$, PIg , $PIcosmo$, $denCl$ (maior valor negativo) $EScosmo$ (menos negativo) e valores menores de APg , $APcosmo$, ΔH°_f , AEg e pKa são os compostos mais tóxicos do conjunto analisado. Estes resultados concordam com trabalhos recentes que relacionam a acidez do meio e o efeito tóxico de fenóis [76, 77].

5.4 CONFIRMAÇÃO MICROCALORIMÉTRICA DOS RESULTADOS TEÓRICOS.

Os vários cálculos teóricos efetuados e alguns dados experimentais mostram que a toxicidade dos clorofenóis está associada, principalmente, à acidez destes compostos e seus coeficientes de partição octanol/água. Para confirmar estes resultados, uma análise calorimétrica foi efetuada para avaliar se a

substituição do hidrogênio da fenila por uma metila reduziria a toxicidade dos clorofenóis e desta forma, validar as conclusões deste trabalho. Neste caso, os testes foram efetuados com 4-MCF e *p*-cloroanisol, Figura 45.

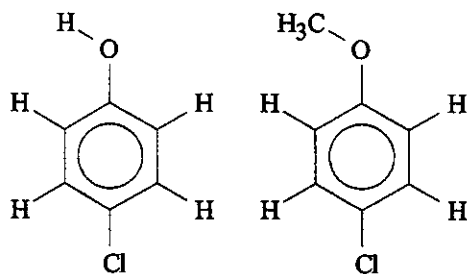


Figura 45. Representação estrutural da molécula 4-MCF e p-cloroanisol.

Os microcalorímetros modernos, geralmente, utilizam termopilhas (ou dispositivo Peltier) alojadas entre a cela calorimétrica e o bloco de alumínio, usada como sensor para o fluxo de calor. A diferença de temperatura entre o vaso e o trocador de calor causará uma diferença de potencial elétrico sobre a termopilha. A termopilha consiste de placas semicondutoras termoeletricas que possuem condutividade térmica relativamente alta e detectam uma diferença de temperatura pequena, tipicamente da ordem de 1 mK (miliKelvin). Esta quantidade de calor, q , e de taxas de produção de calor ou potências térmicas são determinadas por: $P = dq/dt$ [78].

Há muitas vantagens na utilização da microcalorimetria no estudo de sistemas biológicos. As medidas são razoavelmente reprodutíveis, de alta sensibilidade e geralmente de obtenção rápida. Uma outra grande vantagem é que pode-se determinar as variações de entalpia (ΔH) de todos os processos biológicos que ocorrem numa célula, mesmo que a natureza dos mesmos não seja totalmente conhecida [79].

O esquema da Figura 46 mostra o sistema microcalorimétrico mais utilizado em estudos de atividade biológica de drogas. A amostra (microrganismo mais droga) acondicionada no micro reator é bombeada através de uma bomba peristáltica para a cela de fluxo contínuo do calorímetro e retorna ao microreator formando um ciclo fechado.

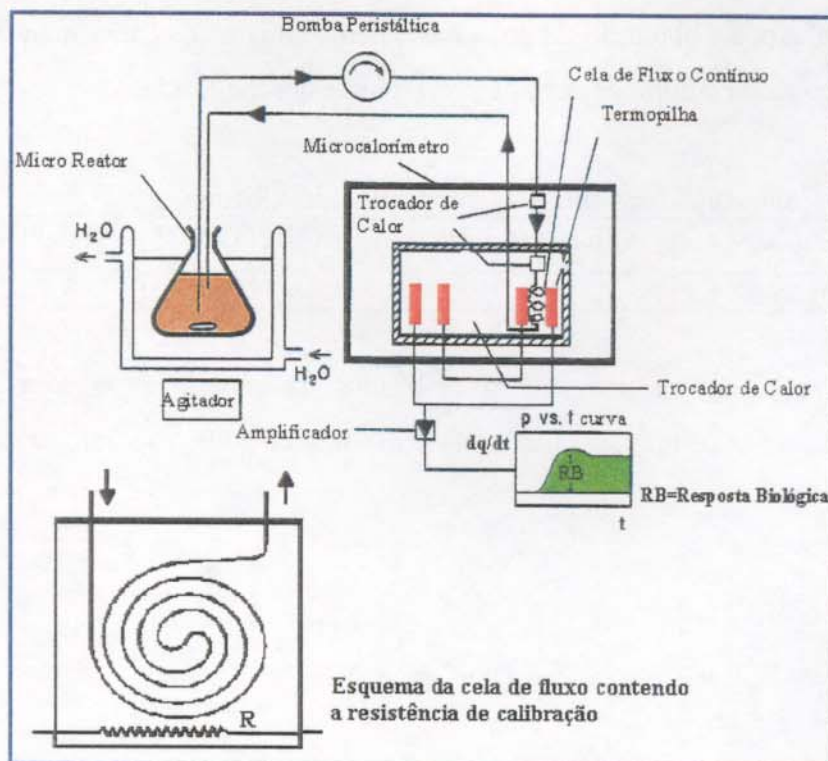


Figura 46. Esquema do sistema microcalorimétrico utilizado em medidas, em fluxo contínuo, da atividade biológica de drogas sobre microrganismos.

5.4.1- PARTE EXPERIMENTAL (MICROCALORIMÉTRICO).

Os primeiros experimentos utilizando o microcalorímetro (Thermometrics 2277 TAM, Thermal Activity Monitor) foram realizados na tentativa de estabelecer as condições adequadas para os experimentos de respiração através do monitoramento dos sinais registrados pelo equipamento em tempo real. O processo de calibração elétrica do equipamento foi realizado utilizando-se fundo de escala do 100 μW . Após a calibração, a solução tampão foi bombeada para dentro do calorímetro durante 1 hora, para a obtenção de uma linha base (estabilização).

O efeito do 4-MCF e *p*-cloroanisol sobre a respiração da *C. Violaceum* foi avaliado utilizando-se um sistema como o apresentado no esquema da Figura 46. A cela calorimétrica de 0,6 mL foi mantida a 25° C e em regime de fluxo contínuo, através de uma bomba peristáltica (LKB Bromma 2132, Microperpex), com o microreator externo ao calorímetro. No início de todos os experimentos, estabeleceu-se o fluxo contínuo de uma solução tampão (Tabela 48) com 4-MCF e com *p*-cloroanisol numa concentração de 3 mmol.L⁻¹, ou sem (no caso do controle) mantida no reator externo a 25° C e

sob agitação magnética. Após a obtenção da linha base, deu-se início aos experimentos adicionando-se a esta solução uma alíquota da cultura bacteriana previamente descongelada.

Tabela 48: Composição das solução tampão aquosa utilizada.

Solução	Glicose (g L^{-1})	K_2HPO_4	KH_2PO_4
Tampão A	1,8	8,75	3,75

Após a padronização do sistema, foram realizados os experimentos com os 4-MCF e *p*-cloroanisol. Todos os sinais calorimétricos (dq/dt versus t) obtidos podem ser interpretados numa forma gráfica, Figura 47.

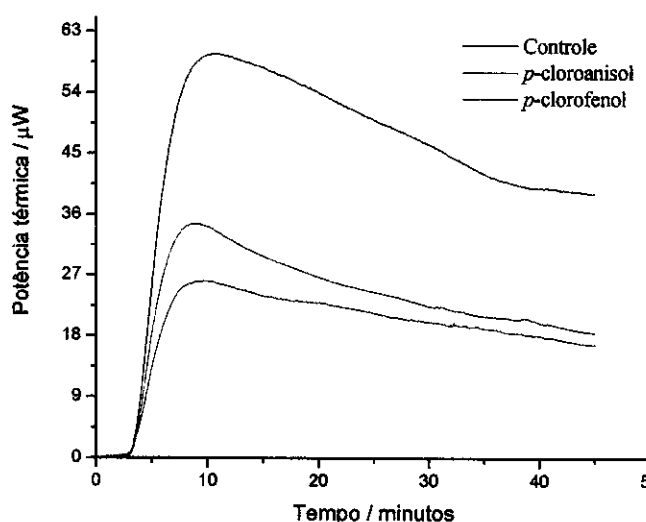


Figura 47. Registro gráfico dos sinais calorimétricos dos experimentos em duplicata sem droga (controle) e contendo 4-MCF e *p*-cloroanisol na concentração: 3 mmol.L^{-1} .

Os valores percentuais correspondentes à inibição do 4-MCF e *p*-cloroanisol (em relação ao controle) sobre a respiração da bactéria estão descritos na Tabela 49, levando-se em consideração que o erro experimental é $\cong 1\%$ da resposta biológica, ou seja, 0,43 e 0,58 para o 4-MCF e *p*-cloroanisol, respectivamente.

Tabela 49. Valores percentuais relativos à resposta calorimétrica obtidos em relação ao controle no experimento sobre o efeito de uma concentração de 4-MCF e *p*-cloroanisol sobre a respiração de *C. Violaceum*.

Moléculas	4-MCF	<i>p</i> -cloroanisol
Concentração (mmol L^{-1})	3	3
% Resposta Calorimétrica	43,91%	58,36 %

Na Tabela 49 estão descritos os valores percentuais (em relação ao controle) das respostas calorimétricas máximas, correspondentes à respiração da bactéria na presença dos 4-MCF e *p*-cloroanisol. A inibição do processo respiratório variou consideravelmente em função do aumento do fator lipofílico do *p*-cloroanisol, ou seja, o grupo metila. O efeito tóxico do 4-MCF sobre a bactéria *C. Violaceum* é maior do que quando submetido ao *p*-cloroanisol. Esta diferença é relativamente pequena, mas é um indicativo de que ocorreu redução da toxicidade do composto. No meio alcalino a transferência de um próton da molécula *p*-cloroanisol será muito reduzida. Por isto, ela apresenta menor atividade biológica. Por outro lado, ela ainda apresenta atividade biológica (Tabela 49). A explicação para esta questão está na presença de possíveis sítios ativos lipofílicos da célula bacteriana, que permitem interagir com os grupos lipofílicos da molécula *p*-cloroanisol.

5.5 APLICAÇÃO SOBRE OUTRO CASO.

O efeito tóxico dos *m*-alcoxifenóis (Figura 48) foi avaliado a partir de seus dados experimentais da resposta calorimétrica sobre a respiração de *C. Violaceum* e suas afinidades protônicas calculadas na fase gasosa e condensada, como também com o efeito de solvente sobre estes compostos na forma neutra. (Tabela 50) O principal objetivo deste estudo é testar a mesma correlação encontrada entre o efeito tóxicos dos clorofenóis e suas propriedades físico-químicas discutida anteriormente.

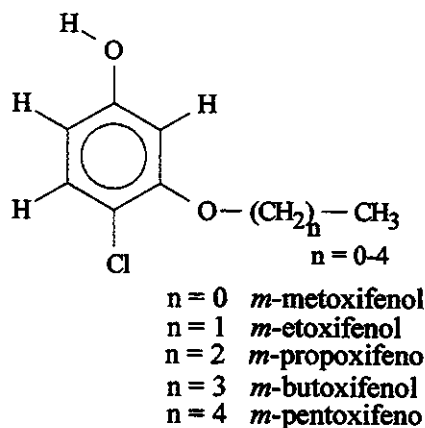


Figura 48. Representação estrutural das moléculas de *m*-alcoxifenóis.

Tabela 50: Afinidades protônicas na fase condensada via COSMO (em kcal.mol⁻¹) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Clorofenóis	% RC	log K _{ow} ^a	ES _{cosmo}	AP Fase aquosa
<i>m</i> -metoxifenol	97,52	3,80	-13,93	285,95
<i>m</i> -etoxifenol	81,48	4,75	-14,08	286,43
<i>m</i> -propoxifenol	23,59	6,14	-13,24	286,60
<i>m</i> -butoxifenol	11,17	7,17	-13,00	286,72
<i>m</i> -pentoxifenol	2,15	8,56	-12,84	286,77

^a[80]; ES_{cosmo}: efeito de solvente sobre os *m*-alcoxifenóis nas formas neutras via COSMO; %RC: % Resposta Calorimétrica: valores percentuais relativos à resposta calorimétrica sobre a respiração de *C. violaceum*.

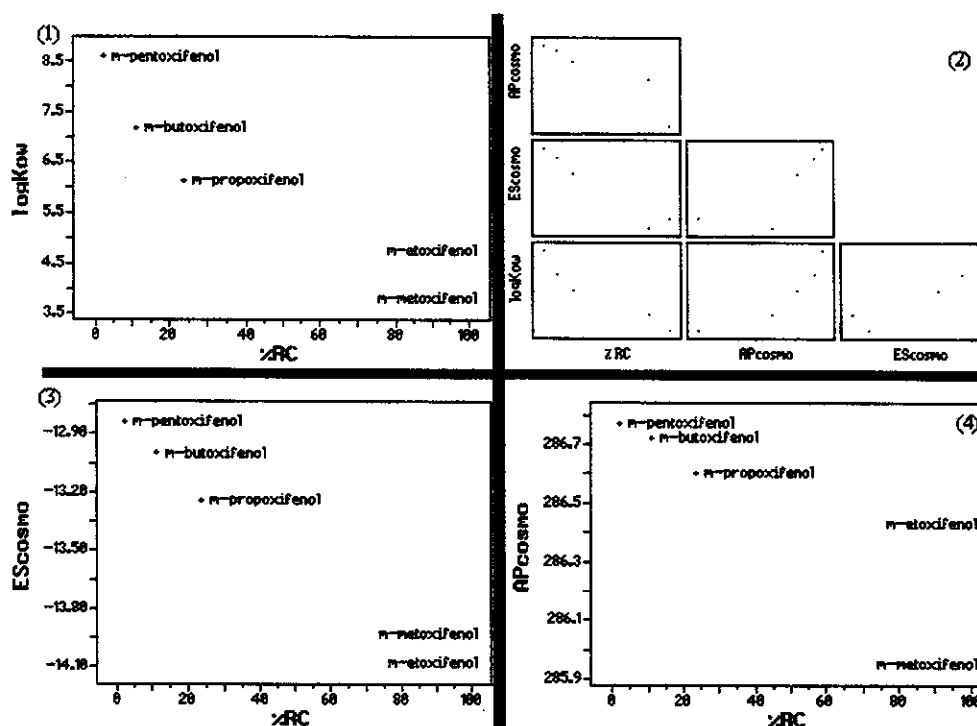


Figura 49: Análise exploratória dos dados obtidos teoricamente das logK_{ow}: coeficiente de partição; ES_{cosmo}: efeito de solvente via método COSMO; AP_{cosmo}: afinidades protônicas na fase condensada e %RC: os percentuais da resposta biológica dos *m*-alcoxifenóis frente a *C. violaceum*, através da microcalorimetria.

É possível observar através da análise exploratória (Figura 49), que quanto maior a afinidade protônica antes da entrada da molécula na mitocôndria, mais tóxica ela será. Sendo que isto é o oposto para o efeito de solvente, ou seja, quanto mais solvatada for a molécula em solução aquosa menos tóxica ela será. Por outro lado, quanto maior a cadeia lateral, ou seja maior coeficiente de partição mais intenso é o efeito inibitório do *m*-alcoxifenol.

ES: m -etoxifenol > m -metoxifenol > m -propoxifenol > m -butoxifenol > m -pentoxifenol.

APcosmo: m -metoxifenol < m -etoxifenol < m -propoxifenol < m -butoxifenol < m -pentoxifenol.

%RC: m -metoxifenol < m -etoxifenol < m -propoxifenol < m -butoxifenol < m -pentoxifenol.

logK_{ow}: m -metoxifenol < m -etoxifenol < m -propoxifenol < m -butoxifenol < m -pentoxifenol.

Observou-se que existe uma certa discrepância entre valores do efeito de solvente das moléculas metoxifenol e etoxifenol. Porém, conclui-se que os resultados obtidos para os m -alcoxifenóis estão de acordo com os resultados obtidos com os clorofenóis descritos anteriormente. Em outras palavras, a molécula deve possuir maior afinidade protônica e lipofilicidade antes que penetre na mitocôndria para que seja mais tóxica.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÃO GERAL

6.1 CONCLUSÃO GERAL.

Com as bases geradas através do MCG, foram realizados cálculos *ab initio* baseados na DFT (B3LYP) e QCISD para determinar propriedades físico-químicas (AE, PI, AP, efeito de deslocalização de carga, entalpia de formação e o efeito de solvente) de moléculas-teste com objetivo de verificar a viabilidade de utilizar-se a DFT.

A afinidade protônica neste etapa do trabalho alcançou bons resultados em ambos os níveis de cálculo, DFT e QCISD. Mas, os resultados obtidos com o funcional B3LYP são melhores em relação aos dados experimentais. Os valores de PI, obtidos através do funcional B3LYP, são também próximos dos experimentais.

Por outro lado, os valores de entalpia de formação calculadas, apresentaram erros da ordem de 7-9 kcal.mol⁻¹ em relação os dados experimentais. Utilizando-se métodos semiempíricos, AM1, PM3 e MNDO, gerou-se resultados bem mais próximos dos dados experimentais.

Ao calcular a entalpia de formação através de cálculo *ab initio* com vários métodos e conjuntos de bases, por exemplo B3LYP/6-31++G**, os resultados continuaram apresentando erros da ordem de até 10 kcal.mol⁻¹ em relação ao experimental. Erros desta ordem de grandeza também foram encontrados por Politzer *et al* [63] ao calcular a entalpia de formação para 54 compostos orgânicos, empregando o funcional BP86 com bases 6-31G**.

Para minimizar os desvios com dados experimentais foram criados termos aditivos de correção para vários estados de coordenação dos átomos de carbono, nitrogênio e oxigênio. Os resultados calculados de ΔH_f° para estes compostos foram reproduzidos com uma erro médio absoluto de cerca de 3 kcal.mol⁻¹ em relação aos dados experimentais.

O efeito de solvente, simulado através dos modelos IPCM e PCM, não foram adequados. Assim foram realizados cálculos usando-se um método misto (Onsager + algumas moléculas de solvente). Os resultados, empregando-se efeitos de solventes, são estritamente dependentes do nível de cálculo e da base utilizada na geração do melhor momento dipolar. Nos resultados de efeito de solvente obtidos para

moléculas-teste neutras, observou-se maior coerência nos valores, principalmente quando estima-se a influência de ligações de hidrogênio, o que foi permitido pelo método de Onsager.

No caso da afinidade eletrônica ambos os cálculos escolhidos confirmam a ordem de estabilidade entre estas moléculas, mas em relação aos resultados experimentais não apresentam grande semelhança.

Em outro cálculo observou-se que os valores de afinidade eletrônica para as moléculas de organoclorados obtidos de vários métodos e conjuntos de base amplamente divulgadas na literatura muitas vezes alcançam resultados comparáveis aos obtidos experimentalmente.

À partir da metodologia descrita na literatura [41], os valores obtidos da AE das moléculas-teste com inclusão da energia do ponto zero para ambas as moléculas neutras e aniônicas, apresentaram alguns resultados que se aproximam aos valores experimentais.

CLOROFENÓIS:

Observou-se que os valores da AE obtidos via energia de LUMO (ϵ_{LUMO}) empregando-se o método B3LYP/CEP-31G para as 15 moléculas de clorofenóis, apresentam uma boa aproximação aos dados experimentais, com erro médio de -1,66 eV, levando em consideração que o erro médio alcançado pelo mesmo método e conjunto de base para o cálculo desta propriedade (a diferença entre as energias da molécula neutra e iônica) é -3,48 eV. Os outros dois métodos HF/CEP-31G e MP2/CEP-31G não alcançaram bons resultados.

Considerando que nem os cálculos diretos, nem as energias dos orbitais virtuais representam quantitativamente os valores de AE, e verificando-se que as AEs calculadas são sistematicamente negativas em relação aos dados experimentais, pode-se supor que os erros médios podem ser utilizados como um fator de ajuste para todos os valores calculados.

Observou-se via análise da distribuição de carga de Mulliken e GAPT, que as APs das moléculas de clorofenóis apresentam uma boa concordância com a soma do ganho da densidade eletrônica sobre seus átomos de cloro, após a saída do próton.

Sendo assim, as moléculas de monoclорofenóis possuem maior AP do que a categoria diclorofenóis, que por sua vez, apresentam maior AP do que os triclorofenóis.

AP: monoclорofenóis > diclorofenóis > triclorofenóis.

GDECl: : monoclорofenóis < diclorofenóis < triclorofenóis.

Observou-se através da distribuição de carga de Mulliken e GAPT que o processo de ionização ocorre preferencialmente sobre o átomo de oxigênio dos sistemas neutros de clorofenóis, devido à maior densidade eletrônica localizada sobre ele. Esta densidade eletrônica correlaciona-se linearmente com o potencial de ionização para a categoria dos monoclорofenóis e não é predominante para as outras categorias. Por outro lado, os PIs das moléculas de mono- (com ligeira discrepância), di- e triclorofenóis apresentam uma correlação linear com a distribuição eletrônica sobre o anel de benzênio e os átomos de cloro e oxigênio, ou seja, à medida que uma molécula possui menor carga positiva sobre o anel benzênico, maior soma da densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e oxigênio, esta molécula provavelmente apresenta menor PI.

As AEs não se apresentaram como propriedades fáceis de serem calculadas para os clorofenóis, como esperado. Entretanto, a tendência das AEs está de acordo com a maior facilidade de acumular elétrons no anel aromático, aumentando à medida que a molécula possui maior carga positiva sobre o anel benzênico, além de uma menor densidade eletrônica sobre os átomos de cloro e oxigênio.

Na falta de dados experimentais, foram utilizados vários métodos para avaliar-se o comportamento dos clorofenóis em solução através de uma comparação entre cinco métodos: COSMO, ONSAGER, $\log K_{ow}$ (coeficiente de partição), GSE e ONSAGER envolvendo uma molécula de água.

Concluiu-se que, mesmo utilizando-se abordagens diferentes, a tendência das curvas é bastante similar, sendo que os valores obtidos pelos métodos GSE ($\log S_w$), COSMO e Onsager apresentam um desvio muito pequeno, em comparação com as abordagens ONSAGER com uma molécula de água e $\log K_{ow}$. Os resultados de solvatação via COSMO foram comparados com os valores de toxicidade destas moléculas, devido às predições feitas com relação ao aumento do número de átomos de cloro substituintes, avaliando as propriedades de maneira adequada entre as categorias monoclорofenóis, diclorofenóis e triclorofenóis, ao contrário do método Onsager, onde a distinção não é bem visível.

A análise dos dados de toxidez de clorofenóis em diferentes culturas bacterianas mostrou que estes compostos devem possuir um modo de ação similar para pelo menos três culturas bacterianas. A partir desta análise foram escolhidos os resultados obtidos para a cultura bacteriana de *Photobacterium phosphorium* com a finalidade de comparação do estudo prévio com os dados calculados e experimentais.

Das análises dos gráficos de componentes principais, os clorofenóis que apresentam valores maiores de $\log K_{ow}$, PI_g , PI_{cosmo} , $denCl$ (maior valor negativo) e valores menores de AP_g , AP_{cosmo} ,

ΔH_f° , A_{eg} , ES_{cosmo} e pK_a são os compostos mais tóxicos do conjunto analisado. Estes resultados concordam com trabalhos recentes que relacionam a acidez do meio e o efeito tóxico de fenóis.

Os vários cálculos teóricos efetuados e alguns dados experimentais mostram que a toxicidade dos clorofenóis está associada, principalmente, à acidez destes compostos e seus coeficientes de partição *n*-octanol/água. Para confirmar estes resultados, uma análise calorimétrica foi efetuada para avaliar se a substituição do hidrogênio da fenila por metila reduziria a toxicidade dos clorofenóis e desta forma, validar as conclusões deste trabalho. Verificou-se que o efeito tóxico do 4-MCF sobre a bactéria *C. Violaceum* é maior do que quando submetido ao *p*-cloroanisol.

O efeito tóxico dos *m*-alcoxifenóis foi avaliado a partir de seus dados experimentais da resposta calorimétrica sobre a respiração de *C. Violaceum* e suas afinidades protônicas calculadas na fase gasosa e condensada, como também com o efeito de solvente sobre estes compostos na forma neutra. O principal objetivo deste estudo foi testar a mesma correlação encontrada entre o efeito tóxicos dos clorofenóis e suas propriedades físico-químicas discutida anteriormente.

A análise dos dados de afinidade protônica, toxicidade frente a cultura bacteriana *C. violaceum* e valores do efeito de solvente confirmam a existência de uma correlação linear entre o efeito tóxico, afinidade protônica dos compostos em solução e efeito de solvente sobre estas moléculas na forma neutra.

6.2. PERSPECTIVAS FUTURAS.

Devido à extensão desse trabalho diversos pontos ainda precisam ser explorados no que se refere, principalmente, à obtenção de dados de atividade biológica dos clorofenóis e de seus análogos (cloroanisóis) dentro de um estudo microcalorimétrico envolvendo a mesma cultura bacteriana. À partir de tais dados pretende-se estudar o efeito de diferentes substituintes que poderiam minimizar algumas características responsáveis pela toxidez, tais como o caráter ácido, indicada nesta tese como o principal responsável pela a toxicidade deste espécies.

Gerar dados experimentais para as propriedades físico-químicas de todos os clorofenóis, devido à ausência destes dados na literatura, como também para permitir a comparação com os resultados teóricos e com outros dados tóxicos destas espécies.

Os clorofenóis causam danos ao meio ambiente, afetando diretamente o homem, a fauna e a flora. A capacidade destes compostos de se tornarem moléculas precursoras de poluentes atmosféricos extremamente tóxicos (dioxinas cloradas), gerados durante os processos de combustão de resíduos em incineradores, poderia ser investigada através da espectrometria de massa e por meio de cálculos teóricos.

Através de cálculos teóricos pretende-se entender melhor a interferência destes poluentes sobre o nosso sistema respiratório, estudando a interação das dioxinas sobre o grupo Heme.

PROJETO DE PÓS-DOCTORADO.

Para entender e estabelecer um possível mecanismo de desacoplamento da cadeia respiratória da *Escherichia coli* pela adição dos clorofenóis, é necessário um aprofundamento do estudo experimental envolvendo uma série de análogos (cloroanisóis) num estudo microcalorimétrico empregando-se a mesma cultura bacteriana (*Escherichia coli*), assim como, o estudo dos efeitos destes compostos sobre os microrganismos existentes no solo, com o objetivo de comparar a alteração do caráter ácido da hidroxila dos clorofenóis com os dados de resposta biológica obtidos microcalorimetricamente. Um esquema da combinação quimiométrica de dados teóricos das propriedades físico-químicas dos clorofenóis e cloroanisóis com estudo microcalorimétrico em relação a *Escherichia coli* e microrganismo do solo está representado na Figura 50.

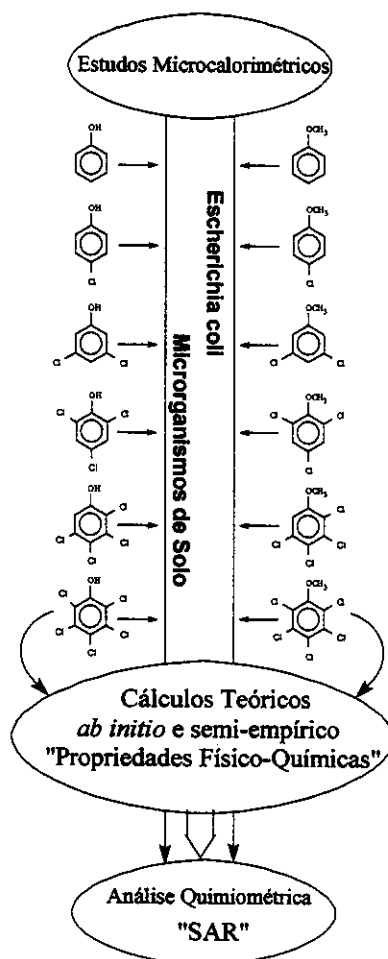


Figura 50: Esquema representativo da combinação de análise quimiométrica, estudos microcalorimétricos e teóricos sobre os efeitos tóxicos de duas séries de clorofenóis e cloroanisóis frente a *Escherichia coli* e os microrganismos de solo.

Este trabalho possibilitará a aquisição de um grande número de novas informações a respeito do possível desacoplamento da cadeia respiratória da *Escherichia coli*, e da correlação da resposta biológica, obtida por microcalorimetria, pela adição dos derivados compostos de clorofenóis e cloroanisóis mono-, di-, tri-, tetra- e penta-substituídos no processo de respiração da bactéria.

Ressalta-se que a disponibilidade de propriedades físico-químicas e o potencial de toxicidade de clorofenóis e de cloroanisóis são de fundamental importância para a compreensão dos muitos problemas ambientais e científicos relacionados à estas espécies.

6.3 REFERÊNCIAS

1. Brouwer, H. J. *Chem. Educ.* **1991**, 68, 695.
2. a) Dearden, J. C.; Calow, P.; Watts, C. "A predictable response" *Chemistry in Britain* October **1994**, 823. b) . http://www://europa.eu.int/comm/reform/index_en.htm.
3. <http://www.bdt.fat.org.br/publicacoes/padct/bio/cap9/3/rosana.html>
4. <http://wwwsr.unijui.tc.br/ambienteinteiro/dioxinas.pdf>
5. Alberici, R. M. "Fotodegradação de fenol e fenóis clorados catalisada por dióxido de titânio", *Tese de mestrado, Instituto de Química, UNICAMP*. **1992**.
6. http://sites.uol.com.br/acpo94/SEMINARIO_acpo.htm
7. Devillers, J.; Chambon, P. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **1986**, 37, 599.
8. Stone, M.; Jonathan, Ph. *Journal of chemometrics*. **1993**, 7, 455.
9. Liu, D.; Thomson, K.; Kaiser, K. L. E. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* **1982**, 29, 130.
10. McMahon, T. B.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2222.
11. Fujio, M.; McIver, R. T.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4017.
12. Grimsrud, E. P.; Caldwell, G.; Chowdhury, S.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4627.
13. Cumming, J. B.; French, M. A.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 12.
14. Smith, L.; Bjellerup, L.; Krook, S.; Westermarck, H. *Acta Chem. Scand.* **1953**, 7, 65.
15. Sinke, G. C.; Stull, D. R. *J. Phys. Chem.* **1958**, 62, 397.
16. Moulton, M. P.; Schultz, T. W. *Aquatic Toxicology*. **1986**, 8, 121.
17. Stevens, W. J.; Basch, H.; Krauss, M. *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 6026.
18. Hill, D. L.; Wheeler, J. A. *Phys. Rev.* **1953**, 89, 1102.
19. Griffin, J. J.; Wheeler, J. A. *Phys. Rev.* **1957**, 108, 311.
20. Morgon, N.; Custodio, R. *Química Nova*. **1995**, 18, 44.
21. Mohallem, J. R. *Z. Phys. D* 3, **1986**, 339.
22. Chattopadhyay, P.; Dreizler, R. M.; Trsic, M.; Fink, M. *Z. Physik* **1978**, A 285, 7.
23. Mohallem, J. R.; Dreizler, R. M.; Trsic, M. *Int. J. Quantum Chem. Symp.* **1986**, 20, 45.
24. Custodio, R.; Giordan, M.; Morgon N.; Goddard, J. D. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, 42, 411.
25. da Costa, H. F. M.; da Silva, A. B. F.; Trsic, M.; Simas A. M.; Aquino, A. J. A. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **1990**, 210, 63.
26. Silva, A. B. F.; Costa, H. F. M.; Trsic M.; Mohallem, J. R. *Molec. Phys.* **1989**, 68, 433.

- 27 Custodio, R.; Goddard, J. D.; Giordan M.; Morgon, N. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 580.
- 28 Custodio, R.; Goddard, J. D. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **1992**, 277, 263.
- 29 Vianna, R. O.; Custodio, R.; Chacham, H.; Mohallen, J. R. *Int. J. Quantum Chem. Symp.* **1992**, 26, 311.
- 30 Custodio, R.; Goddard, J. D. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **1993**, 281, 75.
- 31 Custodio, R.; Davis, W. M.; Goddard, J. D. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **1994**, 315, 163.
- 32 Morgon, N.; Custodio, R.; Riveros, J. M. *Chem. Phys. Letters*. **1995**, 235, 436.
- 33 Gaussian 94 M. J. Frisch, G. W. Trucks, M. Head-Gordon, P. M. W. Gill, M. W. Wong, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K. Rahavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. Defrees, J. Baker, J. J. P. Stewart e J. A. Pople, Revision D, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA (1994).
- 34 Cioslowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5039.
- 35 Guadagnini, P.; Bruns, R. *Química Nova*. **1996**, 19(2), 148.
- 36 Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027.
- 37 Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117.
- 38 Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, 65, 239.
- 39 Foresman, J. B. Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonlan, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16098.
- 40 Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1486.
- 41 Foresman, J. B.; Frisch, E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods: A guide to Using Gaussian*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, U.S.A, **1993**.
- 42 Frisch, M. J.; Frisch, Foresman, J. B. *Gaussian 94 User's Reference*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, USA, **1994**.
- 43 Klamt, A.; Jonas, V. *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 9972.
- 44 Ran, Y.; Jain, N.; Yalkowsky, S. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, 41, 1208.
- 45 Nelderand, J. A.; Mead, R. *Comput. J.* **1965**, 7, 308.
- 46 Nakatsuji, N.; Hada, M.; Yonezawa, T. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3109.
- 47 Nakatsuji, N.; Hada, M.; Yonezawa, T. *Chem. Phys. Lett.* **1983**, 95, 573.
- 48 Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.
- 49 Ziegler, T.; Gutsev, G.L. *J. Comp. Chem.* **1992**, 13, 1.

- 50 *Gaussian 98* (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, , T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.
- 51 Luke, B. T.; Loew, G. H.; Mclean, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3396.
- 52 Dixon, D. D.; Feller, D.; Peterson, K. A. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9405.
- 53 Takahata, Y.; Chong, D. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, No. 5, 10, 354.
- 54 Heinrich, N.; Koch, W.; Frenking, G. *Chem. Phys. Letters.* **1986**, *124*, 20.
- 55 Dewar, M.; Worley S. *J. Chem. Phys.* **1969**, *50*, 654.
- 56 Lossing, F. P. *Bull. Soc. Chim. Belges.* **1972**, *81*, 125.
- 57 Pople, J. A.; Curtiss, L. A. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 155.
- 58 a) Ingemann, S.; Nibbering, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1985**, 837. b) Born.; Ingemann, S.; Nibbering, M. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2000**, *194*, 103. c) Paulino, J. Squires, R. *J. Am. Soc.* **1991**, *113*, 5573.
- 59 d) Martin, D.; Hepburn, W. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 8139. e) Schulz, P. A.; Mead, R. D. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 1153.
- 60 Pople, J. A.; Luke, B. T.; Frisch, M. J.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1985**, *89*, 2198.
- 61 Andrew Streitwieser- Clayton H. Heathcock-Edward M. Kosower. *INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY* 4th edition, Appendix I, heats of formation.
- 62 Werner, A. S.; Tsai, B. P.; Baer, T. *J. Chem. Phys.* **1974**, *60*, 3650.
- 63 Habibollahzadeh, D.; Grice, M. E.; Concha, M. C.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 654.
- 64 Ben-Naim, A. *J. Chem. Phys.*, **1978**, *82*, 792.
- 65 Ben-Naim, A. *Solvation Thermodynamics*, Plenum Press, NY, **1987**.

- 66 Lide, D. R.; Frederikse, H. P. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics* 78th; CRC Press: New York, **1998**.
- 67 <http://webbook.nist.gov/>
- 68 Koopmans T. *Physica*. **1933**, *1*, 104.
- 69 Saito, H.; Sudo, M.; Shigeoka, T.; Yamauchi, F. *Environ. Toxicol. Chem.* **1991**, *10*, 235.
- 70 Schüürmann, G. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 9523.
- 71 M.A.Sharaf, D.L.Illman and B.Kowalski, “*Chemometrics*”. John Wiley & Sons, New York. **1986**.
- 72 <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/000001.htm>
- 73 *Environmental Health Criteria* 93 “Chlorophenols Other Than Pentaphenol” World Health Organization Geneva **1989**.
- 74 Dutka, B. J.; Nyholm, N.; Ptersen, J. *W. Res.* **1983**, *17*, 1363.
- 75 Lubert Stryer, “*Biochemistry*”. 4th ed. W. H. Fereemam & Company New York. **1995**.
- 76 Pereira, S. R.; Matheus, A.; Volpe, P.; Koch, N.; Frenking, W. *J. Fermentation e Bioengineering*. **1998**, *85*, 302.
- 77 Rutgers, M.; Van Bommel, S.; Breurg, A.; Van Andel, J.; Buetz, W. *Environ. Toxicol. Chem.* **1998**, *17*, 792.
- 78 a) Volpe, P.L.O. *Química Nova*. **1997**, *20*, 528.; b) Volpe, P.L.O. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 343.
- 79 James, A. M. *Thermal and Energetic Studies of Cellular Biological Systems*, 1st ed., Wright Bristol, UK **1987**.
- 80 Beezer, A. E.; Hunter, W. H.; Storey, D. E. *J. Pharm. Pharmacol.* **1980**, *32*, 815.

6.4-APÊNDICE I

Tabela 51: Conjunto de funções de bases (7s 6p) desenvolvido para o cloro, adaptado ao pseudopotencial SBK. [4s 2s 1s | 3p 2p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_i	α_i	C_i	α_i	C_i
0,06782	1,000	0,04660	1,000		
0,17129	0,359063	0,12084	0,258490		
0,43262	0,771532	0,31333	0,517028		
1,09264	-0,006654	0,81245	0,361049	0,81245	1,000
2,75964	-0,293587	2,10665	-0,028778		
6,96989	0,046555	5,46246	-0,022619		
17,60354	-0,009501				

Tabela 52: Conjunto de funções de bases (8s 8p) desenvolvido para o boron, adaptado ao pseudopotencial SBK. [5s 2s 1s | 5p 2p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_i	α_i	C_i	α_i	C_i
0,02776	1,000	0,02068	1,000		
0,06692	0,214483	0,04984	0,135930		
0,16131	0,556038	0,12014	0,372476		
0,38887	0,345246	0,28959	0,375928		
0,93744	0,003456	0,69802	0,216579		
2,25985	-0,147115	1,68253	0,092852	1,68253	1,000
5,44774	-0,008080	4,05561	0,025812		
13,13263	-0,004945	9,77570	0,013050		

Tabela 53: Conjunto de funções de bases (7s 8p) desenvolvido para o carbono, adaptado ao pseudopotencial SBK. [4s 2s 1s | 5p 2p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_i	α_i	C_i	α_i	C_i
0,03675	1,000	0,02859	1,000		
0,08868	0,161194	0,06931	0,103218		
0,21402	0,507859	0,16805	0,33334		
0,51649	0,426990	0,40742	0,390319		
1,24645	0,042714	0,98778	0,251067	0,98778	1,000
3,00807	-0,135801	2,3948	0,116104		
7,25942	-0,037127	5,80605	0,032028		
		14,07641	0,015978		

Tabela 54: Conjunto de funções de bases (7s 9p) desenvolvido para o nitrogênio, adaptado ao pseudopotencial SBK. [4s 2s 1s | 6p 2p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_I	α_i	C_I	α_i	C_I
0,04925	1,000	0,03914	1,000		
0,11911	0,144152	0,09366	0,086339		
0,28808	0,489816	0,22409	0,304803		
0,69677	0,445107	0,53617	0,380402		
1,68523	0,069189	1,28287	0,279876	1,28287	1,000
4,07593	-0,138207	3,06945	0,130039		
9,85816	-0,042849	7,34412	0,048643		
		17,57188	0,012325		
		42,0433	0,002798		

Tabela 55: Conjunto de funções de bases (7s 9p) desenvolvido para o oxigênio, adaptado ao pseudopotencial SBK. [4s 2s 1s | 6p 2p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_I	α_i	C_I	α_i	C_I
0,07018	1,000	0,0435	1,000		
0,16896	0,161934	0,1035	0,068551		
0,40677	0,489018	0,24623	0,262351		
0,97932	0,437239	0,58579	0,361973		
2,35773	0,056543	1,39361	0,309547	1,39361	1,000
5,6763	-0,138682	3,31547	0,166683		
13,66585	-0,040101	7,88766	0,067509		
		18,76512	0,017554		
		44,64331	0,007505		

Tabela 56: Conjunto de funções de bases (7s 8p) desenvolvido para o flour, adaptado ao pseudopotencial SBK. [5s 1s 1s | 6p 1p 1p]

Orbital s		Orbital p		Orbital d	
α_i	C_I	α_i	C_I	α_i	C_I
0,09402	1,000	0,05221	1,000		
0,22702	1,000	0,12754	1,000		
0,54815	0,487092	0,31155	0,257814		
1,32353	0,436901	0,76102	0,37297		
3,19568	0,031002	1,85893	0,304331	1,85893	1,000
7,71603	-0,131696	4,54079	0,179098		
18,6305	-0,036628	11,09173	0,052297		
		27,09367	0,026808		

Tabela 57: Afinidades protônicas (em kcal.mol⁻¹), obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31G** e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Molécula	E _{elétr} (u.a.)	E _{vib} (kcal. mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-767,0748	66,503	-481278,2	352,3
2-MCF ⁻	-766,5009	57,175	-480927,4	
3-MCF	-767,0729	66,403	-481277,2	350,1
3-MCF ⁻	-766,5025	57,058	-480928,6	
4-MCF	-767,0723	66,389	-481276,8	351,4
4-MCF ⁻	-766,4999	57,129	-480926,9	
2,3-DCF	-1226,6639	60,734	-769680,8	345,3
2,3-DCF ⁻	-1226,1012	51,47	-769336,9	
2,4-DCF	-1226,6670	60,758	-769682,7	344,8
2,4-DCF ⁻	-1226,1054	51,638	-769339,4	
2,5-DCF	-1226,6677	60,738	-769683,2	343,4
2,5-DCF ⁻	-1226,1082	51,529	-769341,3	
2,6-DCF	-1226,6647	60,826	-769681,2	342,9
2,6-DCF ⁻	-1226,1060	51,693	-769339,7	
3,4-DCF	-1226,6614	60,612	-769679,3	344,0
3,4-DCF ⁻	-1226,1009	51,424	-769336,8	
3,5-DCF	-1226,6656	60,641	-769681,9	341,6
3,5-DCF ⁻	-1226,1089	51,423	-769341,8	
2,3,4-TCF	-1686,2511	54,935	-1058082,2	339,8
2,3,4-TCF ⁻	-1685,6975	45,85	-1057743,8	
2,3,5-TCF	-1686,2555	54,95	-1058084,9	337,4
2,3,5-TCF ⁻	-1685,7057	45,797	-1057749,0	
2,3,6-TCF	-1686,2529	55,018	-1058083,2	336,6
2,3,6-TCF ⁻	-1685,7045	45,952	-1057748,1	
2,4,5-TCF	-1686,2550	54,934	-1058084,6	338,0
2,4,5-TCF ⁻	-1685,7043	45,894	-1057748,1	
2,4,6-TCF	-1686,2555	55,052	-1058084,8	336,2
2,4,6-TCF ⁻	-1685,7078	46,107	-1057750,0	
3,4,5-TCF	-1686,2488	54,817	-1058080,8	337,5
3,4,5-TCF ⁻	-1685,6989	45,734	-1057744,8	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elétr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 58: Afinidade prótonica obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/CEP-31G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Molécula	$E_{\text{elctr}} (u.a.)$	$E_{\text{vib}} (\text{kcal.mol}^{-1})$	$H(X) (\text{kcal.mol}^{-1})$	AP (kcal.mol^{-1})
2-MCF	-66,0589	66,503	-41383,7	348,1
2-MCF ⁻	-65,4917	57,175	-41037,2	
3-MCF	-66,0586	66,403	-41383,7	345,6
3-MCF ⁻	-65,4954	57,058	-41039,6	
4-MCF	-66,0584	66,389	-41383,6	346,8
4-MCF ⁻	-65,4934	57,129	-41038,3	
2,3-DCF	-80,1316	60,734	-50220,3	340,3
2,3-DCF ⁻	-79,5769	51,47	-49881,5	
2,4-DCF	-80,1369	60,758	-50223,6	339,4
2,4-DCF ⁻	-79,5838	51,638	-49885,6	
2,5-DCF	-80,1374	60,738	-50223,9	338,1
2,5-DCF ⁻	-79,5862	51,529	-49887,2	
2,6-DCF	-80,1325	60,826	-50220,7	337,8
2,6-DCF ⁻	-79,582	51,693	-49884,4	
3,4-DCF	-80,1313	60,612	-50220,2	338,7
3,4-DCF ⁻	-79,5793	51,424	-49883,0	
3,5-DCF	-80,1366	60,641	-50223,5	336,0
3,5-DCF ⁻	-79,5889	51,423	-49889,0	
2,3,4-TCF	-94,2026	54,935	-59055,8	333,8
2,3,4-TCF ⁻	-93,6586	45,85	-58723,5	
2,3,5-TCF	-94,2082	54,95	-59059,3	331,2
2,3,5-TCF ⁻	-93,6681	45,797	-58729,5	
2,3,6-TCF	-94,2038	55,018	-59056,4	330,7
2,3,6-TCF ⁻	-93,6648	45,952	-58727,3	
2,4,5-TCF	-94,2081	54,934	-59059,2	331,8
2,4,5-TCF ⁻	-93,6673	45,894	-58728,9	
2,4,6-TCF	-94,2084	55,052	-59059,3	330,1
2,4,6-TCF ⁻	-93,6705	46,107	-58730,7	
3,4,5-TCF	-94,2021	54,817	-59055,5	331,1
3,4,5-TCF ⁻	-93,6623	45,734	-58725,9	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elctr} : Energia eletrônica; E_{vib} : Energia de vibração; E_{rot} : Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans} : Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 59: Afinidade protônica obtidas, considerando-se as otimizações moleculares a nível HF/CEP-31++G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Molécula	$E_{\text{elctr}} (u.a.)$	$E_{\text{vib}} (\text{kcal.mol}^{-1})$	$H(X) (\text{kcal.mol}^{-1})$	AP (kcal.mol^{-1})
2-MCF	-66,0589	66,503	-41383,7	340,3
2-MCF ⁻	-65,5041	57,175	-41044,9	
3-MCF	-66,0586	66,403	-41383,7	337,7
3-MCF ⁻	-65,5079	57,058	-41047,4	
4-MCF	-66,0584	66,389	-41383,6	338,8
4-MCF ⁻	-65,5061	57,129	-41046,2	
2,3-DCF	-80,1316	60,734	-50220,3	332,0
23-DCF ⁻	-79,5902	51,470	-49889,8	
24-DCF	-80,1369	60,758	-50223,6	331,1
24-DCF ⁻	-79,5971	51,638	-49894,0	
25-DCF	-80,1374	60,738	-50223,9	329,8
25-DCF ⁻	-79,5994	51,529	-49895,5	
26-DCF	-80,1325	60,826	-50220,7	329,5
26-DCF ⁻	-79,5952	51,693	-49892,7	
34-DCF	-80,1313	60,612	-50220,2	330,0
34-DCF ⁻	-79,5931	51,424	-49891,7	
35-DCF	-80,1366	60,641	-50223,5	327,6
35-DCF ⁻	-79,6023	51,423	-49897,4	
2,3,4-TCF	-94,2026	54,935	-59055,8	324,6
2,3,4-TCF ⁻	-93,6731	45,850	-58732,6	
2,3,5-TCF	-94,2082	54,950	-59059,3	322,1
2,3,5-TCF ⁻	-93,6826	45,797	-58738,6	
2,3,6-TCF	-94,2038	55,018	-59056,4	321,6
2,3,6-TCF ⁻	-93,6792	45,952	-58736,3	
2,4,5-TCF	-94,2081	54,934	-59059,2	322,7
2,4,5-TCF ⁻	-93,6818	45,894	-58738,0	
2,4,6-TCF	-94,2084	55,052	-59059,3	321,0
2,4,6-TCF ⁻	-93,6849	46,107	-58739,7	
3,4,5-TCF	-94,2021	54,817	-59055,5	321,8
3,4,5-TCF ⁻	-93,6771	45,734	-58735,2	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elctr} : Energia eletrônica; E_{vib} : Energia de vibração; E_{rot} : Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans} : Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 60: Afinidade protônica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível MP2/CEP-31G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Molécula	E _{elctr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-66,6562	66,503	-41758,6	339,9
2-MCF ⁻	-66,102	57,175	-41420,1	
3-MCF	-66,6559	66,403	-41758,5	337,5
3-MCF ⁻	-66,1056	57,058	-41422,5	
4-MCF	-66,6552	66,389	-41758,0	339,4
4-MCF ⁻	-66,1019	57,129	-41420,1	
2,3-DCF	-80,7697	60,734	-50620,7	332,5
23-DCF ⁻	-80,2275	51,470	-50289,7	
24-DCF	-80,7725	60,758	-50622,4	332,4
24-DCF ⁻	-80,2306	51,638	-50291,5	
25-DCF	-80,7731	60,738	-50622,8	330,4
25-DCF ⁻	-80,2343	51,529	-50293,9	
26-DCF	-80,7692	60,826	-50620,3	330,3
26-DCF ⁻	-80,2307	51,693	-50291,5	
34-DCF	-80,7686	60,612	-50620,1	331,6
34-DCF ⁻	-80,2279	51,424	-50290,0	
35-DCF	-80,7726	60,641	-50622,6	328,4
35-DCF ⁻	-80,237	51,423	-50295,7	
2,3,4-TCF	-94,8815	54,935	-59481,8	327,0
2,3,4-TCF ⁻	-94,3483	45,850	-59156,3	
2,3,5-TCF	-94,8854	54,950	-59484,2	323,8
2,3,5-TCF ⁻	-94,3571	45,797	-59161,9	
2,3,6-TCF	-94,8818	55,018	-59481,9	323,4
2,3,6-TCF ⁻	-94,3543	45,952	-59159,9	
2,4,5-TCF	-94,8847	54,934	-59483,8	325,0
2,4,5-TCF ⁻	-94,3547	45,894	-59160,3	
2,4,6-TCF	-94,8842	55,052	-59483,4	323,5
2,4,6-TCF ⁻	-94,3567	46,107	-59161,3	
3,4,5-TCF	-94,8805	54,817	-59481,3	324,3
3,4,5-TCF ⁻	-94,3515	45,734	-59158,4	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elctr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H(H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 61: Afinidade protônica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível MP2/CEP-31++G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G

Molécula	E _{elctr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-66,6562	66,503	-41758,6	318,3
2-MCF ⁻	-66,1364	57,175	-41441,7	
3-MCF	-66,6559	66,403	-41758,5	315,9
3-MCF ⁻	-66,1399	57,058	-41444,0	
4-MCF	-66,6552	66,389	-41758,0	317,8
4-MCF ⁻	-66,1364	57,129	-41441,8	
2,3-DCF	-80,7697	60,734	-50620,7	309,8
23-DCF ⁻	-80,2636	51,470	-50312,4	
24-DCF	-80,7725	60,758	-50622,4	310,0
24-DCF ⁻	-80,2663	51,638	-50313,9	
25-DCF	-80,7731	60,738	-50622,8	308,0
25-DCF ⁻	-80,2700	51,529	-50316,3	
26-DCF	-80,7692	60,826	-50620,3	308,2
26-DCF ⁻	-80,2659	51,693	-50313,6	
34-DCF	-80,7686	60,612	-50620,1	-----
34-DCF ⁻	-----	51,424	-----	
35-DCF	-80,7726	60,641	-50622,6	305,6
35-DCF ⁻	-80,2733	51,423	-50318,5	
2,3,4-TCF	-94,8815	54,935	-59481,8	-----
2,3,4-TCF ⁻	-----	45,85	-----	
2,3,5-TCF	-94,8854	54,95	-59484,2	299,7
2,3,5-TCF ⁻	-94,3955	45,797	-59186,0	
2,3,6-TCF	-94,8818	55,018	-59481,9	299,6
2,3,6-TCF ⁻	-94,3922	45,952	-59183,7	
2,4,5-TCF	-94,8847	54,934	-59483,8	-----
2,4,5-TCF ⁻	-----	45,894	-----	
2,4,6-TCF	-94,8842	55,052	-59483,4	300,2
2,4,6-TCF ⁻	-94,394	46,107	-59184,7	
3,4,5-TCF	-94,8805	54,817	-59481,3	297,7
3,4,5-TCF ⁻	-94,3940	45,734	-59185,1	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elctr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 62: Afinidade prótonica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G

Molécula	E _{elctr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-67,6936	66,503	-42409,5	340,9
2-MCF ⁻	-67,1379	57,175	-42070,2	
3-MCF	-67,6927	66,403	-42409,1	337,7
3-MCF ⁻	-67,142	57,058	-42072,9	
4-MCF	-67,6921	66,389	-42408,7	339,5
4-MCF ⁻	-67,1387	57,129	-42070,7	
2,3-DCF	-81,9936	60,734	-51388,7	333,1
23-DCF ⁻	-81,4503	51,47	-51057,0	
24-DCF	-81,9977	60,758	-51391,3	332,5
24-DCF ⁻	-81,4556	51,638	-51060,2	
25-DCF	-81,9982	60,738	-51391,6	330,7
25-DCF ⁻	-81,4589	51,529	-51062,4	
26-DCF	-81,9941	60,826	-51388,9	330,8
26-DCF ⁻	-81,4547	51,693	-51059,6	
34-DCF	-81,992	60,612	-51387,8	331,3
34-DCF ⁻	-81,4517	51,424	-51058,0	
35-DCF	-81,997	60,641	-51390,9	328,1
35-DCF ⁻	-81,4618	51,423	-51064,3	
2,3,4-TCF	-96,2917	54,935	-60366,7	327,2
2,3,4-TCF ⁻	-95,7582	45,85	-60041,0	
2,3,5-TCF	-96,2966	54,95	-60369,8	324,2
2,3,5-TCF ⁻	-95,7678	45,797	-60047,1	
2,3,6-TCF	-96,2927	55,018	-60367,2	323,8
2,3,6-TCF ⁻	-95,7646	45,952	-60044,9	
2,4,5-TCF	-96,296	54,934	-60369,4	325,0
2,4,5-TCF ⁻	-95,7661	45,894	-60045,9	
2,4,6-TCF	-96,2964	55,052	-60369,5	323,5
2,4,6-TCF ⁻	-95,7689	46,107	-60047,5	
3,4,5-TCF	-96,2902	54,817	-60365,9	324,0
3,4,5-TCF ⁻	-95,7618	45,734	-60043,4	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elctr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 63: Afinidade prótonica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31++G e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G.

Molécula	E _{elétr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-67,6936	66,503	-42409,5	329,7
2-MCF ⁻	-67,1557	57,175	-42081,3	
3-MCF	-67,6927	66,403	-42409,1	326,3
3-MCF ⁻	-67,1602	57,058	-42084,3	
4-MCF	-67,6921	66,389	-42408,7	327,9
4-MCF ⁻	-67,1571	57,129	-42082,3	
2,3-DCF	-81,9936	60,734	-51388,7	322,2
23-DCF ⁻	-81,4677	51,47	-51068,0	
24-DCF	-81,9977	60,758	-51391,3	321,9
24-DCF ⁻	-81,4726	51,638	-51070,9	
25-DCF	-81,9982	60,738	-51391,6	320,0
25-DCF ⁻	-81,476	51,529	-51073,1	
26-DCF	-81,9941	60,826	-51388,9	320,3
26-DCF ⁻	-81,4714	51,693	-51070,1	
34-DCF	-81,992	60,612	-51387,8	320,1
34-DCF ⁻	-81,4696	51,424	-51069,2	
35-DCF	-81,997	60,641	-51390,9	317,2
35-DCF ⁻	-81,4792	51,423	-51075,2	
2,3,4-TCF	-96,2917	54,935	-60366,7	316,5
2,3,4-TCF ⁻	-95,7752	45,85	-60051,7	
2,3,5-TCF	-96,2966	54,95	-60369,8	313,5
2,3,5-TCF ⁻	-95,7848	45,797	-60057,8	
2,3,6-TCF	-96,2927	55,018	-60367,2	313,3
2,3,6-TCF ⁻	-95,7813	45,952	-60055,4	
2,4,5-TCF	-96,296	54,934	-60369,4	314,4
2,4,5-TCF ⁻	-95,783	45,894	-60056,5	
2,4,6-TCF	-96,2964	55,052	-60369,5	313,2
2,4,6-TCF ⁻	-95,7854	46,107	-60057,8	
3,4,5-TCF	-96,2902	54,817	-60365,9	313,1
3,4,5-TCF ⁻	-95,7791	45,734	-60054,3	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elétr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H(H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 64: Afinidade protônica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/base do MCG e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G

Molécula	E _{elctr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-66,3666	66,503	-41576,9	348,7
2-MCF ⁻	-65,7984	57,175	-41229,6	
3-MCF	-66,3657	66,403	-41576,4	346,8
3-MCF ⁻	-65,8006	57,058	-41231,1	
4-MCF	-66,3652	66,389	-41576,1	347,9
4-MCF ⁻	-65,7984	57,129	-41229,7	
2,3-DCF	-80,4673	60,734	-50430,9	342,3
23-DCF ⁻	-79,9094	51,47	-50090,1	
24-DCF	-80,4716	60,758	-50433,6	341,8
24-DCF ⁻	-79,9147	51,638	-50093,3	
25-DCF	-80,4723	60,738	-50434,0	340,5
25-DCF ⁻	-79,9173	51,529	-50095,0	
26-DCF	-80,4684	60,826	-50431,5	339,8
26-DCF ⁻	-79,9147	51,693	-50093,2	
34-DCF	-80,4662	60,612	-50430,3	340,9
34-DCF ⁻	-79,9106	51,424	-50090,9	
35-DCF	-80,471	60,641	-50433,3	338,8
35-DCF ⁻	-79,9188	51,423	-50096,1	
2,3,4-TCF	-94,5662	54,935	-59283,9	301,7
2,3,4-TCF ⁻	-94,0733	45,85	-58983,7	
2,3,5-TCF	-94,5716	54,95	-59287,3	334,6
2,3,5-TCF ⁻	-94,0261	45,797	-58954,2	
2,3,6-TCF	-94,5681	55,018	-59285,0	333,7
2,3,6-TCF ⁻	-94,0242	45,952	-58952,8	
2,4,5-TCF	-94,5713	54,934	-59287,1	335,1
2,4,5-TCF ⁻	-94,0252	45,894	-58953,5	
2,4,6-TCF	-94,5718	55,052	-59287,3	333,5
2,4,6-TCF ⁻	-94,0285	46,107	-58955,4	
3,4,5-TCF	-94,5651	54,817	-59283,4	334,5
3,4,5-TCF ⁻	-94,02	45,734	-58950,4	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elctr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 65: Afinidade protônica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/base do MCG e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G

Molécula	E _{elct} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-67,9545	66,503	-42573,2	339,9
2-MCF ⁻	-67,4003	57,175	-42234,8	
3-MCF	-67,9527	66,403	-42572,2	337,2
3-MCF ⁻	-67,4028	57,058	-42236,5	
4-MCF	-67,9521	66,389	-42571,8	338,7
4-MCF ⁻	-67,4	57,129	-42234,7	
2,3-DCF	-82,2775	60,734	-51566,8	333,9
23-DCF ⁻	-81,733	51,47	-51234,4	
24-DCF	-82,2805	60,758	-51568,7	333,5
24-DCF ⁻	-81,7368	51,638	-51236,7	
25-DCF	-82,2812	60,738	-51569,2	332,0
25-DCF ⁻	-81,7398	51,529	-51238,7	
26-DCF	-82,2781	60,826	-51567,1	331,8
26-DCF ⁻	-81,7372	51,693	-51236,8	
34-DCF	-82,2751	60,612	-51565,4	332,2
34-DCF ⁻	-81,7334	51,424	-51234,8	
35-DCF	-82,2791	60,641	-51567,9	329,7
35-DCF ⁻	-81,7414	51,423	-51239,8	
2,3,4-TCF	-96,5988	54,935	-60559,4	329,2
2,3,4-TCF ⁻	-96,062	45,85	-60231,7	
2,3,5-TCF	-96,603	54,95	-60562,0	326,7
2,3,5-TCF ⁻	-96,0702	45,797	-60236,8	
2,3,6-TCF	-96,6003	55,018	-60560,2	326,2
2,3,6-TCF ⁻	-96,0684	45,952	-60235,5	
2,4,5-TCF	-96,6025	54,934	-60561,7	327,4
2,4,5-TCF ⁻	-96,0687	45,894	-60235,8	
2,4,6-TCF	-96,6029	55,052	-60561,9	326,0
2,4,6-TCF ⁻	-96,0714	46,107	-60237,3	
3,4,5-TCF	-96,5965	54,817	-60558,1	326,4
3,4,5-TCF ⁻	-96,0643	45,734	-60233,2	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elct}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H(H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 66: Afinidade protônica (em kcal.mol⁻¹) obtidas, considerando-se as geometrias otimizadas em nível MP2/base do MCG e o cálculo de frequência em HF/CEP-31G

Molécula	E _{elétr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-67,4132	66,503	-42233,6	344,6
2-MCF ⁻	-66,8516	57,175	-41890,5	
3-MCF	-67,4112	66,403	-42232,4	342,3
3-MCF ⁻	-66,8533	57,058	-41891,7	
4-MCF	-67,4104	66,389	-42231,9	343,8
4-MCF ⁻	-66,8501	57,129	-41889,6	
2,3-DCF	-81,6446	60,734	-51169,7	338,9
23-DCF ⁻	-81,0921	51,47	-50832,2	
24-DCF	-81,6464	60,758	-51170,8	339,0
24-DCF ⁻	-81,094	51,638	-50833,3	
25-DCF	-81,6471	60,738	-51171,3	337,3
25-DCF ⁻	-81,0972	51,529	-50835,4	
26-DCF	-81,6448	60,826	-51169,7	337,0
26-DCF ⁻	-81,0955	51,693	-50834,2	
34-DCF	-81,6419	60,612	-51168,1	337,7
34-DCF ⁻	-81,0914	51,424	-50831,9	
35-DCF	-81,645	60,641	-51170,1	335,3
35-DCF ⁻	-81,0984	51,423	-50836,2	
2,3,4-TCF	-95,8745	54,935	-60104,9	334,8
2,3,4-TCF ⁻	-95,3289	45,85	-59771,6	
2,3,5-TCF	-95,8778	54,95	-60107,0	332,2
2,3,5-TCF ⁻	-95,3362	45,797	-59776,3	
2,3,6-TCF	-95,8757	55,018	-60105,6	331,7
2,3,6-TCF ⁻	-95,335	45,952	-59775,3	
2,4,5-TCF	-95,8771	54,934	-60106,6	333,1
2,4,5-TCF ⁻	-95,3343	45,894	-59775,0	
2,4,6-TCF	-----	55,052	-----	-----
2,4,6-TCF ⁻	-95,3364	46,107	-59776,1	
3,4,5-TCF	-----	54,817	-----	-----
3,4,5-TCF ⁻	-95,3306	45,734	-59772,8	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{elétr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H (H⁻)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 67: O efeito de solvente sobre a afinidade protônica via o método de ONSAGER (em kcal.mol⁻¹) considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G e cálculo de frequência em nível de HF/CEP-31G.

Molécula	E _{eletr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-767,07475	66,503	-481278,2	352,3
2-MCF ⁻	-766,50087	57,175	-480927,4	
3-MCF	-767,07294	66,403	-481277,2	350,1
3-MCF ⁻	-766,50253	57,058	-480928,6	
4-MCF	-767,07233	66,389	-481276,8	351,4
4-MCF ⁻	-766,49993	57,129	-480926,9	
2,3-DCF	-1226,66389	60,734	-769680,8	345,3
2,3-DCF ⁻	-1226,10117	51,470	-769336,9	
2,4-DCF	-1226,66699	60,758	-769682,7	344,8
2,4-DCF ⁻	-1226,10536	51,638	-769339,4	
2,5-DCF	-1226,66774	60,738	-769683,2	343,4
2,5-DCF ⁻	-1226,10820	51,529	-769341,3	
2,6-DCF	-1226,66469	60,826	-769681,2	342,9
2,6-DCF ⁻	-1226,10604	51,693	-769339,7	
3,4-DCF	-1226,66143	60,612	-769679,3	344,0
3,4-DCF ⁻	-1226,10090	51,424	-769336,8	
3,5-DCF	-1226,66556	60,641	-769681,9	341,6
3,5-TCF ⁻	-1226,10887	51,423	-769341,8	
2,3,4-TCF	-1686,25115	54,935	-1058082,2	339,8
2,3,4-TCF ⁻	-1685,69750	45,850	-1057743,8	
2,3,5-TCF	-1686,25555	54,950	-1058084,9	337,4
2,3,5-TCF ⁻	-1685,70569	45,797	-1057749,0	
2,3,6-TCF	-1686,25290	55,018	-1058083,2	336,6
2,3,6-TCF ⁻	-1685,70446	45,952	-1057748,1	
2,4,5-TCF	-1686,25497	54,934	-1058084,6	338,0
2,4,5-TCF ⁻	-1685,70435	45,894	-1057748,1	
2,4,6-TCF	-1686,25549	55,052	-1058084,8	336,2
2,4,6-TCF ⁻	-1685,70779	46,107	-1057750,0	
3,4,5-TCF	-1686,24885	54,817	-1058080,8	337,5
3,4,5-TCF ⁻	-1685,69890	45,734	-1057744,8	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{eletr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H(H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV=(0,59).

Tabela 68: Efeito de solvente sobre a afinidade protônica calculado com o método COSMO (em kcal.mol⁻¹) considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G e cálculo de frequência em nível de HF/CEP-31G.

Molécula	E _{electr} (u.a.)	E _{vib} (kcal.mol ⁻¹)	H(X) (kcal.mol ⁻¹)	AP (kcal.mol ⁻¹)
2-MCF	-67,7046	66,503	-42416,4	280,8
2-MCF ⁻	-67,2446	57,175	-42137,1	
3-MCF	-67,7108	66,403	-42420,4	283,8
3-MCF ⁻	-67,2460	57,058	-42138,1	
4-MCF	-67,7120	66,389	-42421,2	293,5
4-MCF ⁻	-67,2319	57,129	-42129,2	
2,3-DCF	-82,0037	60,734	-51395,1	279,2
2,3-DCF ⁻	-81,5464	51,47	-51117,3	
2,4-DCF	-82,0072	60,758	-51397,2	278,2
2,4-DCF ⁻	-81,5517	51,638	-51120,5	
2,5-DCF	-82,0079	60,738	-51397,7	277,9
2,5-DCF ⁻	-81,5527	51,529	-51121,3	
2,6-DCF	-82,0056	60,826	-51396,2	277,5
2,6-DCF ⁻	-81,5512	51,693	-51120,1	
3,4-DCF	-82,0086	60,612	-51398,3	282,5
3,4-DCF ⁻	-81,5461	51,424	-51117,2	
3,5-DCF	-82,0137	60,641	-51401,4	281,4
3,5-TCF ⁻	-81,5530	51,423	-51121,5	
2,3,4-TCF	-96,3002	54,935	-60372,0	277,8
2,3,4-TCF ⁻	-95,8453	45,85	-60095,7	
2,3,5-TCF	-96,3047	54,95	-60374,8	276,9
2,3,5-TCF ⁻	-95,8512	45,797	-60099,4	
2,3,6-TCF	-96,3025	55,018	-60373,4	275,5
2,3,6-TCF ⁻	-95,8513	45,952	-60099,3	
2,4,5-TCF	-96,3050	54,934	-60375,1	278,1
2,4,5-TCF ⁻	-95,8498	45,894	-60098,5	
2,4,6-TCF	-96,3060	55,052	-60375,6	276,1
2,4,6-TCF ⁻	-95,8541	46,107	-60100,9	
3,4,5-TCF	-96,3044	54,817	-60374,8	280,4
3,4,5-TCF ⁻	-95,8454	45,734	-60095,9	

M: Molécula na forma neutra; M⁻: Molécula na forma iônica; E_{electr}: Energia eletrônica; E_{vib}: Energia de vibração; E_{rot}: Energia de rotação (0,889 kcal. mol⁻¹); E_{trans}: Energia de translação (0,889 kcal. mol⁻¹); H(X): Entalpia de cada espécie; H(H⁺)=1,479, sendo P pressão e V volume, PV= (0,59).

Tabela 69: Potencial de ionização (em eV) obtido, considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/CEP-31G.

Molécula	Neutro (u.a.)	Cátion (u.a.)	PI (eV)
2-MCF	-66,0589	-65,7662	7,96
3-MCF	-66,0586	-65,7659	7,97
4-MCF	-66,0584	-65,7682	7,90
2,3-DCF	-80,1316	-79,8296	8,22
2,4-DCF	-80,1369	-79,8341	8,24
2,5-DCF	-80,1374	-79,8309	8,34
2,6-DCF	-80,1325	-79,8282	8,28
3,4-DCF	-80,1313	-79,8300	8,20
3,5-DCF	-80,1366	-79,8312	8,31
2,3,4-TCF	-94,2026	-93,8933	8,42
2,3,5-TCF	-94,2082	-93,8917	8,61
2,3,6-TCF	-94,2038	-93,8913	8,50
2,4,5-TCF	-94,2081	-93,8947	8,53
2,4,6-TCF	-94,2084	-93,8952	8,52
3,4,5-TCF	-94,2021	-93,8916	8,45

Tabela 70: Potencial de ionização (em eV) obtido, considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G.

Molécula	Neutro (u.a.)	Cátion (u.a.)	PI (eV)
2-MCF	-67,6936	-67,3724	8,74
3-MCF	-67,6927	-67,3723	8,72
4-MCF	-67,6921	-67,3783	8,54
2,3-DCF	-81,9936	-81,6661	8,91
2,4-DCF	-81,9977	-81,6749	8,78
2,5-DCF	-81,9982	-81,6705	8,92
2,6-DCF	-81,9941	-81,6663	8,92
3,4-DCF	-81,992	-81,6711	8,73
3,5-DCF	-81,997	-81,6647	9,04
2,3,4-TCF	-96,2917	-95,9647	8,90
2,3,5-TCF	-96,2966	-95,9605	9,15
2,3,6-TCF	-96,2927	-95,9627	8,98
2,4,5-TCF	-96,296	-95,9677	8,93
2,4,6-TCF	-96,2964	-95,9674	8,95
3,4,5-TCF	-96,2902	-95,9613	8,95

Tabela 71: Potencial de ionização (em eV) obtido, considerando-se as geometrias otimizadas em nível MP2/CEP-31G.

Molécula	Neutro (u.a.)	Cátion (u.a.)	PI (eV)
2-MCF	-66,6562	-66,3162	9,25
3-MCF	-66,6559	-66,3162	9,24
4-MCF	-66,6552	-66,3197	9,13
2,3-DCF	-80,7697	-80,4213	9,48
2,4-DCF	-80,7725	-80,4267	9,41
2,5-DCF	-80,7731	-80,4209	9,58
2,6-DCF	-80,7692	-80,4211	9,47
3,4-DCF	-80,7686	-80,4241	9,37
3,5-DCF	-80,7726	-80,4176	9,66
2,3,4-TCF	-94,8815	-94,5296	9,58
2,3,5-TCF	-94,8854	-94,5242	9,83
2,3,6-TCF	-94,8818	-94,5289	9,60
2,4,5-TCF	-94,8847	-94,5297	9,66
2,4,6-TCF	-94,8842	-94,5314	9,60
3,4,5-TCF	-94,8805	-94,5249	9,68

Tabela 72: Potencial de ionização (em eV) obtido, considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/A base gerada via MCG.

Molécula	Neutro (u.a.)	Cátion (u.a.)	PI (eV)
2-MCF	-66,36664	-66,0808	7,78
3-MCF	-66,3657	-66,0795	7,79
4-MCF	-66,36524	-66,0821	7,71
2,3-DCF	-80,4673	-80,1741	7,98
2,4-DCF	-80,47155	-80,053	11,39
2,5-DCF	-80,47225	-80,1764	8,05
2,6-DCF	-80,46837	-80,1735	8,02
3,4-DCF	-80,46617	-80,1742	7,95
3,5-DCF	-80,47099	-80,174	8,08
2,3,4-TCF	-94,56622	-94,2682	8,11
2,3,5-TCF	-94,57158	-94,2688	8,24
2,3,6-TCF	-94,56806	-94,2671	8,19
2,4,5-TCF	-94,57126	-94,2709	8,17
2,4,6-TCF	-94,57181	-94,271	8,19
3,4,5-TCF	-94,56509	-94,2653	8,16

Tabela 73: Potencial de ionização (em eV) obtido, considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/A base gerada via MCG.

Molécula	Neutro (<i>u.a.</i>)	Cátion (<i>u.a.</i>)	PI (eV)
2-MCF	-67,95447	-67,6379	8,61
3-MCF	-67,95265	-67,6362	8,61
4-MCF	-67,95207	-67,6428	8,42
2,3-DCF	-82,27748	-81,9563	8,74
2,4-DCF	-82,28054	-81,9654	8,58
2,5-DCF	-82,28122	-81,9611	8,71
2,6-DCF	-82,27809	-81,9575	8,72
3,4-DCF	-82,27505	-81,9611	8,54
3,5-DCF	-82,27908	-81,9535	8,86
2,3,4-TCF	-96,59877	-96,2809	8,65
2,3,5-TCF	-96,60301	-96,2765	8,88
2,3,6-TCF	-96,60026	-96,279	8,74
2,4,5-TCF	-96,60247	-96,2841	8,66
2,4,6-TCF	-96,60291	-96,2817	8,74
3,4,5-TCF	-96,59646	-96,2769	8,70

Tabela 74: Efeito de solvente sobre o potencial de ionização via método ONSAGER (em eV) considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31G**.

Molécula	Neutro (<i>u.a.</i>)	Cátion (<i>u.a.</i>)	PI (eV)
Fenol	-307,47900	-307,17733	8,21
2-MCF	-767,07487	-766,76807	8,35
3-MCF	-767,07320	-766,76606	8,36
4-MCF	-767,07366	-766,77398	8,15
2,3-DCF	-1226,66415	-1226,35380	8,45
2,4-DCF	-1226,66718	-1226,35264	8,56
2,5-DCF	-1226,66805	-1226,35572	8,50
2,6-DCF	-1226,66542	-1226,35437	8,46
3,4-DCF	-1226,66283	-1226,35881	8,27
3,5-DCF	-1226,66646	-1226,35070	8,59
2,3,4-TCF	-1686,25176	-1685,94374	8,38
2,3,5-TCF	-1686,25565	-1685,93695	8,67
2,3,6-TCF	-1686,25288	-1685,93939	8,53
2,4,5-TCF	-1686,25567	-1685,94588	8,43
2,4,6-TCF	-1686,25584	-1685,94401	8,49
3,4,5-TCF	-1686,25078	-1685,94153	8,42

Tabela 75: Efeito de solvente sobre o potencial de ionização via método COSMO (em eV) considerando as geometrias otimizadas em nível B3LYP/6-31G**.

Molécula	Neutro (u.a.)	Cátion (u.a.)	PI (eV)
2-MCF	-67,7046	-67,4799	6,11
3-MCF	-67,711	-67,4861	6,12
4-MCF	-67,7120	-67,4925	5,97
2,3-DCF	-82,0037	-81,7713	6,33
2,4-DCF	-82,0072	-81,7790	6,21
2,5-DCF	-82,0079	-81,7754	6,33
2,6-DCF	-82,0056	-81,7716	6,37
3,4-DCF	-82,0086	-81,7808	6,20
3,5-DCF	-82,0137	-81,7799	6,36
2,3,4-TCF	-96,3002	-96,0651	6,40
2,3,5-TCF	-96,3047	-96,0638	6,55
2,3,6-TCF	-96,3025	-96,0636	6,50
2,4,5-TCF	-96,3050	-96,0687	6,43
2,4,6-TCF	-96,3060	-96,0698	6,43
3,4,5-TCF	-96,3044	-96,0689	6,41

Tabela 76: Afinidades eletrônicas obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/CEP-31G.

Molécula	Forma neutra (u.a.)	Forma iônica (u.a.)	AE. (eV)
2-MCF	-66,05886	-65,99040	-1,86
3-MCF	-66,05864	-65,99213	-1,81
4-MCF	-66,05841	-65,99225	-1,80
2,3-DCF	-80,13165	-80,08024	-1,40
2,4-DCF	-80,13687	-80,08917	-1,30
2,5-DCF	-80,13737	-80,08111	-1,51
2,6-DCF	-80,13246	-80,08279	-1,35
3,4-DCF	-80,13129	-80,08220	-1,34
3,5-DCF	-80,13662	-80,08986	-1,27
2,3,4-TCF	-94,20258	-94,16767	-0,95
2,3,5-TCF	-94,20820	-94,16650	-1,13
2,3,6-TCF	-94,20378	-94,16115	-1,16
2,4,5-TCF	-94,20807	-94,17626	-0,87
2,4,6-TCF	-94,20838	-94,17787	-0,83
3,4,5-TCF	-94,20205	-94,16920	-0,89

Tabela 77: Afinidades eletrônicas obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível MP2/CEP-31G.

Molécula	Forma neutra (u.a.)	Forma iônica (u.a.)	AE. (eV)
2-MCF	-66,65616	-66,58021	-2,07
3-MCF	-66,65594	-66,58079	-2,04
4-MCF	-66,65519	-66,58288	-1,97
2,3-DCF	-80,76968	-80,70497	-1,76
2,4-DCF	-80,77248	-80,71371	-1,60
2,5-DCF	-80,77309	-80,71143	-1,70
2,6-DCF	-80,76916	-80,70682	-1,70
3,4-DCF	-80,76863	-80,70752	-1,66
3,5-DCF	-80,77259	-80,71112	-1,67
2,3,4-TCF	-94,88147	-94,82984	-1,40
2,3,5-TCF	-94,88538	-94,83336	-1,42
2,3,6-TCF	-94,88177	-94,82962	-1,42
2,4,5-TCF	-94,88471	-94,83592	-1,33
2,4,6-TCF	-94,88421	-94,83764	-1,27
3,4,5-TCF	-94,88053	-94,82960	-1,39

Tabela 78: Afinidades eletrônicas obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G.

Molécula	Forma neutra (u.a.)	Forma iônica (u.a.)	AE. (eV)
2-MCF	-67,69357	-67,64164	-1,41
3-MCF	-67,69268	-67,64245	-1,37
4-MCF	-67,69205	-67,64384	-1,31
2,3-DCF	-81,99361	-81,95549	-1,04
2,4-DCF	-81,99769	-81,96477	-0,90
2,5-DCF	-81,99821	-81,96385	-0,94
2,6-DCF	-81,99407	-81,95762	-0,99
3,4-DCF	-81,99201	-81,95768	-0,93
3,5-DCF	-81,99699	-81,96332	-0,92
2,3,4-TCF	-96,29169	-96,26848	-0,63
2,3,5-TCF	-96,29660	-96,27430	-0,61
2,3,6-TCF	-96,29275	-96,26914	-0,64
2,4,5-TCF	-96,29601	-96,27611	-0,54
2,4,6-TCF	-96,29637	-96,27728	-0,52
3,4,5-TCF	-96,29023	-96,26492	-0,69

Tabela 79: Afinidades eletrônicas obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/MCG.

Molécula	Forma neutra (u.a.)	Forma iônica (u.a.)	AE. (eV)
2-MCF	-66,3666	-66,2971	-1,89
3-MCF	-66,3657	-66,2986	-1,83
4-MCF	-66,3652	-66,2967	-1,87
2,3-DCF	-80,4673	-80,4102	-1,55
2,4-DCF	-80,4716	-80,3003	-4,66
2,5-DCF	-80,4723	-80,4189	-1,45
2,6-DCF	-80,4684	-80,4138	-1,48
3,4-DCF	-80,4662	-80,4120	-1,47
3,5-DCF	-80,4710	-80,4186	-1,43
2,3,4-TCF	-94,5662	-94,5223	-1,20
2,3,5-TCF	-94,5716	-94,5248	-1,27
2,3,6-TCF	-94,5681	-94,5175	-1,38
2,4,5-TCF	-94,5713	-94,5311	-1,09
2,4,6-TCF	-94,5718	-94,5324	-1,07
3,4,5-TCF	-94,5651	-94,5245	-1,10

Tabela 80: Afinidades eletrônicas (energia de LUMO) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/CEP-31G.

Molécula neutra	LUMO (u.a.)	E. LUMO (eV)
2-MCF	0,10276	2,80
3-MCF	0,10158	2,76
4-MCF	0,09932	2,70
2,3-DCF	0,09126	2,48
2,4-DCF	0,08535	2,32
2,5-DCF	0,08711	2,37
2,6-DCF	0,08877	2,42
3,4-DCF	0,08699	2,37
3,5-DCF	0,08704	2,37
2,3,4-TCF	0,07737	2,11
2,3,5-TCF	0,07715	2,10
2,3,6-TCF	0,07791	2,12
2,4,5-TCF	0,07357	2,00
2,4,6-TCF	0,07272	1,98
3,4,5-TCF	0,07534	2,05

Tabela 81: Afinidades eletrônicas (energia de LUMO) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível MP2/CEP-31G.

Molécula neutra	LUMO (u.a.)	E. LUMO (eV)
2-MCF	0,09258	2,52
3-MCF	0,09130	2,48
4-MCF	0,08962	2,44
2,3-DCF	0,08004	2,18
2,4-DCF	0,07526	2,05
2,5-DCF	0,07670	2,09
2,6-DCF	0,07806	2,12
3,4-DCF	0,07677	2,09
3,5-DCF	0,07618	2,07
2,3,4-TCF	0,06624	1,80
2,3,5-TCF	0,06562	1,79
2,3,6-TCF	0,06641	1,81
2,4,5-TCF	0,06328	1,72
2,4,6-TCF	0,06214	1,69
3,4,5-TCF	0,06464	1,76

Tabela 82: Afinidades eletrônicas (energia de LUMO) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/CEP-31G.

Molécula neutra	LUMO (u.a.)	E. LUMO (eV)
2-MCF	-0,02936	-0,80
3-MCF	-0,03049	-0,83
4-MCF	-0,03264	-0,89
2,3-DCF	-0,04060	-1,10
2,4-DCF	-0,04598	-1,25
2,5-DCF	-0,04434	-1,21
2,6-DCF	-0,04203	-1,14
3,4-DCF	-0,04399	-1,20
3,5-DCF	-0,04439	-1,21
2,3,4-TCF	-0,06010	-1,64
2,3,5-TCF	-0,05396	-1,47
2,3,6-TCF	-0,05366	-1,46
2,4,5-TCF	-0,05656	-1,54
2,4,6-TCF	-0,05713	-1,55
3,4,5-TCF	-0,05447	-1,48

Tabela 83: Afinidades eletrônicas (energia de LUMO) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível HF/MCG.

Molécula neutra	LUMO (<i>u.a.</i>)	E. LUMO (eV)
2-MCF	0,04502	1,23
3-MCF	0,04183	1,14
4-MCF	0,03797	1,03
2,3-DCF	0,04258	1,16
2,4-DCF	0,04717	1,28
2,5-DCF	0,04496	1,22
2,6-DCF	0,04153	1,13
3,4-DCF	0,03733	1,016
3,5-DCF	0,03564	0,97
2,3,4-TCF	0,04422	1,20
2,3,5-TCF	0,04658	1,27
2,3,6-TCF	0,04309	1,17
2,4,5-TCF	0,04631	1,26
2,4,6-TCF	0,04676	1,27
3,4,5-TCF	0,03234	0,88

Tabela 84: Afinidades eletrônicas (energia de LUMO) obtidas considerando-se as geometrias otimizadas em nível B3LYP/MCG.

Molécula neutra	LUMO (<i>u.a.</i>)	E. LUMO (eV)
2-MCF	-0,02891	-0,79
3-MCF	-0,02989	-0,81
4-MCF	-0,03088	-0,84
2,3-DCF	-0,03768	-1,03
2,4-DCF	-0,04218	-1,15
2,5-DCF	-0,04116	-1,12
2,6-DCF	-0,03948	-1,07
3,4-DCF	-0,04072	-1,11
3,5-DCF	-0,04117	-1,12
2,3,4-TCF	-0,04804	-1,31
2,3,5-TCF	-0,04874	-1,33
2,3,6-TCF	-0,04778	-1,30
2,4,5-TCF	-0,05137	-1,40
2,4,6-TCF	-0,05175	-1,41
3,4,5-TCF	-0,04965	-1,35