



**UNICAMP**  
**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**Gabriel de Albuquerque Barros**

**Estudo teórico de dicroísmo circular eletrônico em hidrocarbonetos  
halogenados**

**CAMPINAS**  
**2024**

**Gabriel de Albuquerque Barros**

**Estudo teórico de dicroísmo circular eletrônico em hidrocarbonetos  
halogenados**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Química na área de Físico-Química.

**Orientador: Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon**

**O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo aluno Gabriel de Albuquerque Barros e orientada pelo Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon.**

**CAMPINAS**

**2024**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca do Instituto de Química  
Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

B278e Barros, Gabriel de Albuquerque, 1997-  
Estudo teórico de dicroísmo circular eletrônico em hidrocarbonetos halogenados / Gabriel de Albuquerque Barros. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Nelson Henrique Morgon.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Dicroísmo circular. 2. Dispersão ótica rotatória. 3. Simulação computacional. 4. Quiralidade. I. Morgon, Nelson Henrique, 1964-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Theoretical study of electronic circular dichroism in halogenated hydrocarbons

**Palavras-chave em inglês:**

Circular dichroism

Optical rotatory dispersion

Computational simulation

Chirality

**Área de concentração:** Físico-Química

**Titulação:** Mestre em Química na área de Físico-Química

**Banca examinadora:**

Nelson Henrique Morgon [Orientador]

Rogério Custodio

Iran da Luz Sousa

**Data de defesa:** 26-02-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Química

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-9449-8206>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1118754639531507>

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon (Orientador)

Prof. Dr. Rogério Custódio (Universidade Estadual de Campinas)

Prof. Dr. Iran da Luz Sousa (Instituto Federal do Sertão Pernambucano)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação de Mestrado defendida pelo aluno **Gabriel de Albuquerque Barros**, aprovada pela Comissão Julgadora em 26 de fevereiro de 2024.

## **Agradecimentos**

Começo estes agradecimentos ciente de que seria impossível fazê-los propriamente a todos que merecem e de alguma forma me ajudaram nesta trajetória. O período para este trabalho de mestrado foi mais conturbado que o esperado, requerendo superação de dificuldades impostas por, além da mudança de cidade (estado, região), um período pandêmico e outras questões pessoais. Ainda assim, agradeço de modo amplo a todos que me possibilitaram continuar trilhando este caminho.

Agradeço aos meus pais, João e Solange, e ao meu irmão, Gustavo, pelo amor e apoio incondicionais.

Ao meu companheiro de vida, Jefferson, pelo apoio emocional, pelas cobranças, pela parceria para enfrentar as turbulências da vida, e por tudo mais que não consigo colocar em palavras.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa 3QC, em especial a Caio Porto, Lucas Chuman e Vanessa Miranda, pelos conselhos, trocas de experiências e por todo o crescimento que me proporcionaram com as conversas e colaborações. Além da ajuda no trabalho, estendo este agradecimento aos amigos que fizeram a vida ficar mais leve.

Ao meu orientador, Nelson Morgon, solícito desde primeiro contato, compreensivo e sempre acessível. Agradeço pelas trocas, pelos desafios propostos, pelo apoio em explorar diversas ideias que surgiram ao longo do projeto e nas empreitadas para publicações, e agradeço pela referência na minha formação como pesquisador.

Agradeço ao Instituto de Química e à Unicamp pela infraestrutura e disposição de recursos.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo fomento através do número de processo 88887.482131/2020-00.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Resumo

Hidrocarbonetos halogenados podem ser alvo de estudos de atividade óptica ao serem satisfatoriamente modelados por métodos de química quântica. O 2-clorobutano apresenta estudo teórico indicando alteração no perfil de dicroísmo circular eletrônico (ECD), comparando-se em fase gasosa ou solvente ciclohexano. Juntamente com 3-cloro-1-buteno, apresenta dados experimentais de dispersão rotatória óptica (ORD). A partir disso, este trabalho avalia atividade óptica de diferentes hidrocarbonetos halogenados: cadeias de 4 e 5 átomos de C, saturados e com ligação dupla, em fase gasosa e solvatados com ciclohexano, halogenados com F e Cl, além da conversão ECD-ORD. A análise conformacional forneceu 4 estruturas significativas para os halopentanos e 3 para o restante. Das metodologias testadas, houve maior aproximação de ORD com valor experimental com  $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP. No estudo do ECD, também foram selecionadas variações metodológicas: diferentes funcionais de DFT (CAM-B3LYP e  $\omega$ B97X-D), funções de base pVDZ ou pVTZ e funções difusas ('aug' ou 'daug'). As moléculas insaturadas do conjunto teste geraram os perfis mais reprodutíveis, para ambos os funcionais. A adição de funções difusas foi o fator mais significativo, seguido da alteração da qualidade da função de base. A inversão do sinal de ECD do 2-clorobutano apresenta-se dependente de metodologia, e não de adição de solvente. A transformada de Kramers-Kronig permitiu converter ECD em ORD e indicar o espectro de ECD calculado pela função de base aug-cc-pVDZ como o correspondente ao enantiômero correto em fase gasosa, adicionada àquela com aug-cc-pVTZ em solvente implícito ciclohexano.

## Abstract

Halogenated hydrocarbons can constitute chiral systems with different conformations and, at the same time, be simple enough for a satisfactory theoretical modelling via quantum chemical methods, which favors their use in optical activity studies. 2-chlorobutane presents theoretical study indicating alteration on its electronic circular dichroism (ECD) profile when comparing under gas phase and cyclohexane. There is also experimental data for its optical rotatory dispersion, along with 3-chloro-1-butene. Thus, this work evaluates optical activity of different halogenated hydrocarbons. Systems with chains of 4 and 5 C atoms, saturated and with double bond, in gas phase and solvated with cyclohexane, halogenated with F and Cl were chosen. Conformational analysis gave 3 significant structures for halobutanes, halobutenes and halopentenes, and 4 for halopentanes, with population percentage obtained via Boltzmann distribution. Assessing functionals PBE0, M06-2X, CAM-B3LYP and  $\omega$ B97X-D and basis sets 6-311++G(3df,3pd), Def2QZVPP and aug-cc-pVTZ, methodology  $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP yielded greater approximation. For the ECD study, methodological variations (besides structural ones related above) were selected: different DFT functionals (CAM-B3LYP and  $\omega$ B97X-D), Dunning basis set with double or triple zeta and diffuse functions (one or two added layers - aug and daug). Unsaturated molecules of the dataset generated more reproducible profiles in both functionals. Adding diffuse functions showed to be the most significant factor, followed by altering the quality of basis set. Inversion of ECD sign in 2-chlorobutane presents itself as methodology dependent and not by solvent addition. Kramers-Kronig Transform allowed the conversion of ECD into ORD and the identification of ECD spectra generated with basis set aug-cc-pVDZ as the correct enantiomer.

## Lista de Ilustrações

Figura 1: Componentes perpendiculares da radiação eletromagnética da luz plano-polarizada. Adaptado de Polavarapu [3] (2017, p.4). .....	13
Figura 2: Luz polarizada resultante da combinação de suas componentes em diferentes fases ( $\delta$ ). Adaptado de Polavarapu [3](2017, p.6). .....	14
Figura 3: Esquema representativo da medição experimental da rotação óptica. ....	15
Figura 4: Etapas típicas de um cálculo teórico de espectro de ECD. Adaptado de Pescitelli e Bruhn [44] (2016). .....	24
Figura 5: Esquema representativo da Teoria do Funcional de Densidade (DFT).....	24
Figura 6: Representação do modelo de solvatação implícita PCM com uma molécula de HCl, em que as cargas são dispostas sobre a cavidade molecular composta de esferas proporcionais aos raios atômicos, em um meio com características dielétricas específicas. ....	33
Figura 7: Demarcação dos diedros selecionados para análises de possíveis conformações estáveis nas cadeias de halobutanos e halopentanos. ....	34
Figura 8: Energias relativas ( $E_i - E_{\min}$ ) das estruturas de (R)-2-clorobutano obtidas a partir da rotação em $30^\circ$ do diedro da cadeia carbônica. ....	38
Figura 9: Conformações mais estáveis do (R)-2-clorobutano, em visão tridimensional e projeção de Newman, obtidas a partir do cálculo da energia de Gibbs e distribuição de Boltzmann, nas porcentagens de (1) 65,32%, (5) 9,33%, e (9) 12,37%. ....	39
Figura 10: Análise conformacional do (R)-3-cloro-1-buteno em CAM-B3LYP e aug-cc-pVTZ com rotação em $30^\circ$ do diedro da cadeia carbônica e as 3 conformações mais estáveis, em visão tridimensional e projeção de Newman. ....	40
Figura 11: Análises conformacionais em CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ com energia relativa (kcal/mol) de acordo com a variação de $30^\circ$ no ângulo diedro das 4 ligações simples da cadeia carbônica. ....	40
Figura 12: Busca conformacional do 2-cloropentano com (a) rotação de $60^\circ$ em torno do eixo C2-C3, (b) confôrmeros em projeção de Newman e (c) rotação de $60^\circ$ em torno do eixo C3-C4 para cada uma das 3 estruturas mais estáveis obtidas. ....	41
Figura 13: Busca conformacional do 2-fluoropentano com (a) rotação de $60^\circ$ em torno do eixo C2-C3, (b) confôrmeros em projeção de Newman e (c) rotação de $60^\circ$ em torno do eixo C3-C4 para cada uma das 3 estruturas mais estáveis obtidas. ....	42
Figura 14: Erro relativo $[(OR_{\text{teor}}-OR_{\text{exp}})/OR_{\text{exp}}]$ de metodologias de DFT em comparação aos valores experimentais de $[\alpha]_{355}$ e $[\alpha]_{633}$ de 2-clorobutano e 3-cloro-1-	

buteno. ....	45
Figura 15: Espectro de dispersão rotatória óptica (ORD) dos hidrocarbonetos halogenados estudados, calculados em nível $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP. ....	46
Figura 16: Espectro de dispersão rotatória óptica (ORD) dos hidrocarbonetos halogenados estudados, calculados em nível $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP com solvente ciclohexano em SMD. ....	47
Figura 17: ECD de cadeias de 4 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	49
Figura 18: ECD de cadeias de 5 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	50
Figura 19: ECD de cadeias de 4 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	51
Figura 20: ECD de cadeias de 5 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	52
Figura 21: ECD de cadeias de 4 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	54
Figura 22: ECD de cadeias de 5 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	55
Figura 23: ECD de cadeias de 4 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	56
Figura 24: ECD de cadeias de 5 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning. ....	57
Figura 25: Espectros de dispersão rotatória óptica (ORD) obtidos pela aplicação da Eq. 68 na elipticidade molar, calculados em funcional CAM-B3LYP e fase gasosa. ....	59
Figura 26: Espectros de dispersão rotatória óptica (ORD) obtidos pela aplicação da Eq. 68 na elipticidade molar, calculados em funcional CAM-B3LYP com solvatação implícita por ciclohexano. ....	61
Figura 27: Desvio rotatório óptico obtido pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig nos espectros individuais de dicroísmo circular eletrônico dos confômeros representativos do 2-clorobutano. ....	62
Figura 28: Curvas de desvio rotatório óptico de confômeros de 3-flúor-1-buteno e 2-fluorpentano com alteração de sinal, obtidos de pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig nos espectros individuais de dicroísmo circular eletrônico. ....	64

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Moléculas modeladas no estudo para avaliação de variação estrutural na atividade óptica, todas no isômero R. ....	20
Tabela 2: Planejamento fatorial 26 para geração dos espectros de ECD e cálculo de efeitos dos desvios aos valores experimentais de ORD. ....	35
Tabela 3: Análise populacional para o (R)-2-clorobutano realizada a partir da distribuição de Boltzmann, com as energias de Gibbs das 12 diferentes estruturas e porcentagens relativas na metodologia CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ. ....	38
Tabela 4: Porcentagens das diferentes conformações das moléculas em fase gasosa, calculada a partir da equação de Boltzmann com as energias livres de Gibbs. ....	42
Tabela 5: Porcentagens das diferentes conformações das moléculas com solvente implícito (IEFPCM) ciclohexano, calculada a partir da equação de Boltzmann com as energias livres de Gibbs. ....	43
Tabela 6: Valores de rotação óptica ( $[\alpha]$ em grau.dm(g.mL) <sup>-1</sup> ) em comparação ao experimental para seleção de metodologia teórica. ....	44
Tabela 7: Valores de ORD das conformações representativas do (R)-2-clorobutano, em 355 e 633nm, obtidos pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig em espectros de ECD sob funcional CAM-B3LYP e diferentes funções de base de Dunning, e fase gasosa. ....	63

## Sumário

<b>1.</b>	<b>Introdução</b> .....	<b>12</b>
1.1.	Luz polarizada .....	12
1.2.	Dispersão rotatória óptica e dicroísmo circular eletrônico .....	15
1.3.	Análise Conformacional.....	19
1.4.	Hidrocarbonetos halogenados.....	20
1.5.	Design de experimentos .....	22
<b>2.</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>23</b>
2.1.	Objetivo geral .....	23
2.2.	Objetivos específicos.....	23
<b>3.</b>	<b>Metodologia e Referencial Teórico</b> .....	<b>24</b>
3.1.	Métodos computacionais.....	24
3.1.1.	Teoria do funcional de densidade .....	24
3.1.2.	Funcionais e funções de base .....	29
3.1.3.	Solvatação implícita.....	31
3.2.	Análise conformacional .....	34
3.3.	Planejamento fatorial.....	34
3.4.	ECD – ORD.....	35
<b>4.</b>	<b>Resultados e Discussão</b> .....	<b>38</b>
4.1.	Análise conformacional .....	38
4.2.	Espectros .....	43
4.2.1.	ORD .....	43
4.2.2.	ECD.....	48
4.3.	Comparação dos espectros.....	58
<b>5.</b>	<b>Conclusões</b> .....	<b>66</b>
	<b>Referências</b> .....	<b>69</b>
	<b>Apêndice A: Produção Acadêmica</b> .....	<b>74</b>
	<b>Apêndice B: Script da Transformada de Kramers-Kronig</b> .....	<b>77</b>

## 1. Introdução

A atividade óptica é um fenômeno que instiga cientistas desde sua descoberta no início do século XIX. É definida como a propriedade de um sistema capaz de rotacionar o plano de polarização da luz polarizada e é característica das substâncias quirais.[1] Interesse de diversos campos da química, física e biologia, é estudada pela química computacional com modelos teóricos de rotação óptica, atividade óptica Raman e dicroísmo circular eletrônico e vibracional.

No conceito de quiralidade, Barron [2] retoma o surgimento da ideia de ‘dissimetria’ apresentado por Pasteur em 1848, no qual objetos diferenciam-se da mesma maneira que uma forma difere de sua imagem em um espelho. A palavra quiralidade substituiu o termo dissimetria com base na imagem espelhada das mãos esquerda e direita (da palavra grega Xir ou Chir para mão). Foi usada nesse contexto primeiramente por Lorde Kelvin em 1904 e posteriormente estendido de cristais opticamente ativos para estruturas moleculares que promovem tal atividade.

Nesta seção serão abordados fundamentos da luz polarizada e sua interação com a matéria quiral, com foco em dicroísmo circular eletrônico e rotação óptica por serem as duas técnicas exploradas neste estudo. Serão apresentados os sistemas modelados neste trabalho e as análises a eles associadas, tanto para sua correta simulação (com a análise conformacional) quanto para a avaliação dos resultados com uso de ferramentas quimiométricas.

### 1.1. Luz polarizada

histórico da investigação da natureza da luz e a definição de seu caráter dual onda-partícula são bem conhecidos. O estudo da luz como radiação eletromagnética e sua interação com a matéria se estabeleceram como pilares na física e na química. Pode-se destacar como marcos históricos a identificação da natureza ondulatória da luz com a experimentação de Thomas Young em 1803, as leis de Maxwell em 1864 que possibilitaram a caracterização em campos elétrico e magnético oscilantes, a quantização da energia feita por Max Planck em 1900 e a formulação da explicação de Einstein para o efeito fotoelétrico 5 anos depois.

A luz não-polarizada é composta por ondas elétricas e magnéticas oscilando em diversas direções ao longo do eixo de propagação, enquanto as componentes da luz polarizada propagam-se em uma direção específica. Experimentalmente, a luz plano-polarizada pode ser obtida após a passagem daquela não-polarizada por um filtro

polarizador, pelo qual atravessam apenas as componentes para o estado de polarização de interesse.

A composição da luz polarizada é melhor compreendida explorando sua descrição matemática.[3] Adotando o eixo  $z$  como eixo de propagação, ao longo de um tempo  $t$ , as componentes elétrica e magnética podem ser representadas nos planos  $xz$  e  $yz$ , respectivamente. Atribuindo amplitude  $A$  com valor máximo em  $t = 0$ , descrevemos a componente elétrica como a cossenoide da Eq. 1, enquanto a sua perpendicular é dada pela Eq. 2:

$$F_{xy} = A_{xy} \cos(2\pi vt) \quad (1)$$

$$F_{yz} = A_{yz} \cos(2\pi vt) \quad (2)$$

Para simplificar as representações, tomemos amplitudes com valores iguais. A resultante  $F$  pode ser encontrada na forma:

$$F = F_{xy} + F_{yz} = A[u\cos(2\pi vt) + v\cos(2\pi vt)] \quad (3)$$

em que  $u$  e  $v$  são os vetores unitários correspondentes aos respectivos eixos de propagação. A resultante vetorial da Eq. 3 permite a obtenção da luz plano-polarizada, como apresentado na Fig. 1.

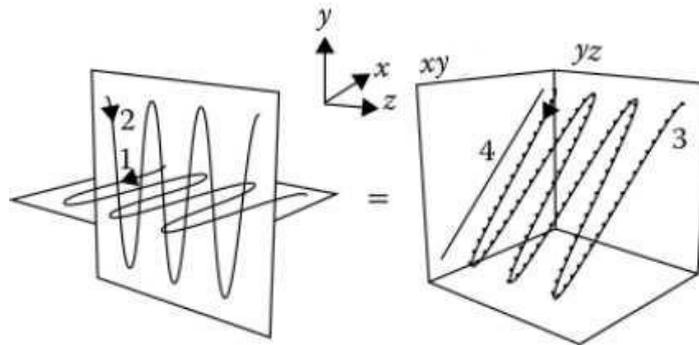


Figura 1: Componentes perpendiculares da radiação eletromagnética da luz plano-polarizada. Adaptado de Polavarapu [3] (2017, p.4).

Após estabelecer a relação para a luz plano-polarizada, podemos retomar a relação matemática geral e explorar a resposta obtida com a aplicação das ondas em fase. Representaremos o argumento  $\theta = 2\pi vt$  e a variação da fase como  $\delta$  aplicando na componente do plano  $yz$ .

$$F = A[u\cos\theta + v\cos(\theta + \delta)] \quad (4)$$

Para  $\delta = \pi n$  com  $n \in \mathbb{Z}$ , retoma-se a luz plano-polarizada. Com outros valores de

$\delta$ , tem-se uma onda elipticamente polarizada. As resultantes para  $\delta = \pi n (\forall n \in Z)$  se destacam como particularidades da polarização elíptica: ondas circularmente polarizadas. Os dois casos obtidos para polarização circular diferem entre si pelo sentido da resultante: horário e anti-horário, convencionando-se os termos polarizada à direita e à esquerda, respectivamente. O esquema para as resultantes das diferentes fases é apresentado na Fig. 2.

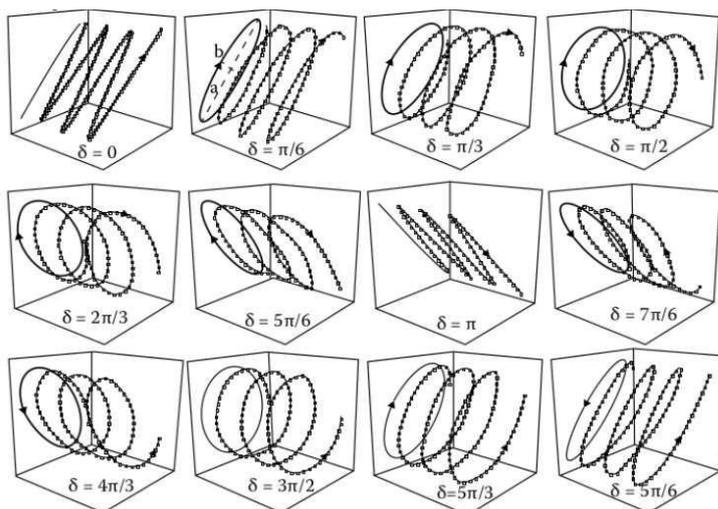


Figura 2: Luz polarizada resultante da combinação de suas componentes em diferentes fases ( $\delta$ ). Adaptado de Polavarapu [3](2017, p.6).

Em caso de amplitudes diferentes, haverá também variação no vetor resultante. Tanto a amplitude quanto a fase interferem na polarização da radiação eletromagnética. No entanto, para as técnicas utilizadas no presente estudo, a discussão matemática feita até então é suficiente para permitir a compreensão da existência de diferentes estados de polarização. A obtenção computacional de tais condições será introduzida na seção 3.

O uso da luz polarizada na química constitui o grupo de técnicas denominado métodos quirópticos. São usados principalmente em três campos de estudo: informação estrutural, medida analítica e propriedades de fase.[4] No primeiro caso, buscam elucidar configurações absolutas, compreender estruturas e diversidade de conformações, caracterizar compostos e reconhecer variação estrutural ao longo do tempo.[5, 6] As medições analíticas visam determinar concentração de compostos quirais, estabelecer pureza óptica ou facilitar separação enantiomérica em técnicas cromatográficas.[7, 8] No último campo, permite estudos detalhados de ordem pretransicional próximo a transição de fases[9] e da quiralidade supramolecular de cristais, filmes e membranas.[10]

A espectroscopia de dicroísmo circular e a dispersão rotatória óptica fazem parte dos métodos quirópticos. São, respectivamente, variantes da espectroscopia de absorção e da medição do índice de refração aplicados a sistemas quirais. Outras técnicas também compõem tais métodos, como a atividade óptica Raman que mede a diferença do espalhamento da luz, ou a luminescência circularmente polarizada que trata da emissão,[11] mas não serão abordadas neste trabalho.

## 1.2. Dispersão rotatória óptica e dicroísmo circular eletrônico

Como uma consequência direta da quiralidade, a rotação óptica (OR, do inglês *Optical Rotation*) consiste na medição do desvio da luz plano-polarizada após passar por uma amostra com excesso enantiomérico.[1] A luz circularmente polarizada, por sua vez, pode ser absorvida de forma diferente quando polarizada à direita e à esquerda. Esta diferença na absorção embasa a técnica de dicroísmo circular (CD, de *Circular Dichroism*).[3] São técnicas importantes para determinar configuração absoluta, permitindo diferenciar a conformação da estrutura. Possuem uma variedade de aplicações, desde pesquisa de estado sólido e cristais[12, 13] a produtos naturais.[14-16]

A OR pode ser medida seguindo o esquema simplificado da Fig. 3.[17] Nele, a amostra quiral é alocada entre dois polarizadores cujos eixos formam um ângulo  $\theta$  com a radiação incidente. O desvio dessa luz polarizada, dado por  $\alpha$ , pode ser determinado pela modificação da Lei de Malus, com a intensidade escrita em função do ângulo de rotação:

$$I = I_0 \cos^2(\theta + \alpha) \quad (5)$$

onde  $I_0$  é intensidade da radiação após o primeiro polarizador e  $I$  após ambos.

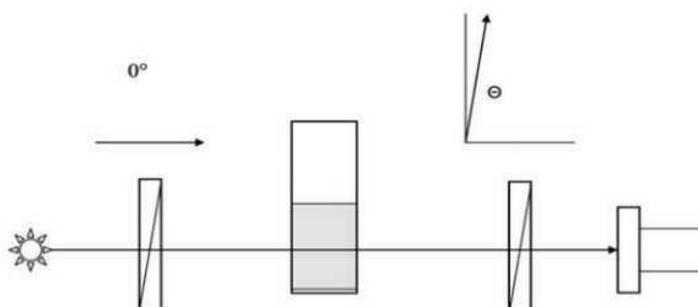


Figura 3: Esquema representativo da medição experimental da rotação óptica.

A rotação  $\alpha$  medida pelo polarímetro é expressa [18] para um líquido como rotação específica  $[\alpha]$  na forma:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \rho} \quad (6)$$

com caminho óptico  $l$  em  $dm$  e densidade  $\rho$  em  $g \cdot cm^{-3}$ . A OR  $[\alpha(\lambda)]$  é dada então em  $(grau \cdot cm^3(g \cdot dm)^{-1})$  para o comprimento de onda  $\lambda$  da luz incidente. A rotação molar  $[\phi]$ , por sua vez, em unidades de  $grau \cdot cm^2/dmol$ , é dada pela relação com a massa molar:

$$[\phi] = [\alpha] \times \frac{M}{100} \quad (7)$$

Quando o plano de polarização é desviado para a direita, ou sentido horário,  $[\alpha]$  é definido com valor positivo. Denomina-se a substância dextrorrotatória ou dextrógira. Para levorrotatória (ou levógira),  $[\alpha]$  tem valor negativo e o desvio da luz é para a esquerda (anti-horário).[19]

A dispersão rotatória óptica (ORD, do inglês *Optical Rotatory Dispersion*) consiste nos valores de OR para diferentes comprimentos de onda. É de maior interesse nas regiões em que o analito apresenta absorção eletrônica, devido à rápida variação de  $[\alpha]$ . [19]

As primeiras análises ópticas sistemáticas de sistemas quirais foram obtidas pela medição da ORD nas décadas de 1950 e 1960, consolidando-se como a técnica predominante na área. Porém, ao longo da década de 1960, o grande desenvolvimento dos instrumentos que exploravam a técnica de CD alteraram este cenário. À medida que o CD pôde ser calculado com a mesma precisão em comparação à ORD, ganhou notoriedade e foi mais usada.[4]

Para compreensão da técnica de CD, retornamos à descrição da luz circularmente polarizada. Em uma substância opticamente ativa, a quantidade de luz absorvida em dado comprimento de onda difere entre a luz circularmente polarizada (LCP) à direita e à esquerda, tipicamente de 0,01 a 0,1%. [19] Com a Eq. 4, podemos descrever a LCP a partir de um incremento  $\delta = \pi/2$  para o sentido horário e  $\delta = 3\pi/2$  para o sentido anti-horário,

$$F = A[ucos\theta + v \cos(\theta + \delta)]$$

e a partir dela encontramos as relações abaixo para, respectivamente, LCP à direita (LCPD) e LCP à esquerda (LCPE):

$$F_{LCPD} = A_{LCPD}[ucos\theta - vsen\theta] \quad (8)$$

$$F_{LCPE} = A_{LCPE}[ucos\theta + vsen\theta] \quad (9)$$

A amplitude difere em função dos diferentes índices de absorção da LCPD e LCPE. [3] São representados por  $k_D$  e  $k_E$ , respectivamente. As amplitudes resultantes correspondem à variação em função de  $A_0$ :

$$A_{LCPD} = A_0 \exp \frac{-2\pi k_D l}{\lambda} \quad (10)$$

$$A_{LCPE} = A_0 \exp \frac{-2\pi k_E l}{\lambda} \quad (11)$$

onde  $l$  é o comprimento percorrido pela radiação no meio amostral e  $\lambda$  o comprimento de onda.

Para explorarmos o espectro de dicroísmo circular, uma nova grandeza deve ser introduzida. As medidas de CD podem ser expressas em termos de elipticidade ( $\theta$ ). Ela é definida em radianos pelas amplitudes dos campos elétricos para LCPD e LCPE após passarem pela amostra, como na Eq. 12

$$\tan \theta = \frac{A_{LCPD} - A_{LCPE}}{A_{LCPD} + A_{LCPE}} \quad (12)$$

Multiplicando numerador e denominador por  $\exp \frac{\pi l(k_D + k_E)}{\lambda}$  e com a relação de identidade  $\tanh \beta = (e^\beta - e^{-\beta}) / (e^\beta + e^{-\beta})$ , encontra-se:

$$\tan \theta = \tanh \frac{\pi l}{\lambda} \times (k_E - k_D) \quad (13)$$

E, a partir da aproximação de  $\tanh x \approx x$  e  $\tan x \approx x$  para valores pequenos de  $x$ , observamos a proporcionalidade da elipticidade com a diferença nos índices de absorção da LCP:

$$\theta \approx \frac{\pi l}{\lambda} \times (k_E - k_D) \quad (14)$$

A fim de relacionar a elipticidade com medidas espectroscópicas, recorre-se à lei de Beer (Eq. 15), em que a absorvância é diretamente proporcional à concentração da espécie ( $C$ ) e ao caminho óptico ( $l$ ) com a constante de proporcionalidade denominada absorvância ( $\epsilon$ ) [20]

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon Cl \quad (15)$$

a qual pode ser organizada na forma

$$I = I_0 10^{-\epsilon Cl} \quad (16)$$

e, ao considerarmos  $\ln 10 = 2,3026$ , na forma

$$I = I_0 e^{-2,3026 \epsilon Cl} \quad (17)$$

Sendo a intensidade de uma onda equivalente ao quadrado de sua amplitude,

pode-se comparar a Eq. 17 com a intensidade calculada a partir da amplitude do campo elétrico para LCP da Eq. 10 (ou Eq. 11):

$$I = I_0 e^{(-2\pi k l \lambda^{-1}) \times 2} = I_0 e^{-4\pi k l \lambda^{-1}} \quad (18)$$

Compara-se então o índice de absorção  $k$  com a absorptividade  $\epsilon$

$$k = \frac{2,3026\epsilon C l \lambda}{4\pi l} \quad (19)$$

o que permite escrever a Eq. 14 em função da absorptividade, considerando a diferença obtida com LCPE e LCPD:

$$\begin{aligned} \theta &= \frac{\pi l}{\lambda} \times \frac{2,23026(\epsilon_E - \epsilon_D) C l \lambda}{4\pi} \\ \theta &= \frac{2,3026(\epsilon_E - \epsilon_D) C l}{4} = \frac{2,20326}{4} \times \Delta A \end{aligned} \quad (20)$$

onde  $\Delta A = A_E - A_D$  é o dicroísmo circular, a diferença na absorção de LCPE e LCPD.[3, 21]

A elipticidade é escrita em graus ao converter a Eq. 20:

$$\theta(\text{graus}) = \frac{2,3026}{4} \times \Delta A \times \frac{180}{\pi} = 32,988\Delta A \quad (21)$$

Outra grandeza utilizada para medição do dicroísmo circular é a elipticidade molar  $[\theta]$  em  $\text{grau} \cdot L \cdot \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$  ao dividir o valor da elipticidade pela concentração e pelo caminho óptico (Eq. 22). Para o cálculo teórico da elipticidade molar, retomamos a relação  $\Delta A = \Delta\epsilon C l$  usada na Eq. 20:

$$\begin{aligned} [\theta] &= \frac{\theta}{C l} \\ [\theta] &= \frac{32,988\Delta A}{C l} = \frac{32,988\Delta\epsilon C l}{C l} \\ [\theta] &= 32,988\Delta\epsilon \end{aligned} \quad (22)$$

O dicroísmo circular é diferente de zero nas regiões de absorção, portanto mais comumente medido na região do ultravioleta e visível.[19] Subdivide-se em dicroísmo circular eletrônico (ECD, do inglês *Electronic Circular Dichroism*) e vibracional (VCD, de *Vibrational Circular Dichroism*). O ECD está ligado a vibrações de estados excitados envolvidos no processo de absorção, enquanto o VCD fornece informações sobre vibrações no estado fundamental e é mais comumente medido na região do infravermelho médio.[22, 23] O dicroísmo circular eletrônico será o explorado neste trabalho e o cálculo teórico é descrito na seção 3.

Historicamente, os cálculos teóricos de ECD foram favorecidos com o

desenvolvimento dos métodos que usam a teoria funcional de densidade dependente do tempo (TD-DFT, *Time-Dependent Density Functional Theory*). Tais métodos permitiram determinações estruturais mais rápidas e confiáveis quando comparados aos métodos computacionais semi-empíricos ou *ab initio*. [23]

Por fim, sabe-se que ECD e ORD são fenômenos com relação próxima. Sua interconvertibilidade é conhecida com o uso das relações de Kramers-Kronig. [24, 25] Com a relação abaixo (Eq. 24), a elipticidade molar (Eq. 23) pode ser descrita em forma de rotação molar (Eq. 7) em função dos correspondentes comprimentos de onda  $\lambda$  e  $\mu$ . [21]

$$[\Phi(\lambda)] = \frac{2}{\pi} \int_0^{\infty} [\theta(\mu)] \frac{\mu}{(\lambda^2 - \mu^2)} d\mu \quad (24)$$

### 1.3. Análise Conformacional

Uma etapa essencial que precede o cálculo das propriedades ópticas é a avaliação de diferentes conformações do sistema estudado, pois diferentes estruturas de um mesmo enantiômero podem influenciar no espectro de interesse. Assim, a obtenção das estruturas significativas é necessária para correta simulação computacional das propriedades espectrais.

A análise conformacional, de modo geral, é feita com a rotação dos grupos flexíveis em torno das ligações simples, seguido da avaliação das angulações dos anéis presentes e, por fim, da identificação das estruturas com menores energias (mais estáveis). Os métodos de identificação das conformações predominantes na literatura usam uma de duas abordagens (ou ambas). A primeira é encontrada em programas baseados em dinâmica molecular, com aplicação de um campo de força descrevendo o sistema. Em contraste ao uso de mecânica molecular, a busca conformacional “manual” tem um controle maior do parâmetro de variação estrutural e a avaliação é feita por métodos de mecânica quântica.

Os métodos baseados em mecânica clássica são frequentemente utilizados para sistemas maiores (e.g. bioquímicos) ou clusters de soluto com solventes. A busca “manual” consiste em uma varredura (*scan*) do espaço conformacional a partir de um intervalo angular fornecido pelo analista, de acordo com o eixo de avaliação desejado, otimizando a estrutura em cada ponto para avaliação energética. [3]

Neste trabalho, a análise conformacional seguirá a metodologia de busca “manual” através do *scan* do espaço tridimensional com a otimização em método de

química quântica e avaliação das energias de Gibbs de cada estrutura.[26] A distribuição populacional será calculada pela distribuição de Boltzmann, de acordo com a Eq. 25:

$$\frac{N_i}{N} = \exp(-G_i/kT) / \sum_j \exp(-G_j/kT) \quad (25)$$

sendo k a constante de Boltzmann, T a temperatura do sistema em Kelvin, N o número total de estados considerados, e  $G_i$  e  $G_j$  as energias de Gibbs dos estados i e j, respectivamente. As conformações que apresentarem maior peso na distribuição serão utilizadas nas etapas seguintes de cálculo de atividade óptica.

#### 1.4. Hidrocarbonetos halogenados

Os sistemas modelados neste trabalho contam com diferentes hidrocarbonetos halogenados, como apresentado na Tabela 1. As diferenças estruturais foram selecionadas para julgar o impacto no desvio de ECD. Dentre as moléculas indicadas, (R)-2-X-butano e (R)-3-X-1-buteno (X=F,Cl) apresentam estudos quirópticos.[27-29]

*Tabela 1: Moléculas modeladas no estudo para avaliação de variação estrutural na atividade óptica, todas no isômero R.*

Parâmetro		Insaturação	Molécula
Nº de Carbono	Halogênio		
4	Cl	ausente	2-clorobutano
4	Cl	presente	3-cloro-1-buteno
4	F	ausente	2-fluorbutano
4	F	presente	3-fluor-1-buteno
5	Cl	ausente	2-cloropentano
5	Cl	presente	4-cloro-2-penteno
5	F	ausente	2-fluorpentano
5	F	presente	4-fluor-2-penteno

Diferentes conformações das moléculas (R)-3-cloro-1-buteno e (R)-3-flúor-1-buteno foram exploradas por Wiberg et al. [27]. Avaliou-se as curvas de energia potencial em função do ângulo de torção da cadeia carbônica e os diferentes valores de rotação óptica para cada estrutura. Com cálculo em funcional B3LYP e função de base 6-311++G(d,p), a molécula clorada apresentou grande variação no valor de OR,

de  $+244^\circ$  (em  $0^\circ$  de torção) a  $-526^\circ$  (em  $180^\circ$  de torção). Julgou-se como não significativo o efeito da troca do ligante Cl por F, calculado na função de base 6-311+G(d), apenas com diminuição na magnitude da OR.

Em seguida, em um trabalho similar, Wiberg et al. [28] investigaram conformações de 2-X-butanos (X=F, Cl, CN e HCC) e a resposta na OR. Um dos questionamentos foi se a grande variação de OR de acordo com a conformação observada nos 3-X-butenos ocorreria caso não houvesse insaturação. Observou-se o mesmo fenômeno, com contribuições negativas ou positivas na OR a depender da conformação. Não foram indicadas divergências a partir da troca do substituinte. As análises ópticas foram feitas em B3LYP e funções de bases 6-311++G(d,p), aug-cc-pVDZ, daug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ.

As moléculas (R)-2-clorobutano e (R)-3-cloro-1-buteno tiveram seus valores de OR mais uma vez estudados por Wilson et al. [30] e Tam et al. [29], visando à comparação a valores experimentais. O primeiro avaliou sob funcional B3LYP e funções de base pVDZ e pVTZ. O último, além do funcional B3LYP, usou o método *Coupled Cluster* com excitações simples e duplas (CCSD) com funções de base 6-311++G(2d,2p), aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ. Todos os modelos resultaram em  $[\alpha]$  próximo ao experimental para o 2-clorobutano, assim como CCSD para 3-cloro-1-buteno. O valor experimental foi superestimado em cerca de 80% para B3LYP em ambos os trabalhos.

Os estudos indicados acima compreendem as principais literaturas com informações da ORD dos sistemas da Tabela 1. Outro ponto de interesse para este trabalho foi apontado na literatura por Porto et al. [31] em que diferentes halobutanos tiveram seus espectros de ECD modelados em fase gasosa e solvente ciclohexano. Foi utilizada metodologia de solvatação implícita IEF-PCM (do inglês *integral equation formalism for the polarizable continuum model*) e os espectros foram gerados com funcional PBE0 e função de base cc-pVDZ. Houve inversão no espectro do 2-clorobutano ao considerar a solvatação, o que não aconteceu para os outros haletos (F, Br e I).

Assim, além das moléculas consideradas na Tabela 1 serem modeladas em fase gasosa, será considerado o meio solvatado com solvente implícito para investigar este resultado reportado. O resultado do estudo da ORD servirá de base para avaliar espectros de ECD obtidos em diferentes condições.

### 1.5. Design de experimentos

Design de experimentos, ou DoE (do inglês Design of Experiments), consiste em uma abordagem estatística composta de diferentes métodos que fornecem máxima informação considerando determinado modelo matemático. É comumente empregada para predição e otimização de sistemas. Utiliza-se de planejamento e definição de condições de ensaios controlados para avaliar parâmetros que regem a resposta do sistema.[32, 33] Caracteriza-se como uma abordagem flexível, menos custosa e mais informativa que os tipos de análise de tentativa e erro e o método univariado tradicional, buscando aumentar o poder estatístico da análise para número fixo de testes.

Os campos da indústria e de engenharia são os que mais frequentemente se beneficiam dos DoE. Na química, o campo experimental supera em muito o uso dessa abordagem em relação aos campos teóricos.[34-36] Ainda assim, o experimento fatorial tem sido utilizado em cálculos teóricos na otimização de deslocamentos químicos na ressonância magnética nuclear,[37-39] na busca de melhores condições para otimização de geometria [40] e na avaliação de efeitos da variação de função de onda nas constantes de acoplamento em ressonância magnética nuclear [41] e frequências vibracionais.[42, 43]

Nos experimentos fatoriais, as variáveis (denominadas fatores) são os parâmetros avaliados em valores escolhidos (níveis). Os fatores podem ser variáveis quantitativas triviais como concentração, pH ou temperatura. Neste estudo, o planejamento fatorial será usado na avaliação do ECD, de modo que os fatores serão parâmetros qualitativos (descritores estruturais dos sistemas e metodológicos da modelagem computacional). Busca-se aproveitar as considerações do DoE para explorar as variações causadas no ECD dos 21 hidrocarbonetos halogenados em relação à ORD.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar a mudança de parâmetros estruturais e metodológicos no dicroísmo circular eletrônico de hidrocarbonetos halogenados.

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Calcular ECD e ORD de hidrocarbonetos com 4 e 5 carbonos com ligantes flúor e cloro;
2. Definir metodologia de ORD comparável aos dados experimentais disponíveis;
3. Avaliar aplicação do solvente ciclohexano no ECD dos hidrocarbonetos halogenados;
4. Aplicar a transformada de Kramers-Kronig para comparação de ECD com o ORD de referência;
5. Julgar efeitos estruturais e metodológicos no ECD através de ferramentas quimiométricas de design de experimentos.

### 3. Metodologia e Referencial Teórico

Este trabalho segue etapas bem estabelecidas na determinação de espectros de ECD, resumidas na Fig. 4. É adotada uma abordagem quimiométrica com planejamento fatorial para avaliação de efeitos estruturais e metodológicos no cálculo da atividade óptica. Os pontos são discutidos a seguir.

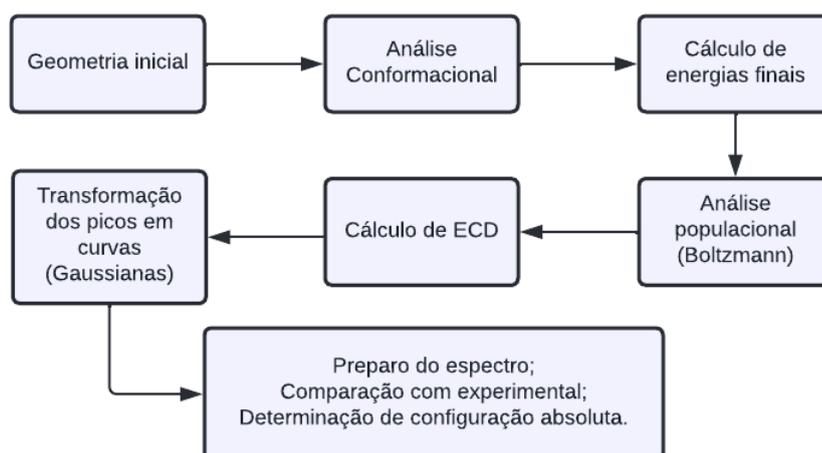


Figura 4: Etapas típicas de um cálculo teórico de espectro de ECD. Adaptado de Pescitelli e Bruhn [44] (2016).

#### 3.1. Métodos computacionais

##### 3.1.1. Teoria do funcional de densidade

O estudo das propriedades de um sistema a partir da resolução da função de onda de  $N$  elétrons pode se tornar extremamente complexo de acordo com o valor de  $N$ . Com isso, buscam-se maneiras mais simples de se calcular energia molecular e outras propriedades.[45] Diferenciando-se da abordagem do sistema de muitos corpos, a Teoria do Funcional de Densidade (DFT, de Density Functional Theory) propõe tratar de apenas uma observável (Fig. 5).

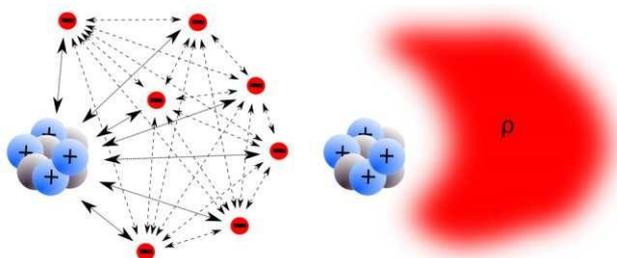


Figura 5: Esquema representativo da Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

Adotando a aproximação de Born-Oppenheimer, desconsiderando a repulsão núcleo-núcleo e efeitos relativísticos, podemos escrever o Hamiltoniano puramente

eletrônico de uma molécula poliatômica, em unidades atômicas, como

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{|r_{ij}|} - \sum_i \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (26)$$

sendo o primeiro termo o operador de energia cinética (K), o segundo termo referente ao potencial de Coulomb da interação elétron-elétron (Ve), e por fim o termo referente ao potencial (v) externo.[45] Este último pode ser escrito simplificadaamente como um termo aditivo no Hamiltoniano na forma da Eq. 27

$$\sum_i \sum_{\alpha} -\frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} = \sum_i v(r_i) \quad (27)$$

Tomemos a densidade eletrônica pela interpretação probabilística

$$\rho(r) = \int \dots \int \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) * \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (28)$$

com  $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$  sendo a resolução do estado fundamental do Hamiltoniano. A energia do sistema, dada a equação de Schrödinger  $\hat{H}\Psi = E\Psi$ ,

$$E_0 = \int \Psi(r) * \hat{H}\Psi(r) dr = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \quad (29)$$

Assim, pela Eq. 26, a energia pode ser escrita como:

$$E_0 = \langle \Psi | \hat{K} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(r)v(r) dr \quad (30)$$

Com o trabalho seminal de 1964 de Hohenberg e Kohn [46], provou-se que para uma molécula sem estados fundamentais degenerados, há relação biunívoca entre a densidade de probabilidade do estado fundamental  $\rho_0(x,y,z)$  e sua energia molecular (e outras propriedades eletrônicas). Ou seja, as propriedades podem ser unicamente descritas a partir de  $\rho(r)$ . [47]

O trabalho de Hohenberg-Kohn se apresenta na forma de dois teoremas.[47] O primeiro estabelece que o potencial externo é um funcional único da densidade mais uma constante. Ao denominar energia como um funcional, define-se uma correspondência de valores (energia) a funções (densidade), ou comumente dito 'função de função':  $E = E_v[\rho]$ . O segundo teorema estabelece que a energia exata do sistema é igual ou inferior à energia total calculada a partir de uma aproximação de  $\rho$ . Ou seja, pelo princípio variacional, retomamos a Eq. 30 e comparamos com a densidade aproximada  $\rho_{apx}$ :

$E_{v[\rho]} \leq E_{v[\rho_{apx}]}$ ; portanto

$$\langle \Psi | \hat{K} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho(r)v(r)dr \leq \langle \Psi | \hat{K} + \hat{V}_e | \Psi \rangle + \int \rho_{apx}(r)v(r)dr \quad (31)$$

Com o exposto até então, ainda não se tornava um procedimento mais simples que a própria resolução da equação de Schrödinger para a função de onda.[48] A solução surgiu com Kohn e Sham [49] no ano seguinte ao expressarem  $\rho$  em um conjunto de equações em que cada uma envolve apenas um elétron.

Reescrevendo a Eq. 30 explicitando a repulsão elétron-elétron, tem-se:

$$E_{v[\rho]} = G[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_{12}|} + \int \rho(r)v(r)dr \quad (32)$$

em que  $G[\rho]$  é composto por um funcional de energia cinética ( $K_s[\rho]$ ) e um funcional  $E_{xc}[\rho]$ .  $K_s[\rho]$  corresponde aos elétrons que não interagem e têm valor de  $\rho$  correspondente ao sistema com elétrons que interagem.  $E_{xc}[\rho]$  inclui a interação não-clássica entre elétrons (troca e correlação) e a parte residual da energia cinética ( $K[\rho] - K_s[\rho]$ ).

As propriedades de interesse calculadas neste trabalho fizeram uso não somente da DFT, mas também daquela dependente do tempo, TD-DFT (*Time-dependent density functional theory*). A motivação foi a necessidade de representar processos que consideram funções de onda de estados excitados ( $\Psi^*$ ) e não apenas fundamental. Para tal, como feito por Hohenberg e Kohn [46], buscou-se definir um comportamento de função bijetora com a propriedade de densidade eletrônica.

Retoma-se então a equação de Schrödinger. Usemos novamente unidades atômicas a fim de simplificar as expressões. Para os processos de excitação, explora-se a dependência ao longo do tempo:

$$i \frac{\partial \Psi(t)}{\partial t} = \hat{H}(t)\Psi(t) \quad (33)$$

onde  $\Psi(t_0) = \Psi_0$  e assume-se o Hamiltoniano  $\hat{H}(t) = \hat{K} + \hat{V}(t) + \hat{W}$  consistindo da energia cinética

$$\hat{K} = \sum_s \int d^3r \hat{\Psi}_s^*(\vec{r}) \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \hat{\Psi}_s(\vec{r}) \quad (34)$$

o potencial  $\hat{V}$  de uma partícula independente do spin, local, e dependente do tempo,

$$\hat{V}(t) = \sum_s \int d^3r v(\vec{r}t) \hat{\Psi}_s^*(\vec{r}) \hat{\Psi}_s(\vec{r}) \quad (35)$$

interação entre partículas (também independente de spin

$$\widehat{W} = \frac{1}{2} \sum_s \sum_{s'} \int d^3 r \int d^3 r' \widehat{\Psi}_s^*(\vec{r}) \widehat{\Psi}_{s'}^*(\vec{r}') w(\vec{r}, \vec{r}') \widehat{\Psi}_{s'}(\vec{r}') \widehat{\Psi}_s(\vec{r}) \quad (36)$$

em que  $s$  e  $s'$  indicam diferentes estados.

A problemática inicial que requereu o desenvolvimento de uma abordagem diferente da DFT surgiu com a dificuldade de resolução e aplicação da Eq. 33 nesta teoria. Mais especificamente, pode-se definir um mapa  $F$  tal que

$$F: v(\vec{r}t) \rightarrow \Psi(t) \quad (37)$$

para diferentes potenciais  $v(\vec{r}t)$  e estado inicial  $\Psi_0$  fixo. Calculam-se as densidades

$$\rho(\vec{r}t) = \langle \Psi(t) | \rho(\vec{r}) | \Psi(t) \rangle \quad (38)$$

com

$$\rho(\vec{r}) = \sum_s \widehat{\Psi}_s^*(\vec{r}) \cdot \widehat{\Psi}_s(\vec{r}) \quad (39)$$

para todos os estados obtidos em  $F$ . Obtém-se, então, o novo mapa

$$G: v(\vec{r}t) \rightarrow \rho(\vec{r}t) \quad (40)$$

que é o nosso funcional a ser avaliado. No entanto, não se pode prontamente inferir a relação de invertibilidade de  $G$ . [50] Por isso, até o momento, diferente do exposto para DFT, não se infere de imediato uma relação biunívoca entre a densidade de probabilidade e o potencial  $v(\vec{r}t)$

Runge e Gross [50] definiram, em 1986, teoremas para atingir a correspondência 'um a um' entre densidades e potenciais dependentes de tempo. Para cada partícula de potencial único  $v(\vec{r}t)$  que pode ser expandido em uma série de Taylor em relação à coordenada temporal de  $t = t_0$ , um mapa  $G: v(\vec{r}t) \rightarrow \rho(\vec{r}t)$  da Eq. 40 é passível de definição. Tal feito se dá ao fixar o estado inicial  $\Psi(t_0) = \Psi_0$  e calcular as densidades correspondentes  $\rho(\vec{r}t)$ , com a definição de potenciais diferindo por mais que apenas uma função temporal,

$$v(\vec{r}t) - v'(\vec{r}t) \neq c(t) \quad (41)$$

não excluindo a igualdade para os potenciais em  $t = t_0$  e com a expansão de Taylor inferindo na existência de uma constante  $k$  não negativa de acordo com a equação abaixo.

$$\frac{\partial k}{\partial t^k} [v(\vec{r}t) - v'(\vec{r}t)_{t=t_0}] \neq \text{constante} \quad (42)$$

Assim, as principais relações para TD-DFT puderam ser estabelecidas.[50] Propôs-se definir a integral de ação  $A$ , inicialmente avaliada po

$$A = \int_{t_0}^{t_1} dt \langle \psi(t) \left| i \frac{\partial}{\partial t} - \hat{H}(t) \right| \psi(t) \rangle \quad (43)$$

como um funcional da densidade, ou seja,  $A[\rho]$ . Este, por sua vez, foi descrito pelos autores em termos de um funcional universal de densidade  $B[\rho]$ ,

$$B[\rho] = \int_{t_0}^{t_1} dt \langle \Psi[\rho](t) \left| i \frac{\partial}{\partial t} - \hat{K}\hat{W} \right| \Psi[\rho](t) \rangle \quad (44)$$

no qual a dependência de  $\rho(\vec{r}t)$  vale para todos valores de potencial  $v(\vec{r}t)$ .

$$A[\rho] = B[\rho] - \int_{t_0}^{t_1} dt \int d^3 r \rho(\vec{r}t) v(\vec{r}t) \quad (45)$$

O funcional  $A[\rho]$  apresenta ponto de sela na densidade exata do sistema, ou seja,  $\delta A / \delta \rho(\vec{r}t) = 0$ . Por fim, definiram que a densidade exata do sistema pode ser obtida por

$$\rho(\vec{r}t) = \sum \widehat{\psi}_j^*(\vec{r}t) \times \widehat{\psi}_j(\vec{r}t) \quad (46)$$

onde  $\psi_j$  satisfaz

$$\left( i \frac{\partial}{\partial t} + \frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_j(\vec{r}t) = v_{efetivo}[\vec{r}t; \rho(\vec{r}t)] \psi_j(\vec{r}t) \quad (47)$$

sendo o potencial efetivo de uma partícula dado por

$$v_{efetivo}[\vec{r}t, \rho(\vec{r}t)] = v(\vec{r}t) + \int d^3 r' \rho(\vec{r}'t) w(\vec{r}, \vec{r}') + \delta A_{xc} / \delta \rho(\vec{r}t) \quad (48)$$

O indicado por  $A_{xc}$  é a parte de ação definida para representar troca e correlação, considerando as interações e os respectivos funcionais de densidade definidos a partir do formalismo de Kohn e Sham [49].

Outras propriedades e aproximações (alheias ao escopo deste trabalho) que embasaram a teoria também foram trabalhadas posteriormente.[51-53] Apesar dessa formulação e proposta de aplicação, no decorrer de aproximadamente uma década, o uso da TD-DFT ainda não havia se estabelecido amplamente. Explorar funcionais de troca e correlação para estados excitados mantinha-se uma prática não trivial, uma vez que se buscava estender a DFT para tratá-los.[54-57]

Surgiram então, em 1996, trabalhos que desenvolviam e testavam estados excitados por TD-DFT. Petersilka et al. [58], por exemplo, obtiveram energias de excitação por TD-DFT usando teoria de resposta linear, calculando a alteração do sistema frente a uma pequena perturbação externa (sem calcular mudanças ocorridas na função de onda). Bauernschmitt e Ahlrichs [59], por sua vez, aplicaram aproximações adiabáticas para descrever excitações eletrônicas por TD-DFT,

empregando um funcional de estado fundamental para diferentes pontos no tempo. Ou, ainda, com o trabalho de van Gisbergen et al. [60] que, aprimorando dados prévios baseados em DFT, aplicou a TD-DFT para obtenção de dados de espalhamento Raman.

Conceituadas as abordagens dos cálculos do presente trabalho, tanto em estado fundamental (DFT) quanto estado excitado (TD-DFT), seguem abaixo fundamentos para as especificações metodológicas que as acompanham.

### 3.1.2. Funcionais e funções de base

Como apresentado, os funcionais de troca-correlação são definidos como um funcional de  $\rho$  que inclui termos não clássicos e a diferença entre energia cinética exata e aquela para sistema de elétrons não interagem. Há um consenso de que diferentes funcionais devem ser adequados para cálculos de diversas propriedades. Porém, a existência de um funcional universal é, até então, improvável.[47]

Para simulação da ORD, foram utilizados quatro funcionais: CAM-B3LYP,  $\omega$ B97X-D, PBE0 e M06-2X. São funcionais híbridos, os quais incluem o termo de troca exato do método de Hartree-Fock (HF). Para o ECD, foram usados os dois primeiros. Ambos empregam correção a longa distância, que visa uma melhor modelagem de processos como excitação eletrônica.

O funcional CAM-B3LYP proposto por Yanai et al. [61] utiliza o funcional híbrido B3LYP (forma proposta por Becke [62] e termo de correlação de Lee-Yang-Par[63]) com a correção à longa distância introduzida por Tawada et al. [64]. Esta consiste no uso de 19% da troca exata de HF e 81% de B88 [65] em curtas distâncias, e, respectivamente, 65% e 35% a longas distâncias.

O outro funcional que inclui essa correção,  $\omega$ B97X-D, é a versão mais recente de sua série [66] e usa uma variação do modelo de dispersão D2 de Grimme [67]. Baseia-se no  $\omega$ B97X, com correlação de B97 [68] e 100% do funcional de troca exato à longa distância, e 16% do mesmo em curta distância.

O método M06-2X é um dos funcionais do grupo M06 de Zhao e Truhlar [69]. Apresentase com os melhores resultados do grupo para cálculo de energia de excitação eletrônica (dentre outras propriedades). Possui contribuição de 54% da energia de troca HF e não é recomendado para uso com metais devido ao grupo teste com o qual foi parametrizado. Já PBE0 [70] é um funcional híbrido com 25% do funcional de troca exato e 75% do funcional puro PBE.[71, 72]

As funções de base são funções matemáticas formalizadas por Roothaan [73] propostas para representar os orbitais atômicos e moleculares. Sua escolha deve considerar a facilidade de ajuste ao sistema modelado e a correta obtenção de propriedades físicas, buscando o uso do maior número de funções de base observando a viabilidade frente à limitação computacional.[74]

Para melhor considerar distorções da nuvem eletrônica, outras funções (difusas e de polarização) são adicionadas às originais. As funções difusas foram originalmente desenvolvidas para sistemas aniônicos. São do mesmo tipo das funções de base já existentes, porém com expoentes diferentes e buscam uma melhor descrição da região de valência. Já as de polarização auxiliam na melhor representação da distorção da nuvem eletrônica no ambiente molecular (para melhor descrever ligações químicas, por exemplo). Correspondem a funções adicionais, como incluir funções do tipo p em átomos cuja função original é do tipo s.[74]

Três tipos de funções de base foram usadas neste trabalho : 6-311G de Pople, aug-cc-pVXZ (X=D,T) de Dunning, e Def2QZVPP de Ahlrichs. As características de cada uma para os sistemas modelados são discutidas abaixo.

A função de base 6-311G de Pople et al. [75] utiliza 6 funções gaussianas na camada interna (átomos não hidrogenoides). Na camada de valência, para C e F, são 3 grupos de funções gaussianas (5 funções divididas em 3,1,1 para os orbitais sp). Para H, os três conjuntos de gaussianas (311) são aplicados ao orbital s. Para Cl, essa metodologia indica uso de gaussianas do tipo 6-21111 e 5-2111 para orbitais s e p, respectivamente.[76] Neste estudo, a base foi suplementada com funções difusas (++) , 3 funções de polarização do tipo p e 1 tipo d H, e 3 tipo d e 1 f para o restante (indicada por 3df,3pd).

As funções de Dunning usadas aplicam aos átomos de C e F [3s2p1d] funções de polarização para cc-pVDZ, e [4s3p2d1f] para cc-pVTZ.[77] Para os átomos de Cl, são usadas [4s3p1d] e [5s4p2d1f] funções para duplo e triplo zeta, respectivamente.[78] Funções difusas também foram adicionadas, onde 'aug' acrescenta uma função difusa a cada tipo já utilizada nos átomos e 'daug' acrescenta duas.[79, 80]

O cálculo de ORD também foi feito com a função de base de Ahlrichs e Weigend [81] Def2QZVPP. Aplicam-se [4s3p2d1f] funções de polarização para átomos de H, [7s4p3d2f1g] para C e F, e [9s6p4d2f1g] para Cl.

### 3.1.3. Solvatação implícita

A inclusão do solvente neste trabalho é feita aplicando as características dielétricas na descrição do meio em que o soluto se encontra, na chamada solvatação implícita. Contrapõe a solvatação explícita, em que moléculas de solvente são representadas próximas ao soluto, com custo computacional mais elevado. Devido a uma das referências motivadoras deste estudo [31] usa-se a metodologia de solvatação implícita IEF-PCM (*integral equation formalism for the polarizable continuum model*) desenvolvida por Tomasi e colaboradores. [82-88] A abordagem utilizada é a de representar um dielétrico contínuo, sob modelo de cargas superficiais aparentes.

Sigamos o exposto por Klamt et al. [89] para compreensão da obtenção do formalismo do método. A solvatação implícita considera dipolos pontuais no lugar de moléculas explícitas do solvente, e o vetor representante para o meio é o vetor de polarização  $\vec{P}$  tido como um campo vetorial contínuo. É dado pela soma das médias térmicas dos momentos de dipolo  $\langle \vec{\mu} \rangle$  em determinado espaço  $\Delta V$  para  $n$  moléculas.

$$\vec{P} = \frac{1}{\Delta V} \sum_{i=1}^n \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad (49)$$

O potencial eletrostático  $\phi$  em um ponto  $R$ , para um momento de dipolo descrito em posição  $\vec{r}$  é definido pela relação abaixo.

$$\Phi_{dip}(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \times \frac{\vec{\mu}(\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} \quad (50)$$

Integrando em todo o espaço tridimensional para obter o  $\phi_d$  do dielétrico e, por praticidade, expressando em forma de cargas no lugar de dipolos usando a Eq. 51,

$$\vec{\nabla}_r \cdot \left[ \frac{\vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} \right] = \frac{\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} + \vec{P} \cdot \frac{(\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} \quad (51)$$

Teremos

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \vec{\nabla}_r \cdot \frac{\vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad (52)$$

Assumindo as delimitações superficiais  $S1$  para o soluto e  $S2$  para o meio contínuo representando o solvente, respectivamente, reescreve-se a Eq. 52 na primeira integral. Pelo teorema da divergência, toma a forma seguinte:

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1+S_2} \frac{\vec{P} \cdot \vec{n}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad (53)$$

onde a densidade de carga superficial  $\sigma_s$  é  $\vec{P} \cdot \vec{n}$ , e  $\sigma_v = -\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}$  corresponde à densidade volumétrica de carga.

A Equação de Poisson (Eq. 54) também é usada de apoio nesta abordagem para obtenção do potencial eletrostático total  $\phi$ , soma do potencial do soluto com o do dielétrico ( $\phi = \phi_s + \phi_d$ ):

$$\nabla^2 \phi(\vec{r}) = -\frac{\rho(\vec{r})}{\epsilon} \quad (54)$$

Isso permite a obtenção do valor de  $\phi_d$ , já que  $\phi_s$  é obtido pela distribuição de carga do soluto.

O modelo PCM foi incrementado pelo formalismo de equação integral (IEF, *integral equation formalism*) por Cancès et al. [85] em 1997 e simplificado matematicamente e computacionalmente por Mennucci et al. [86] no ano seguinte. O IEF não explora condições de contorno do PCM, mas sim especifica operadores matemáticos. A proposta fundamental é adequar o tratamento de todos diferentes de modo que a densidade superficial de carga descreva completamente a interação soluto-solvente. Essa abordagem foi introduzida a fim de englobar a representatividade da formulação da metodologia de carga superficial aparente para outros sistemas (mais especificamente, cristais líquidos e soluções salinas) integrando no espaço completo. Posteriormente, viu-se a praticidade de aplicá-lo de modo geral nas formulações de PCM em diversos meios.[86]

Apresentemos, então, o método de cargas superficiais aparentes. Como visto, para o PCM, a polarização do soluto é incluída na formulação da densidade eletrônica, e sua distribuição de cargas é contínua a fim de melhorar a representatividade do modelo.[90] Os átomos do soluto são representados por esferas (proporcionais aos raios atômicos) que se sobrepõem compondo a 'cavidade' em que se encontra o soluto. O modelo de carga superficial aparente representa a interação da molécula com o meio a partir das cargas características da configuração do soluto sobre a superfície da cavidade molecular, como esquematizado na Fig. 6.



Figura 6: Representação do modelo de solvatação implícita PCM com uma molécula de HCl, em que as cargas são dispostas sobre a cavidade molecular composta de esferas proporcionais aos raios atômicos, em um meio com características dielétricas específicas.

A justificativa matemática desta abordagem se dá ao considerarmos que  $\vec{\nabla} \cdot \vec{P} = 0$  para moléculas com a densidade de carga dentro da cavidade em questão ( $\rho = 0$ ). Com isso, a segunda integral da Eq. 53 se anula.

$$\phi_a(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1} \frac{\vec{P} \cdot \vec{n}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_2} \frac{\vec{P} \cdot \vec{n}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r \quad (54)$$

Para uma melhor representação do modelo matemático, pode-se observar a tendência  $S_2 \rightarrow \infty$  o que infere em  $A \rightarrow \infty$  e  $\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_2} \frac{\vec{P} \cdot \vec{n}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r \rightarrow 0$ , restando apenas a integral relativa à densidade de carga superficial nas delimitações superficiais do soluto. [90] Em outras palavras, a interação do dielétrico - que corresponde ao solvente - com o soluto pode ser expressa por cargas na superfície da cavidade em que este se encontra (Fig. 6).

As cargas da superfície se relacionam com o potencial eletrostático total ( $\phi = \phi_s + \phi_d$ ) e com a constante dielétrica  $\kappa$ .

$$\sigma_s(\vec{r}) = (\kappa - 1)\epsilon_0 \frac{d\phi}{d\vec{n}} \quad (56)$$

A determinação destas cargas, que geram o potencial eletrostático e ao mesmo tempo dependem dele para serem definidas, surgiu com trabalho de Miertuš et al. [82] em uma abordagem iterativa e auto-consistente. Buscam-se valores de que converjam ao assumir  $\phi_1 = \phi_d$ , seguido da obtenção de  $\sigma_s$ , seguido do novo cálculo de

$\phi_1$  a partir de  $\sigma_s$ .

A metodologia IEFPCM foi obtida independentemente por três grupos diferentes.[86, 91, 92] É um método que balanceia uma robustez nas descrições de características elétricas do sistema com a eficiência computacional. [89]

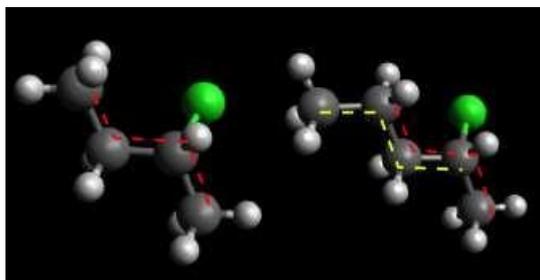
### 3.2. Análise conformacional

A geometria das moléculas foi otimizada sob funcional CAM-B3LYP e função de base aug-cc-pVTZ para obtenção de uma estrutura de mínimo. Em seguida, realizou-se um scan em torno de um diedro para as cadeias com quatro carbonos e em dois diedros para aquelas com cinco carbonos, como apresentado na Fig. 7. O ângulo adotado para as cadeias menores foi de 30°, sendo geradas 12 estruturas. Para as cadeias maiores determinou-se uma variação de 60° em cada eixo.

A análise populacional foi feita pelo cálculo da distribuição de Boltzmann com os diferentes valores de energia (com correção da energia de Gibbs) de acordo com a Eq. 25. O resultado é usado para ponderação dos espectros de ECD e OR.

### 3.3. Planejamento fatorial

Como estratégia de DoE, foi realizado o planejamento fatorial com as variáveis dispostas na Tabela 2. O intuito deste planejamento é permitir o cálculo dos efeitos de cada variação de parâmetro no espectro de ECD. Com base na modelagem do ORD frente aos dados experimentais, os efeitos serão dispostos em termos de desvio do ORD experimental, após transformação de ECD em ORD.



*Figura 7: Demarcação dos diedros selecionados para análises de possíveis conformações estáveis nas cadeias de halobutanos e halopentanos.*

O planejamento foi elaborado com três fatores estruturais: tamanho da cadeia, presença ou ausência de insaturação e halogênio ligado à cadeia. Acrescentou-se o fator da solvatação com ciclohexano, além dos fatores metodológicos de funções difusas e de polarização nas bases de Dunning consideradas. Este último fator é

inerente à mudança do tipo pVDZ para pVTZ.

*Tabela 2: Planejamento fatorial 26 para geração dos espectros de ECD e cálculo de efeitos dos desvios aos valores experimentais de ORD.*

Fator	Nível	
	-	+
Tamanho da cadeia	4C	5C
Halogênio	F	Cl
Insaturação	ausent e	dupla
Solvente	ausent e	ciclohexano
Funções difusas	aug	daug
Polarização	pVDZ	pVTZ

### 3.4. ECD – ORD

Os cálculos de otimização de geometria, frequência, os espectros de dicroísmo circular eletrônico e respostas de rotação óptica foram executados no programa Gaussian 16. [93] Para a determinação teórica da OR, é estabelecida uma relação de  $[\alpha]$  com o parâmetro de rotação óptica  $\beta$  do tensor de Rosenfeld, o tensor de polarizabilidade de dipolo magnético-dipolo elétrico. [94] A relação da OR com  $\beta$  é dada por

$$[\alpha(\lambda)] = 13,43 \times 10^{-5} \frac{\beta(\lambda)}{\lambda^2 M} \quad (57)$$

em que  $\lambda$  está em  $cm$  e  $M$  em  $g \cdot mol^{-1}$  representa a massa molar da molécula estudada.

O parâmetro de rotação óptica é calculado como

$$\beta = \frac{1}{3} [G'_{xx}(\lambda) + G'_{yy}(\lambda) + G'_{zz}(\lambda)] \quad (58)$$

onde  $\omega$  é a frequência angular da luz incidente e  $G'$  é o tensor de Rosenfeld dado por

$$G'_{\alpha\beta}(\omega) = -\frac{2\omega}{\hbar} \sum_{n \neq 0} \frac{Im[\langle \psi_0 | \vec{\mu}_\alpha | \psi_n \rangle] \langle \psi_n | \vec{m}_\beta | \psi_0 \rangle}{\omega_n^2 - \omega^2} \quad (59)$$

com  $\alpha$  e  $\beta$  representando diferentes eixos,  $\psi_n$  a função de onda do estado excitado com a frequência de excitação associada  $\omega_n$ ,  $\psi_0$  a função de onda do estado fundamental, e  $\vec{\mu}$  e  $\vec{m}$  componentes dos operadores de dipolo elétrico e magnético,

respectivamente.

Como primeiramente apresentado por Amos [95], o valor de  $\beta$  pode ser aproximado para considerar apenas o estado fundamental, como na Eq. (60) abaixo:

$$\beta_{ab} = \frac{hc}{3\pi} \text{Im} \left\langle \frac{\partial \psi_0}{\partial E_a} \left| \frac{\partial \psi_0}{\partial B_b} \right. \right\rangle \quad (60)$$

onde  $-(\mu)_a E_a$  e  $-(m)_b B_b$  indicam as perturbações elétrica e magnética, respectivamente. Essa abordagem se estabeleceu na literatura como a prática para cálculos teóricos de OR. [96-102]

Para o cálculo do ECD, o valor de  $\Delta\epsilon$  pode ser encontrado através do cálculo da força rotatória identificada por  $R$  (ora também chamada de força rotacional).[3] Os valores de força rotatória  $R_n$  para  $n$  estados eletrônicos considerados são dados pelo produto escalar das partes imaginárias dos operadores de momento de dipolo elétrico ( $\mu$ ) e dipolo magnético ( $m$ ), como na Eq. 61. Consideram-se as descrições do estado fundamental e  $n$ -ésimo estado excitado pelas funções de onda  $\psi_0$  e  $\psi_n$ , respectivamente.

$$R_n = \text{Im} \{ \langle \psi_0 | \mu | \psi_n \rangle \langle \psi_n | m | \psi_0 \rangle \} \quad (61)$$

A força rotatória é comumente escrita em em unidades  $10^{-40}$  esu<sup>2</sup> cm<sup>2</sup> e representa a área da banda de ECD integrada. A relação com a elipticidade é dada na forma

$$R_n \approx \frac{22,94 \times 10^{-40}}{\lambda_n^\circ} \int \Delta\epsilon_n(\lambda) d\lambda \quad (62)$$

onde  $\lambda$  indica os comprimentos de onda do espectro e  $\lambda_n^\circ$  o comprimento de onda correspondente à posição do centro da banda (associado ao processos de excitação para o  $n$ -ésimo estado eletrônico).

Adotando a largura de meia banda como  $\Delta_n$  na relação de  $\frac{1}{e}$  da altura da banda correspondente, o espectro de ECD pode ser gerado ao se aplicar uma função Gaussiana como na Eq. 63 (ou uma Lorentziana), onde  $\Delta\epsilon_n^\circ$  é a intensidade da banda obtida na função Gaussiana.

$$\Delta\epsilon_n(\lambda) = \Delta\epsilon_n^\circ e^{-\left[\frac{(\lambda-\lambda_n^\circ)}{\Delta_n}\right]^2} \quad (63)$$

Com as duas relações anteriores, é possível realizar o cálculo da intensidade das bandas através da fórmula:

$$\Delta\epsilon_n^\circ = \frac{\lambda_n^\circ R_n}{22,94 \Delta_n \sqrt{\pi}} \times 10^{40} \quad (64)$$

Com auxílio destas equações, a força rotatória calculada por métodos TD-DFT permite obter os valores de  $\Delta\epsilon$  em função de  $\lambda$  e gerar o espectro de ECD.[21] Na prática, as intensidades das distribuições de todas as transições eletrônicas consideradas são somadas para gerar a intensidade representativa de cada comprimento de onda. Portanto, o cálculo teórico deve ser feito com quantidade adequada de número de estados excitados.

A geração dos espectros de ORD e ECD considerou 6 funções para orbitais tipo d e 10 para orbitais tipo f, no lugar da configuração 5D/7F predefinida. O ECD foi calculado considerando 15 estados excitados. A partir dos valores de força rotatória R, usou-se a Eq. 64 para obter os valores de  $\Delta\epsilon_n^\circ$  em função do comprimento de onda  $\lambda$ , com uma largura de meia banda de  $\Delta n = 20$ . [21]

Os espectros de atividade óptica apresentados se relacionam pela transformada de Kramers-Kronig como discutido no trabalho de Polavarapu [21] pela equação:

$$[\varphi(\lambda)] = \frac{2}{\pi} \int_0^\infty [\theta(\mu)] \frac{\mu}{(\lambda^2 - \mu^2)} d\mu \quad (65)$$

identificando os comprimentos de onda  $\mu$  para a elipticidade molar  $\theta$  do espectro de dicroísmo circular, bem como os comprimentos de onda  $\lambda$  para rotação molar  $\varphi$ . Tais parâmetros, por sua vez, são dados pelas relações com os valores de força rotatória (Eq. 62) e rotação óptica (Eq. 57), respectivamente.

$$[\theta] = 32,988\Delta \quad (66)$$

$$[\varphi(\lambda)] = [\alpha(\lambda)] \times \frac{M}{100} = \frac{4,477 \times 10^{-7}}{h\pi c^2} \sum_n \frac{\lambda_n^2}{\lambda^2 - \lambda_n^2} R_n \quad (67)$$

O método de integração adotado neste trabalho foi análogo o apresentado por Ohta e Ishida [103] para absorção e índice de refração, com correspondência para elipticidade e rotação molares, assim como do número de onda para comprimento de onda. Foram considerados intervalos alternados entre valores pares e ímpares de  $\mu$  e  $\lambda$  evitando valores indefinidos.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Análise conformacional

A busca conformacional foi feita com o *scan* em intervalos de 30° de rotação para as cadeias de 4 carbonos. Devido à disponibilidade de dados na literatura, a molécula de 2-clorobutano foi adotada para uma exploração inicial. Encontram-se na Fig. 8 as energias relativas totais ( $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), precedendo o cálculo da correção térmica da energia de Gibbs. São apresentadas como a diferença entre as energias da estrutura analisada e a da estrutura mais estável. [28, 30]

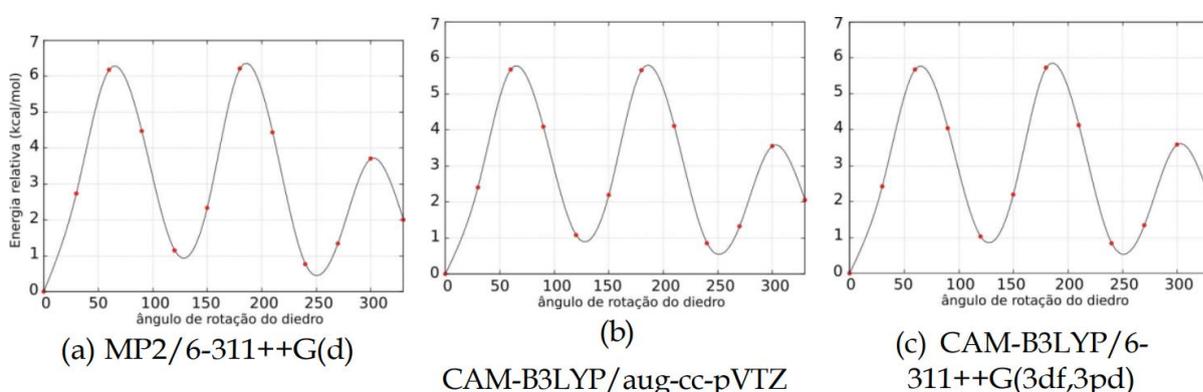


Figura 8: Energias relativas ( $E_i - E_{\min}$ ) das estruturas de (*R*)-2-clorobutano obtidas a partir da rotação em 30° do diedro da cadeia carbônica.

A Fig. 8a reproduz os dados da literatura.[28, 30] Com o mesmo perfil, foram escolhidas as estruturas otimizadas sob CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ, para seguir a metodologia de otimização de geometria. Calculou-se a correção para energia livre de Gibbs, dados os valores dispostos na Tabela 3. Assim, com uma representação de aproximadamente 87% da população do sistema, três conformações foram adotadas como significativas (destacadas na Tabela). Essas estruturas são vistas na Fig. 9.

Tabela 3: Análise populacional para o (*R*)-2-clorobutano realizada a partir da distribuição de Boltzmann, com as energias de Gibbs das 12 diferentes estruturas e porcentagens relativas na metodologia CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ.

Conformação	G (Hartree)	Porcentagem (%)
1	-617,957953	<b>65,32</b>
2	-617,954392	1,50
3	-617,947677	0,00
4	-617,950476	0,02
5	-617,956116	<b>9,33</b>
6	-617,954136	1,15

Conformação	G (Hartree)	Porcentagem (%)
7	-617,947613	0,00
8	-617,950188	0,02
9	-617,956382	<b>12,37</b>
10	-617,956108	9,26
11	-617,951375	0,06
12	-617,953969	0,96

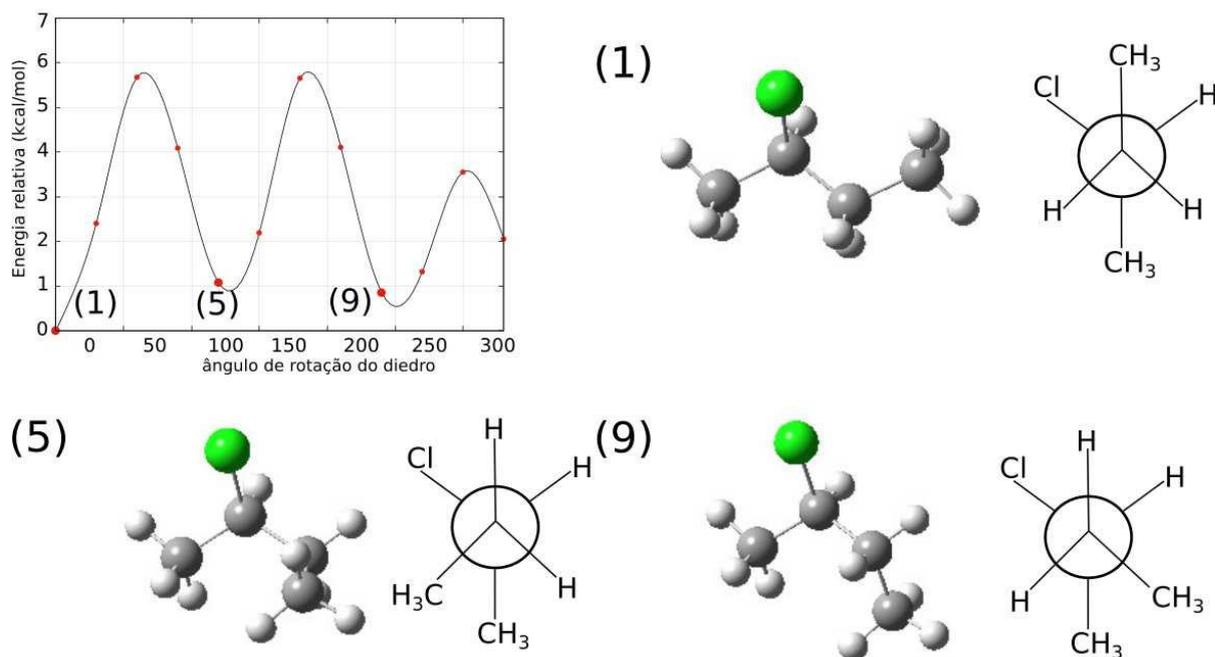


Figura 9: Conformações mais estáveis do (R)-2-clorobutano, em visão tridimensional e projeção de Newman, obtidas a partir do cálculo da energia de Gibbs e distribuição de Boltzmann, nas porcentagens de (1) 65,32%, (5) 9,33%, e (9) 12,37%.

Para o cálculo das propriedades ópticas, as moléculas selecionadas representarão o total populacional. [26] Deste total, a estrutura **1** corresponde a 75,32%, a estrutura **5** a 10,66% e **9** a 14,02%. Com o mesmo procedimento adotado para o 2-clorobutano, foram selecionadas as estruturas dos outros sistemas para a modelagem de atividade óptica.

A Fig. 10 mostra a busca conformacional realizada para o 3-cloro-1-buteno. A rotação do diedro foi feita no eixo dos carbonos 2 e 3. O confômero mais estável é aquele em que a dupla ligação está eclipsada com o H, seguido da eclipsada com CH<sub>3</sub> com energia relativa de  $0,78 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , e, por fim, com o átomo de Cl com energia relativa de  $1,08 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Os dados coincidem qualitativamente com o trabalho de Wiberg et al. [27] na ordenação da estabilidade das estruturas.

Os perfis das energias relativas das moléculas 2-fluorbutano, 3-flúor-1-buteno, 4-cloro-2-penteno e 4-flúor-2-penteno são encontrados na Fig. 11. Analisou-se a

variação em torno da ligação simples entre os carbonos 2 e 3 dos butanos, e 3 e 4 dos pentenos.

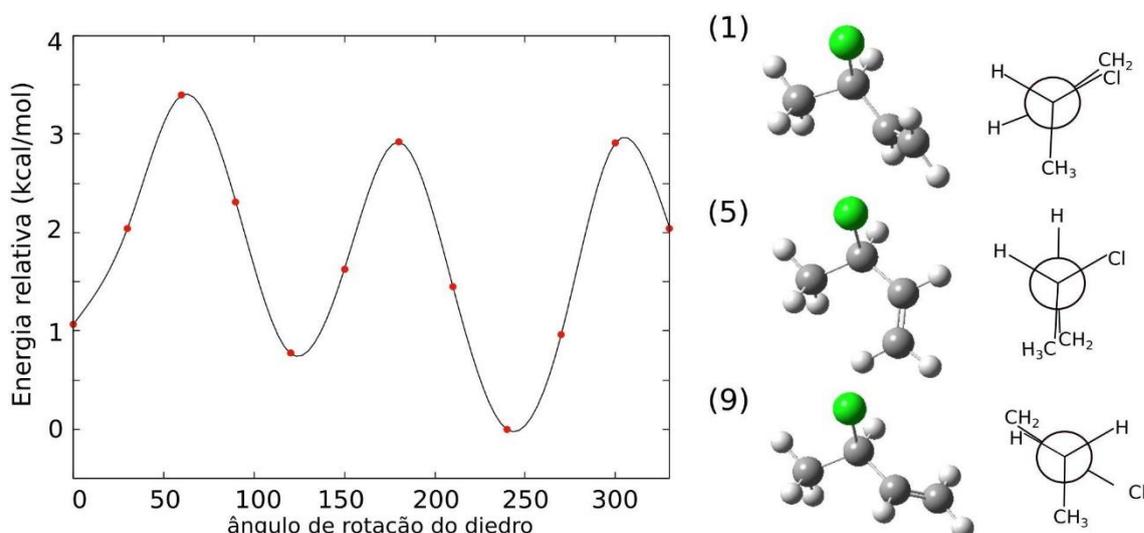


Figura 10: Análise conformacional do (R)-3-cloro-1-buteno em CAM-B3LYP e aug-cc-pVTZ com rotação em 30° do diedro da cadeia carbônica e as 3 conformações mais estáveis, em visão tridimensional e projeção de Newman.

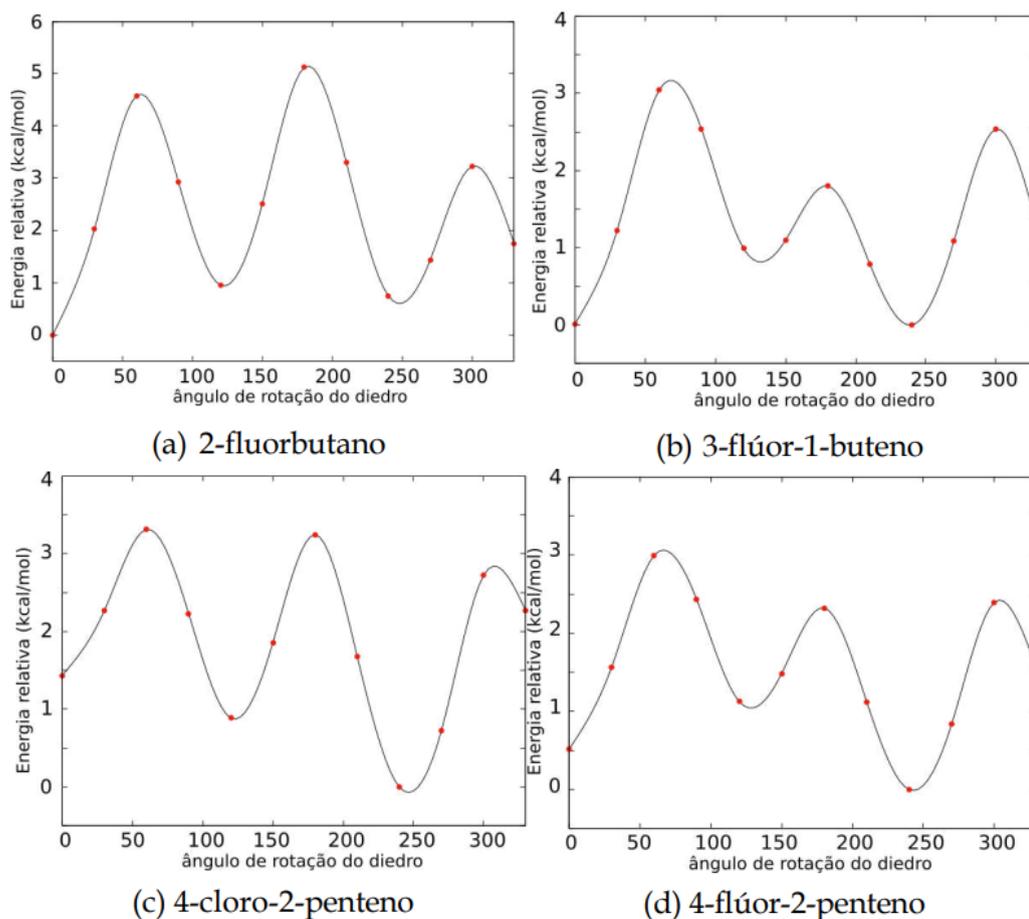


Figura 11: Análises conformacionais em CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ com energia relativa (kcal/mol) de acordo com a variação de 30° no ângulo diedro das 4 ligações simples da cadeia carbônica.

Os halopentanos foram analisados com dois eixos de rotação devido à presença de cinco ligações simples. Foi calculado primeiramente a rotação em  $60^\circ$  para o diedro centrado na ligação do carbono 2 e carbono 3. Com as três conformações mais estáveis, buscou-se uma variação de  $60^\circ$  no diedro centrado na ligação dos carbonos 3 e 4. Obtidos os perfis das Fig. 12 e Fig. 13, foram selecionadas quatro estruturas para cada um dos dois sistemas indicados: três da variação no eixo dos carbonos 2 e 3, e uma da variação de  $60^\circ$  no eixo 3-4 a partir da primeira estrutura. As porcentagens referentes a cada confômero obtido foram dispostas na Tabela 4.

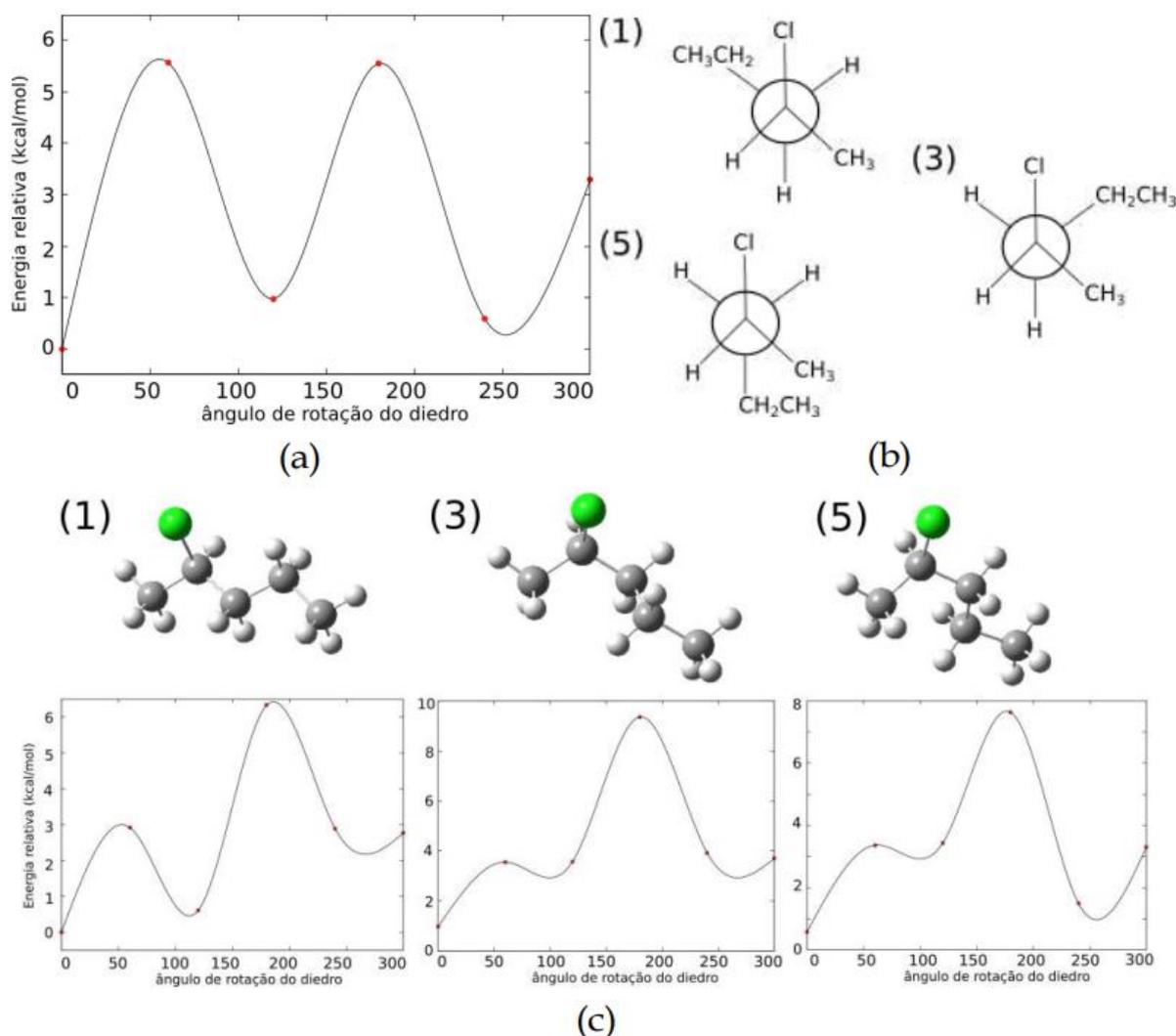


Figura 12: Busca conformacional do 2-cloropentano com (a) rotação de  $60^\circ$  em torno do eixo C2-C3, (b) confômeros em projeção de Newman e (c) rotação de  $60^\circ$  em torno do eixo C3-C4 para cada uma das 3 estruturas mais estáveis obtidas.

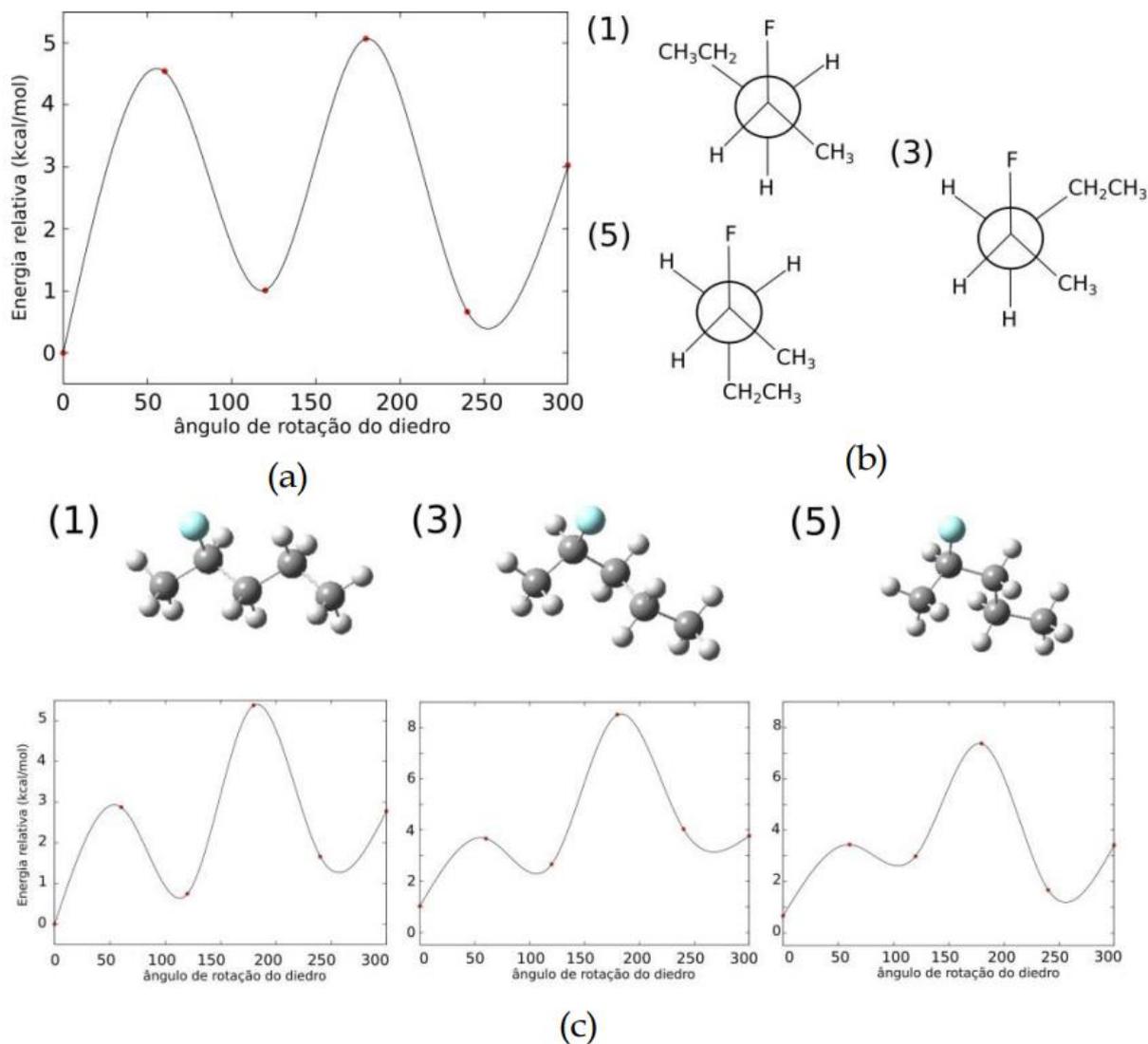


Figura 13: Busca conformacional do 2-fluoropentano com (a) rotação de  $60^\circ$  em torno do eixo C2-C3, (b) conformêmeros em projeção de Newman e (c) rotação de  $60^\circ$  em torno do eixo C3-C4 para cada uma das 3 estruturas mais estáveis obtidas.

Tabela 4: Porcentagens das diferentes conformações das moléculas em fase gasosa, calculada a partir da equação de Boltzmann com as energias livres de Gibbs.

Conformação	Molécula			
	2-clorobutano	3-cloro-1-buteno	4-cloro-2-penteno	2-cloropentano
1	75,32	10,23	6,22	56,70
2	10,66	12,54	10,52	14,43
3	14,02	77,23	83,26	8,63
4				20,24
	2-fluorbutano	3-flúor-1-buteno	4-flúor-2-penteno	2-flúoropentano
1	71,46	38,43	22,71	59,03
2	11,84	6,62	6,62	14,59
3	16,70	54,95	70,67	8,27
4				18,11

Em seguida, reproduziu-se a análise conformacional adicionando solvatação implícita por IEFPCM para considerar a possibilidade de estabilização de confôrmeros de maneira diferente daquela em fase gasosa. As mesmas estruturas foram obtidas, porém com porcentagens alteradas, dispostas na Tabela 5. Isso será considerado no peso de cada atividade óptica calculada das moléculas em meio solvatado.

*Tabela 5: Porcentagens das diferentes conformações das moléculas com solvente implícito (IEFPCM) ciclohexano, calculada a partir da equação de Boltzmann com as energias livres de Gibbs.*

Conformação	Molécula vente implícito)			
	2-clorobutano	3-cloro-1-buteno	4-cloro-2-penteno	2-cloropentano
1	74,13	8,34	4,85	57,06
2	10,41	14,6	10,60	10,65
3	15,46	77,06	84,55	9,24
4				23,05
	2-fluorbutano	3-flúor-1-buteno	4-flúor-2-penteno	2-fluorpentano
1	71,73	33,21	17,4	59,35
2	11,49	7,77	6,88	13,85
3	16,78	59,02	75,72	8,25
4				18,55

## 4.2. Espectros

### 4.2.1. ORD

A fim de se obter espectros confiáveis de ORD, foram testados os funcionais M06-2X, PBE0, CAM-B3LYP e  $\omega$ B97X-D, assim como três tipos diferentes de funções de base, 6-311++G(3df,3pd), aug-ccpVQZ e Def2QZVPP. Esta etapa se baseou na problemática identificada por Wiberg et al. [28] e Tam et al. [29] da superestimativa de OR teórico do 3-cloro-1-buteno. Foram tomados como referência os valores experimentais de  $[\alpha]_{355} = -121,4 \pm 1,2$  e  $[\alpha]_{633} = -32,3 \pm 1,0$  para 2-clorobutano, e  $[\alpha]_{355} = -259,4 \pm 1,0$  e  $[\alpha]_{633} = -53,3 \pm 1,0$  para 3-cloro-1-buteno. [30]

Os valores de OR calculados em fase gasosa de acordo com as porcentagens da análise conformacional estão dispostos na Tabela 6. A maior variação é vista para o funcional PBE0, principalmente para o 3-cloro-1-buteno em 355nm ( $-388,90$  em comparação a  $-259,4 \pm 1,0 \text{ grau. dm}(g. mL)^{-1}$ ). Os desvios, dispostos como erros relativos na Fig. 14, mantêm-se ao redor da média de 22% para o 2-clorobutano, assim como para o 3-cloro-1-buteno em 633 nm. Esta última molécula, em 355 nm,

apresenta estimativa superior à experimental em uma média de 32%. O maior desvio encontrado (50% em PBE0/aug-cc-pVQZ) ainda foi inferior àquele encontrado por Tam et al. [29] de 80% para B3LYP.

*Tabela 6: Valores de rotação óptica ( $[\alpha]$  em grau.dm(g.mL) $^{-1}$ ) em comparação ao experimental para seleção de metodologia teórica.*

Funcional	função de base	2-clorobutano		3-cloro-1-buteno	
		$[\alpha]_{355}$	$[\alpha]_{633}$	$[\alpha]_{355}$	$[\alpha]_{633}$
CAM-B3LYP	6-311++G(3df,3pd)	-139,49	-37,68	-354,35	-67,93
	aug-cc-pVQZ	-140,79	-38,02	-360,41	-69,87
	def2QZVPP	-147,08	-39,67	-303,23	-56,81
$\omega$ B97X-D	6-311++G(3df,3pd)	-141,98	-38,45	-345,76	-66,68
	aug-cc-pVQZ	-142,98	-38,66	-348,25	-67,84
	def2QZVPP	-145,99	-39,43	-298,17	-56,30
PBE0	6-311++G(3df,3pd)	-158,46	-42,22	-388,90	-72,10
	aug-cc-pVQZ	-158,91	-42,38	-393,24	-73,63
	def2QZVPP	-166,25	-44,31	-331,03	-59,65
M06-2X	6-311++G(3df,3pd)	-150,30	-40,24	-343,62	-66,10
	aug-cc-pVQZ	-141,30	-37,87	-345,78	-66,65
	def2QZVPP	-152,20	-40,77	-296,22	-55,84
Experimental [28]		$-121,4 \pm 1,2$	$-32,3 \pm 1,0$	$-259,4 \pm 1,0$	$-53,3 \pm 1,0$

O menor erro considerando apenas a molécula de 3-cloro-1-buteno foi sob metodologia M06-2X/Def2QZVPP. No entanto, excedeu em 25% o OR do 2-clorobutano. Assim, escolheu-se o funcional  $\omega$ B97X-D para prosseguimento, devido à menor média de erro. Sob função de base Def2QZVPP, este funcional apresentou um desvio de 15,73% (em relação a 17,64% do M06-2X). Os espectros de ORD foram elaborados considerando as porcentagens das Tabelas 4 e 5.

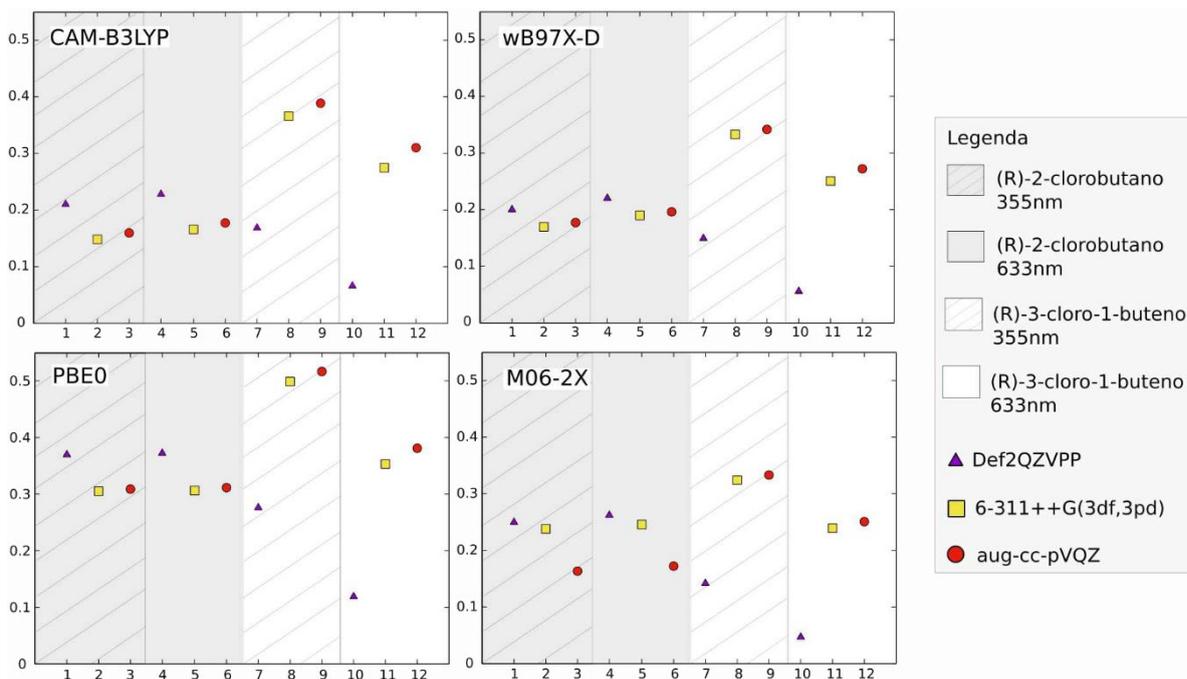


Figura 14: Erro relativo  $[(OR_{teor}-OR_{exp})/OR_{exp}]$  de metodologias de DFT em comparação aos valores experimentais de  $[\alpha]_{355}$  e  $[\alpha]_{633}$  de 2-clorobutano e 3-cloro-1-buteno.

O melhor resultado para  $\omega$ B97X-D dentre os funcionais testados está em conformidade ao reportado por nosso estudo [104] em que foram testadas, em um conjunto de 42 moléculas orgânicas rígidas, diferentes metodologias de DFT para cálculo de ORD em  $\lambda=355$ , 589 e 633nm. Nele,  $\omega$ B97X-D e CAM-B3LYP geraram valores mais próximos aos experimentais, de modo geral. Também identificou-se funcionais capazes de modelar dois casos problemáticos: CAM-B3LYP e PBE0 para o óxido de propileno, e  $\omega$ B97X-D para o  $\beta$ -pineno. Até então não foi identificado um padrão para a exatidão da modelagem de ORD pelo funcional em relação ao experimental.

Destaca-se de imediato a divergência do perfil do 4-flúor-2-penteno em relação aos demais (Fig. 15), sendo o único com valores positivos de ORD. Pela falta de dados experimentais, considerações adicionais serão feitas a partir da comparação com o perfil de ECD. O uso do solvente ciclohexano (Fig. 16) não alterou a configuração absoluta, afetando apenas a intensidade da OR. Esta alteração foi perceptível nos comprimentos de onda menores, de modo a se aproximarem nos comprimentos de onda maiores.

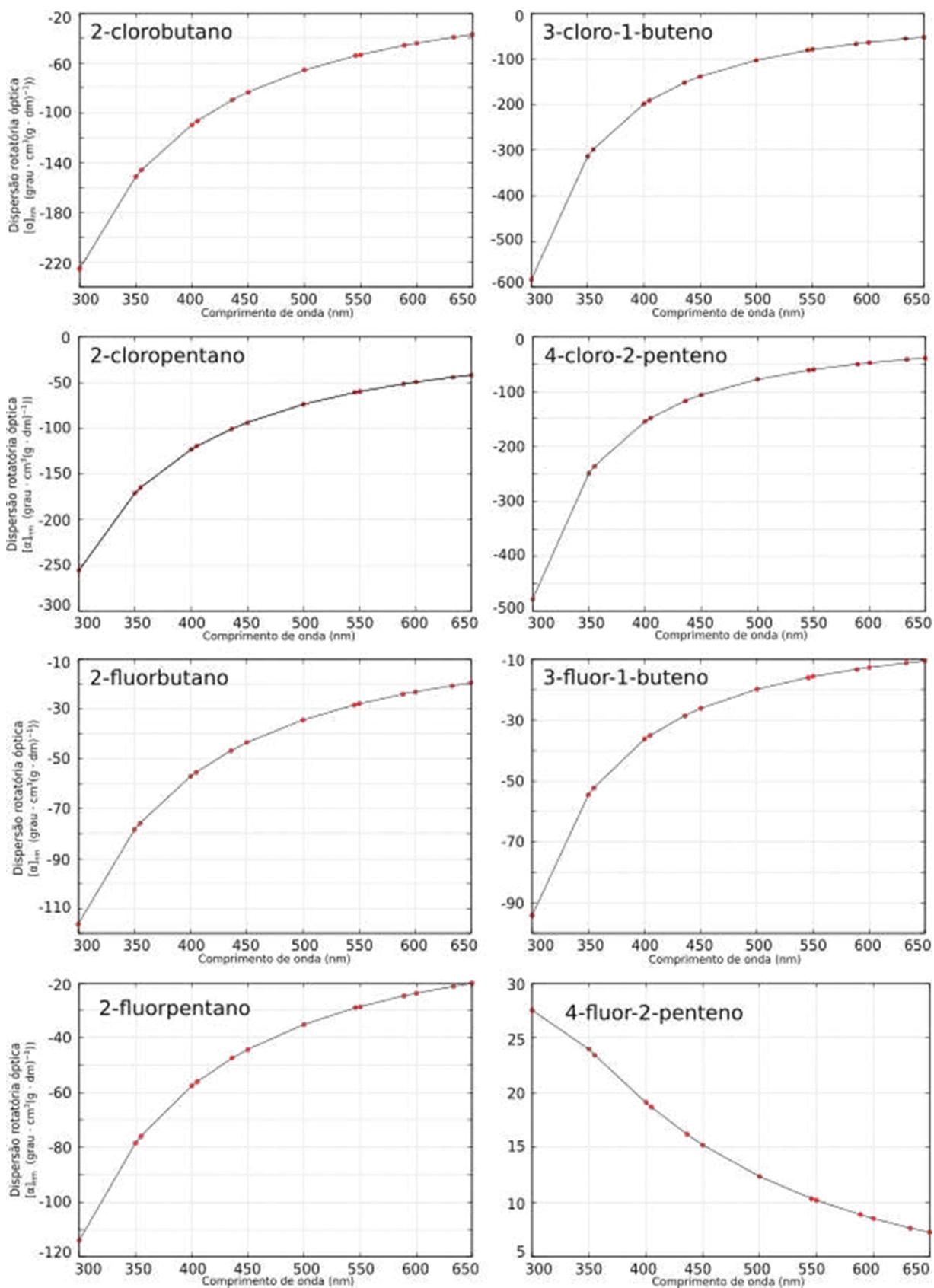


Figura 15: Espectro de dispersão rotatória óptica (ORD) dos hidrocarbonetos halogenados estudados, calculados em nível  $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP.

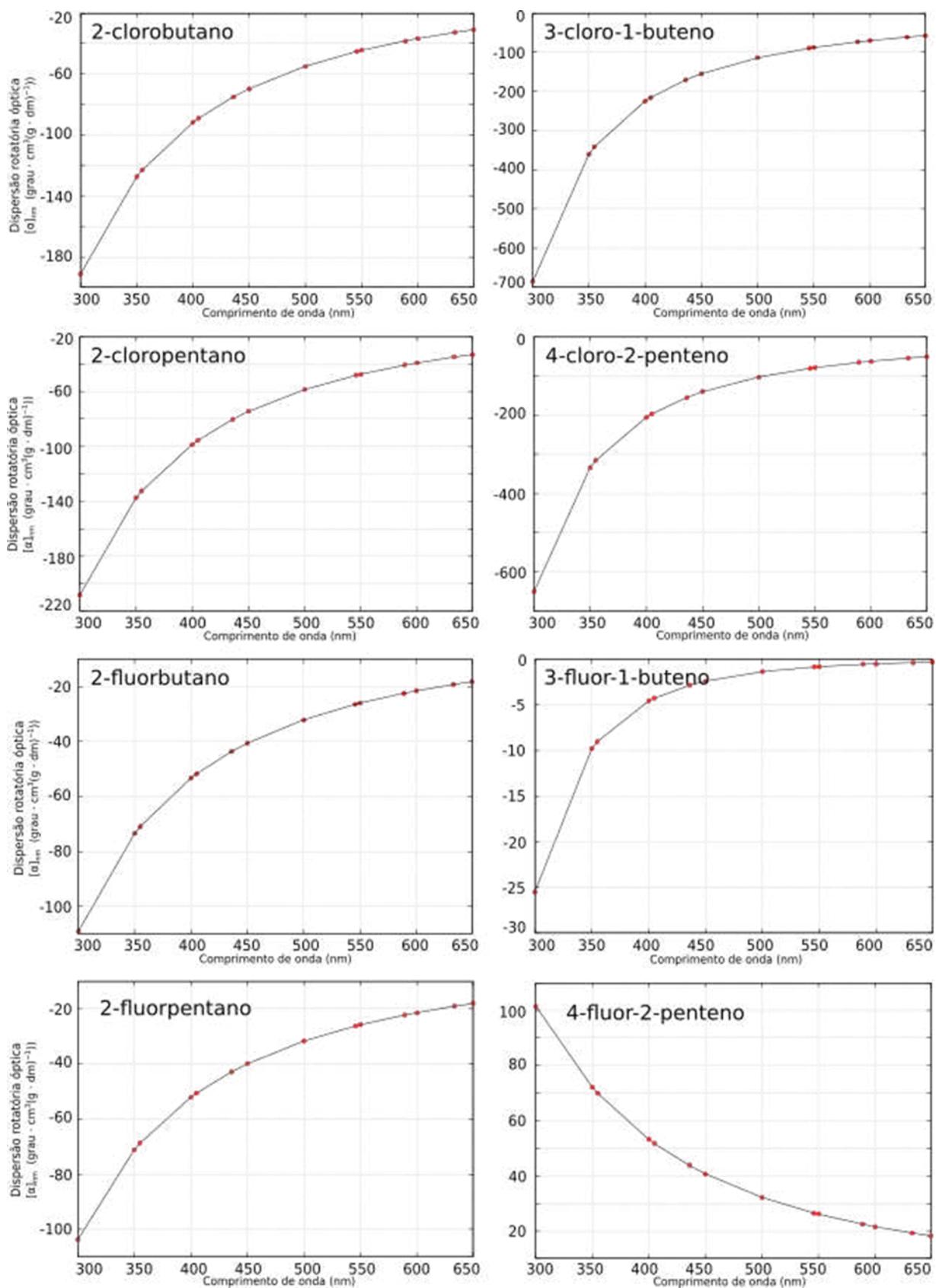


Figura 16: Espectro de dispersão rotatória óptica (ORD) dos hidrocarbonetos halogenados estudados, calculados em nível  $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP com solvente ciclohexano em SMD.

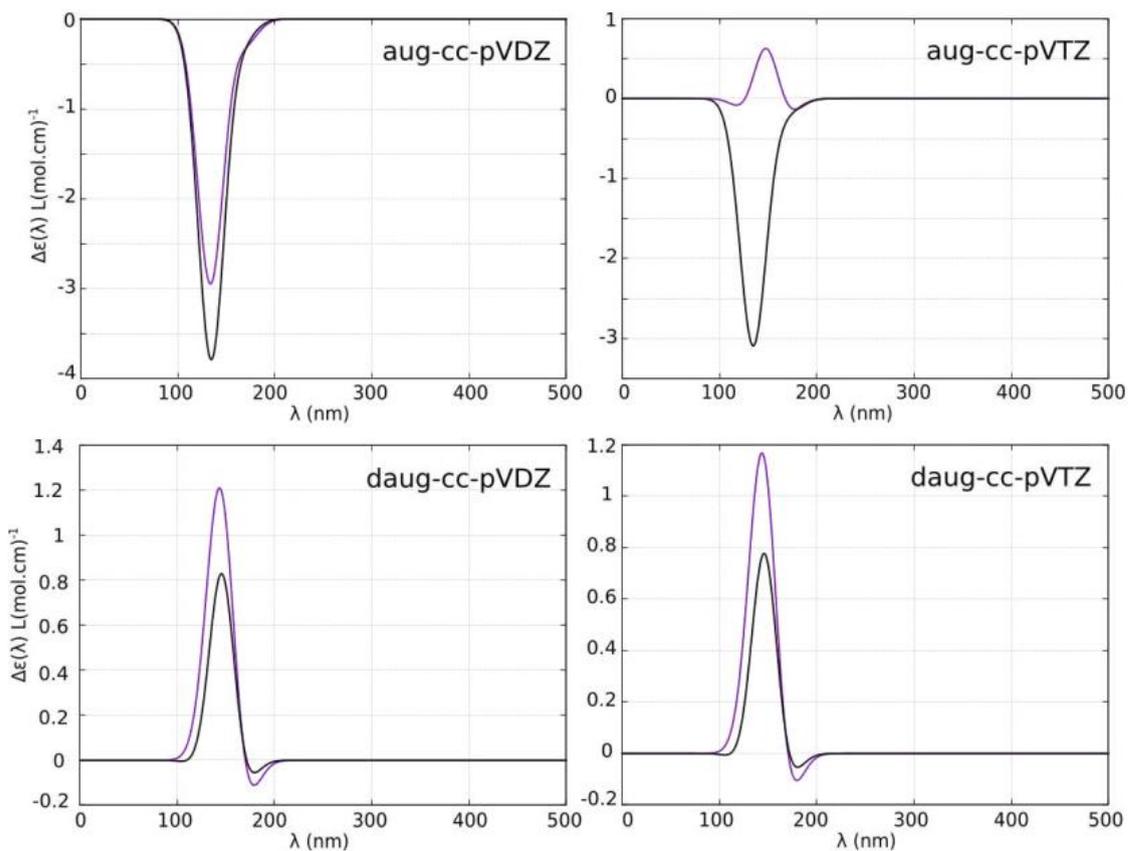
#### 4.2.2. ECD

Primeiramente, fez-se a análise com o funcional CAM-B3LYP (Figs. 17, 18, 19 e 20). As quatro figuras seguintes apresentam os resultados com funcional  $\omega$ B97X-D. Os gráficos estão agrupados por características estruturais e metodológicas, com 8 espectros de uma mesma molécula em cada subfigura (4 em fase gasosa e 4 em ciclohexano). As curvas em roxo indicam o espectro da molécula isolada e em preto com o solvente.

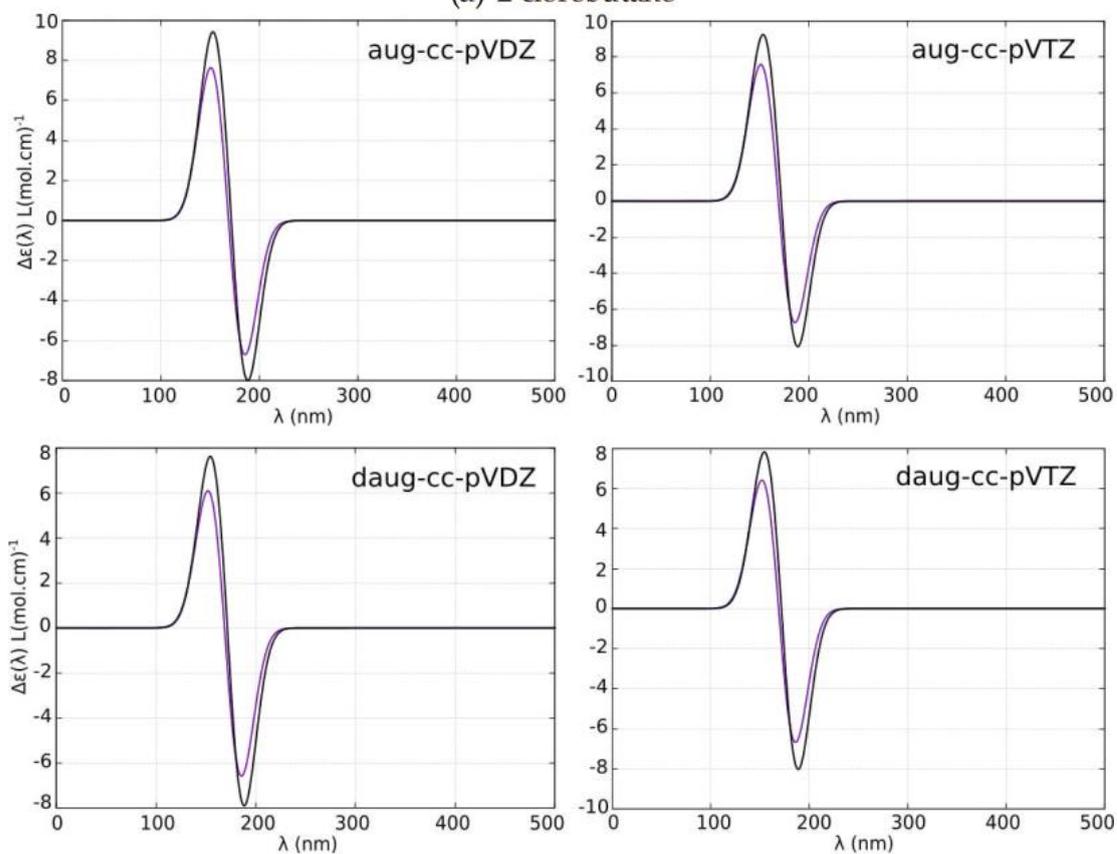
A Fig. 17 mostra os espectros obtidos para as cadeias cloradas de quatro carbonos. Na Fig. 17a, observa-se uma diferença qualitativa entre os perfis obtidos sob função de base aug-cc-pVDZ para aqueles obtidos sob funções com uma segunda camada de funções difusas (daug). Na metodologia aug-cc-pVTZ, houve inversão de sinal de acordo com a presença do solvente. O solvente contribuiu negativamente no sinal de ECD. Para o 3-cloro-1-buteno (Fig. 17b), o resultado foi mais consistente. Neste caso, o solvente ciclohexano intensificou os sinais de ECD e o mesmo perfil foi encontrado para todas as metodologias. A diferença entre os métodos consistiu em um sinal de menor intensidade na região positiva para o uso de mais funções difusas.

Ressalta-se que a escolha das moléculas estudadas foi por interesse teórico. Nenhum ECD experimental está disponível e os sistemas foram pensados para medir a diferença que uma variação estrutural causaria no desvio ECD-ORD. Os sistemas da Fig. 18b apresentam o 4-cloro-2-penteno com valores próximos entre si. Qualitativamente, se assemelham na presença de um pico positivo em  $\lambda = 150nm$  e um negativo em  $\lambda \approx 200nm$ . Os conjuntos de base que usam aug apresentam um pico negativo (mais intenso em pVTZ que pVDZ) próximo de  $120nm$ , inexistentes nas metodologias daug.

Os ECD's dos hidrocarbonetos fluorados com cadeia de quatro carbonos são encontrados na Fig. 19. A adição de sinal negativo em comprimento de onda baixo observada no 4-cloro-2-penteno também está presente no 2-fluorbutano sob funcional aug-cc-pVDZ (Fig. 19a). Os perfis para aug-cc-pVTZ e ambas daug se assemelham, com picos negativo e positivo reproduzíveis entre as metodologias

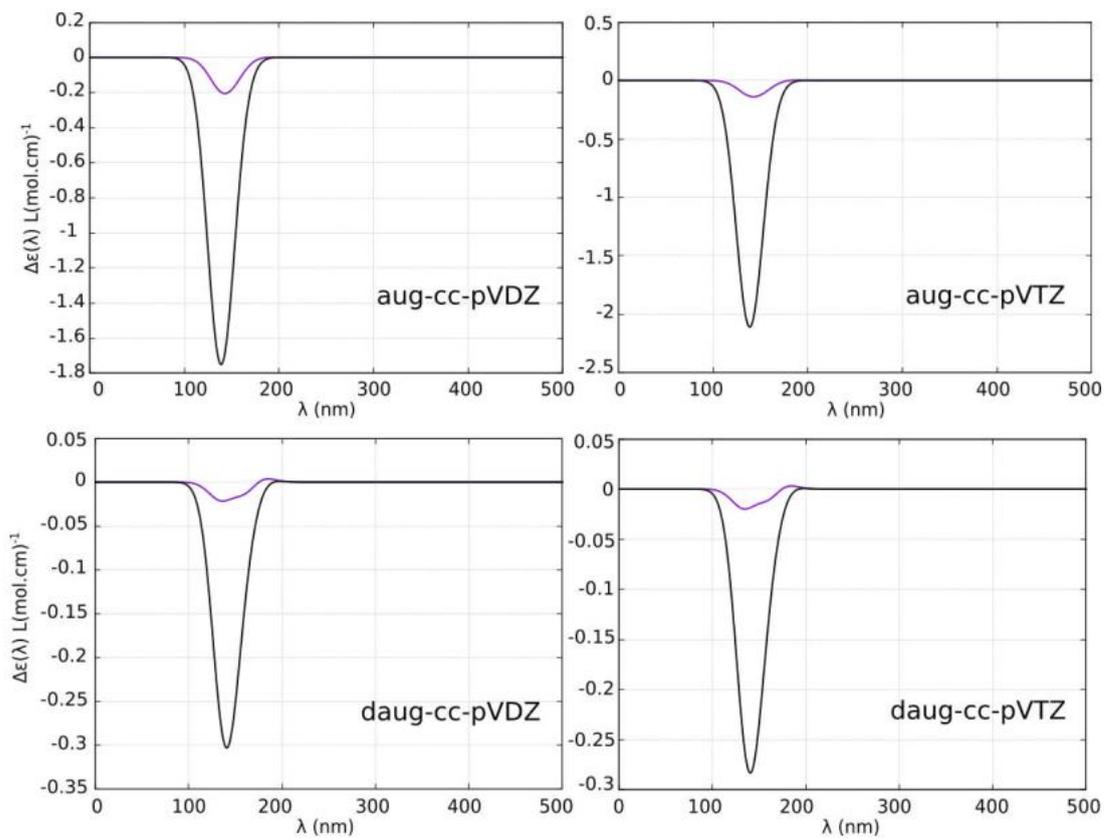


(a) 2-clorobutano

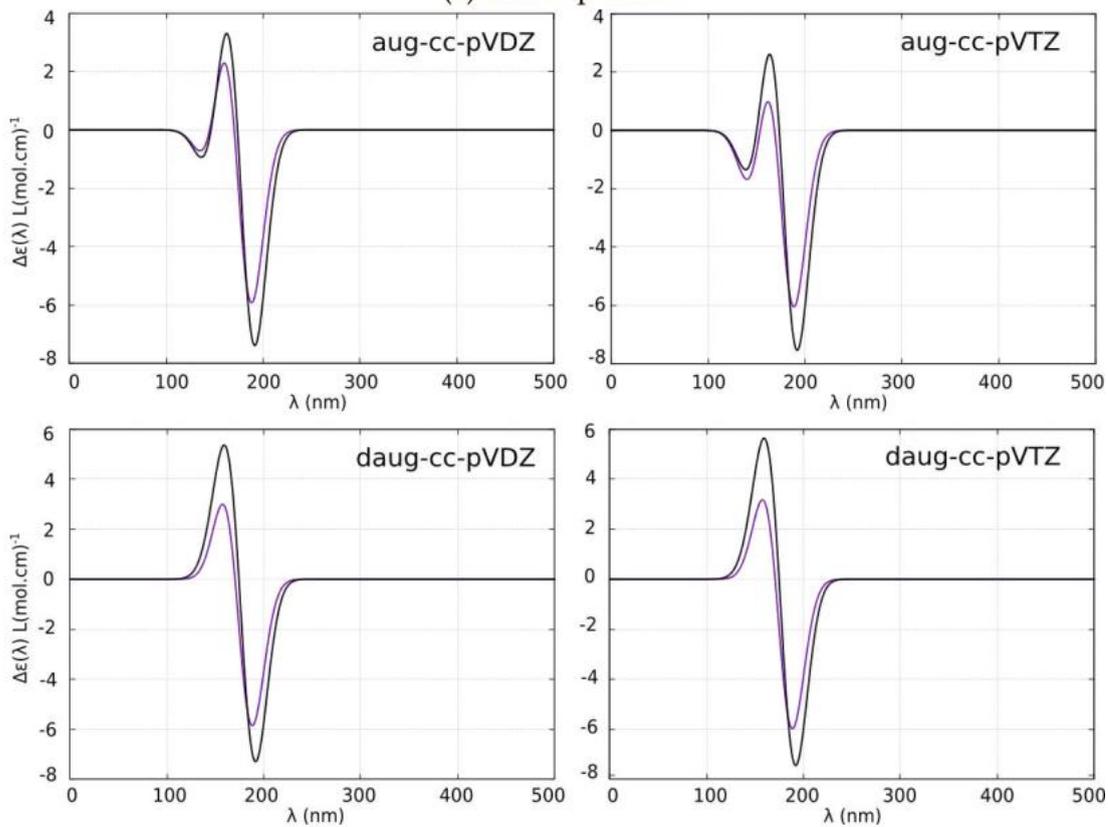


(b) 3-cloro-1-buteno

Figura 17: ECD de cadeias de 4 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning.

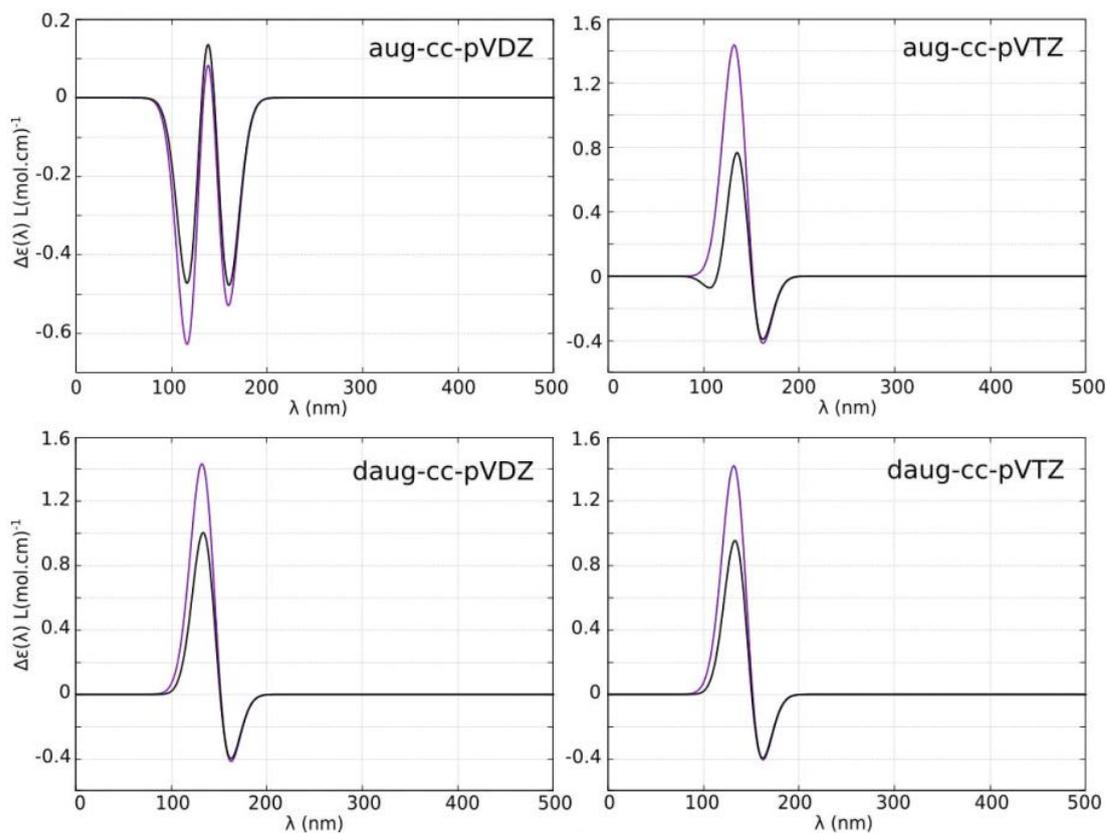


(a) 2-cloropentano

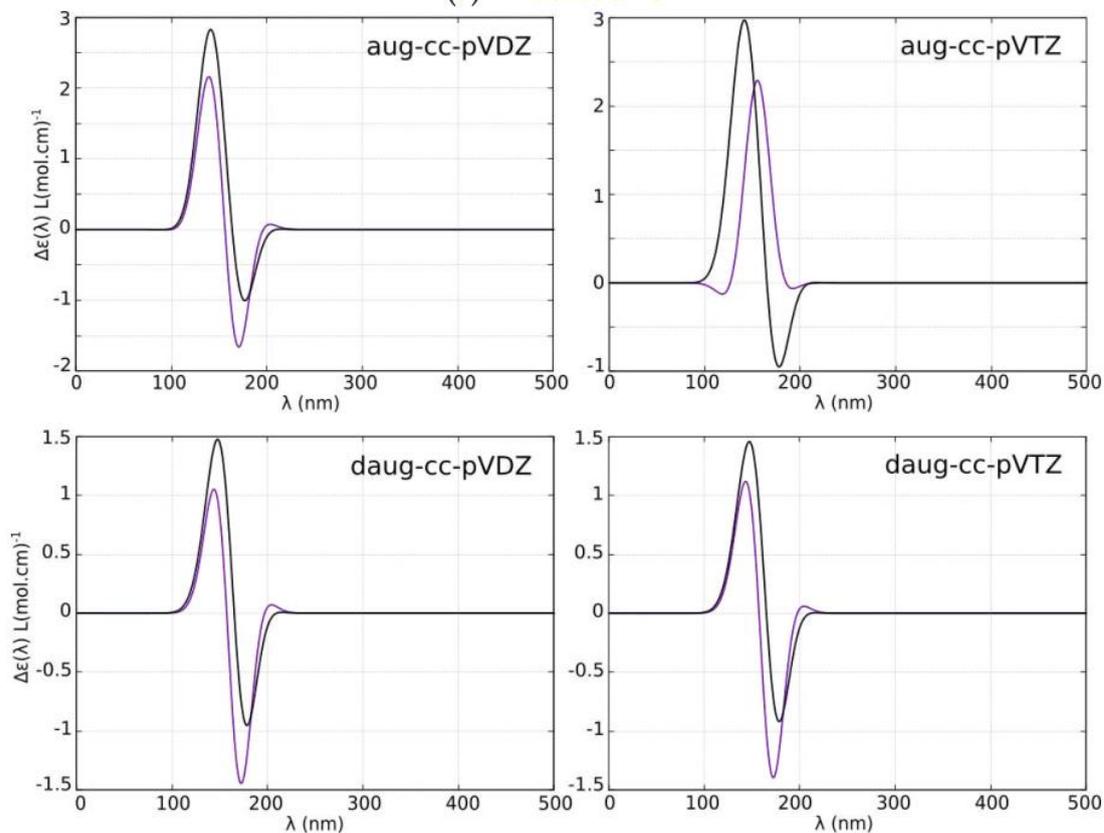


(b) 4-cloro-2-penteno

Figura 18: ECD de cadeias de 5 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning.

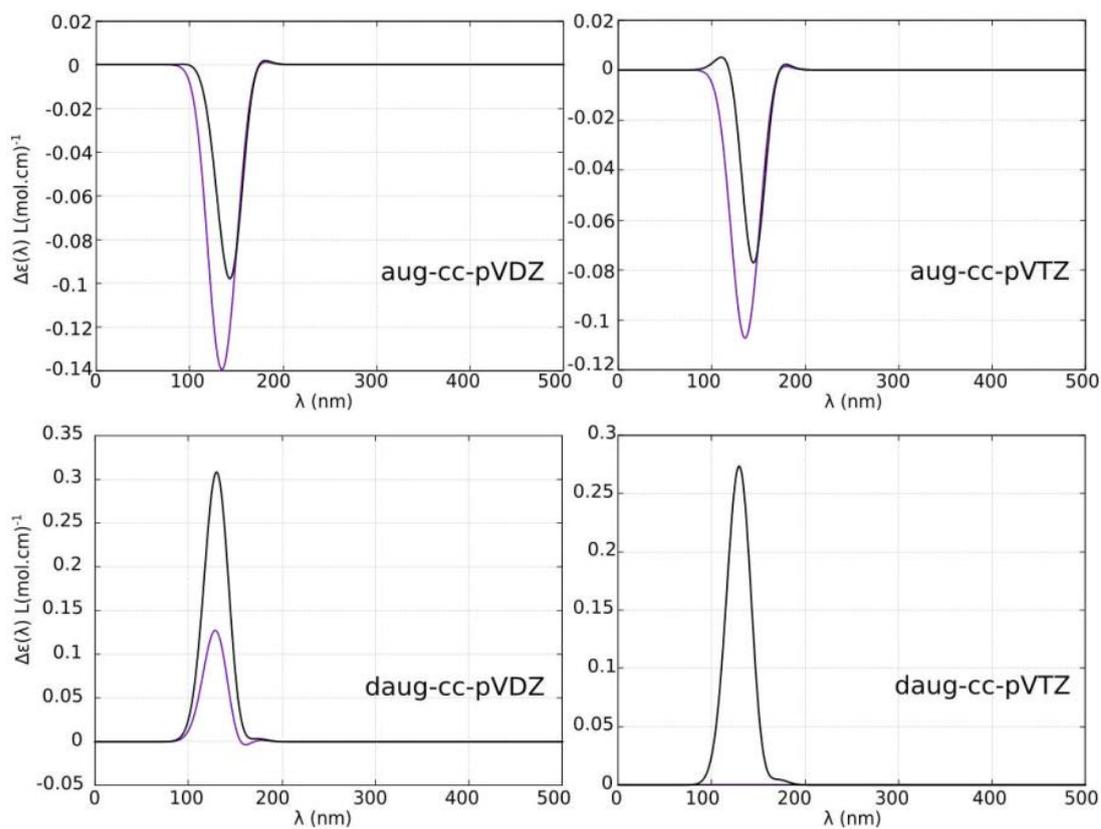


(a) 2-fluorbutano

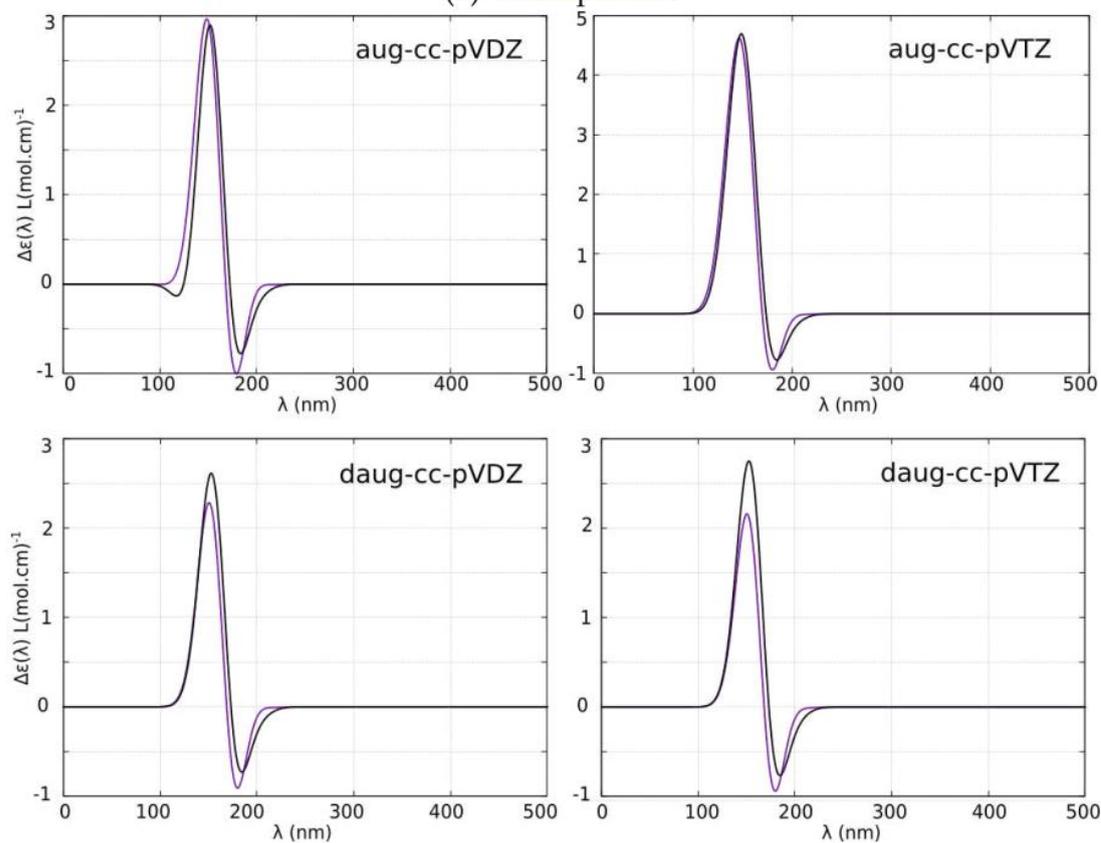


(b) 3-flúor-1-buteno

Figura 19: ECD de cadeias de 4 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning.



(a) 2-fluorpentano



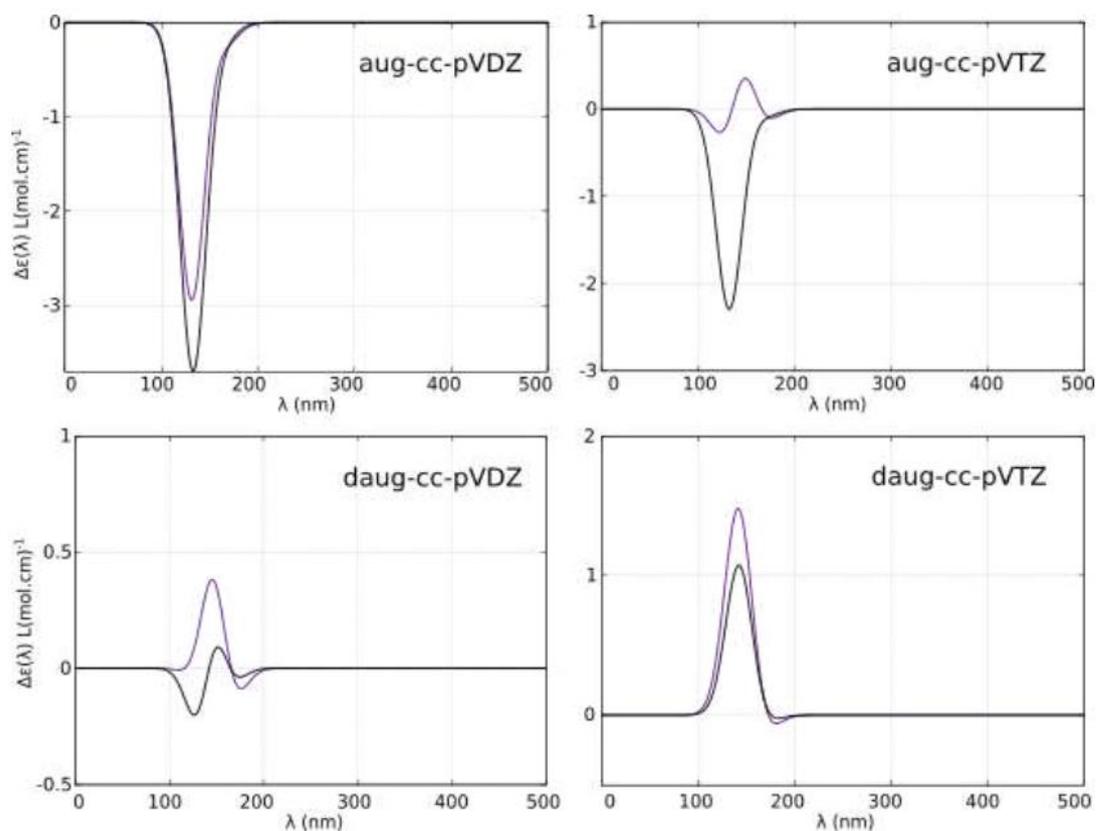
(b) 4-fluór-2-penteno

Figura 20: ECD de cadeias de 5 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em CAM-B3LYP e diferentes conjuntos de base de Dunning.

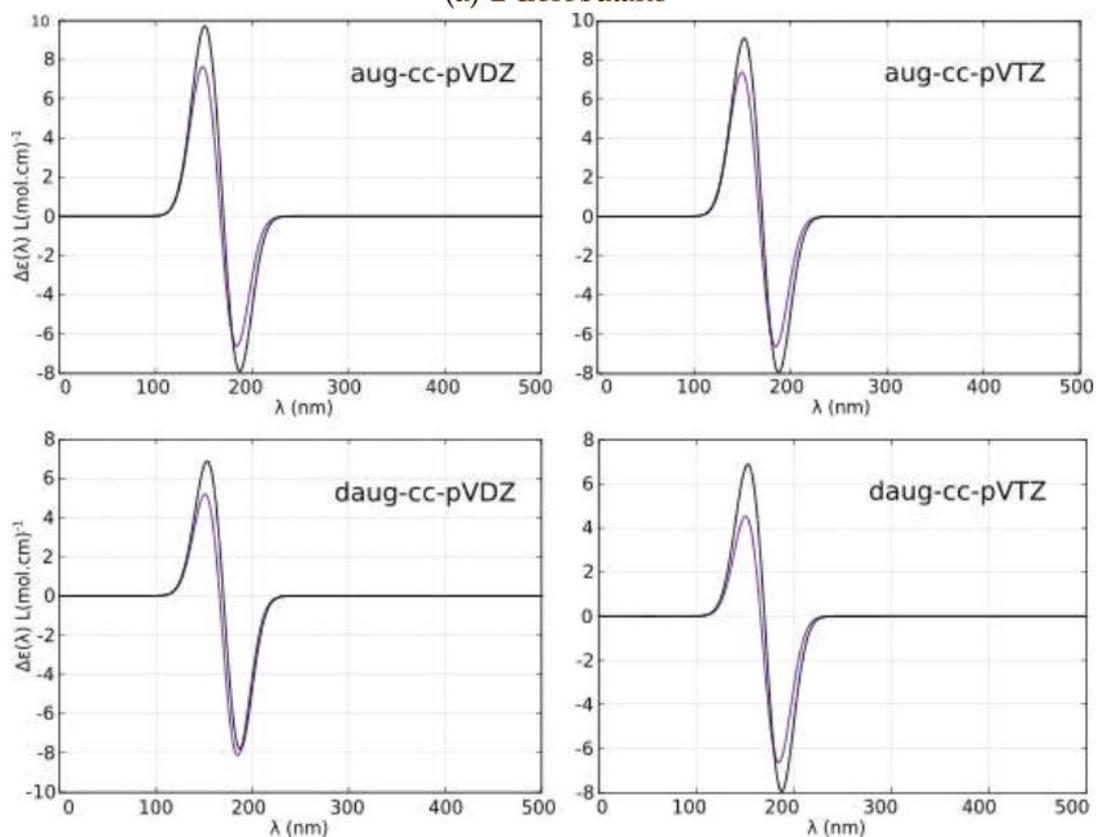
A molécula de 3-flúor-1-buteno (Fig. 19b) apresenta contribuição positiva na intensidade do sinal quando em ciclohexano. O espectro em fase gasosa sob CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ foi o único sem o pico negativo próximo a 200 nm. Apesar de variação na intensidade do sinal, houve aparente consistência na determinação qualitativa do enantiômero. Finalizando o conjunto de moléculas sob funcional CAM-B3LYP, temos a Fig. 20. O 2-fluorpentano obteve perfis comparáveis ao 2-cloropentano com os sinais de baixa intensidade. Apresentou ora sinais positivos (daug), ora negativos (aug), e ainda sem sinal em fase gasosa sob função de base daug-cc-pVTZ. Novamente, foram obtidos dados mais consistentes entre as variações de funções de base no 4-flúor-2-penteno em relação à cadeia saturada. Variou-se apenas a intensidade do pico positivo, mantendo-se mesmo perfil e sem alta variabilidade entre fase gasosa e solvatada. A seguir, são apresentadas os espectros de ECD obtidos sob funcional  $\omega$ B97X-D, com mesmas condições das comentadas anteriormente.

Uma comparação geral dos perfis espectrais dos sistemas clorados nos dois funcionais mostra mesmas tendências, mantendo-se as determinações qualitativas. Na Fig. 21, o 2-clorobutano em daug-cc-pVDZ foi exceção à semelhança com funcional anterior, com valores próximos de zero neste. Fora este caso, houve apenas variação na intensidade. Na Fig. 22, também similar ao CAM-B3LYP, vemos o perfil de 2-cloropentano em ciclohexano para bases aug com sinal negativo, e daug com valores próximos de zero. Já o 4-cloro-2-penteno, mesmas tendências da Fig. 17, com diferença para a ausência de um pico negativo antecedendo a curva obtida em  $\lambda = 120nm$ .

Por fim, comparemos os perfis dos hidrocarbonetos fluorados. A molécula de 2-fluorbutano em  $\omega$ B97X-D/aug-cc-pVDZ apresentou um espectro qualitativamente similar aos obtidos sob outras funções de base e mesmo funcional, o que não ocorreu na Fig. 19a. Fora isso, as divergências entre funcionais para 2-fluorbutano foram em intensidade de sinal, o que é esperado. Na Fig. 23b, destaca-se a diferença na presença do solvente em daug-cc-pVTZ para intensidade do pico, porém sem deslocá-lo quanto ao comprimento de onda. O ponto observado para CAM-B3LYP da ausência de um sinal negativo para fase gasosa em aug-cc-pVTZ não se repete neste funcional. O 4-flúor-2-penteno mantém a consistência encontrada sob funcional CAM-B3LYP.

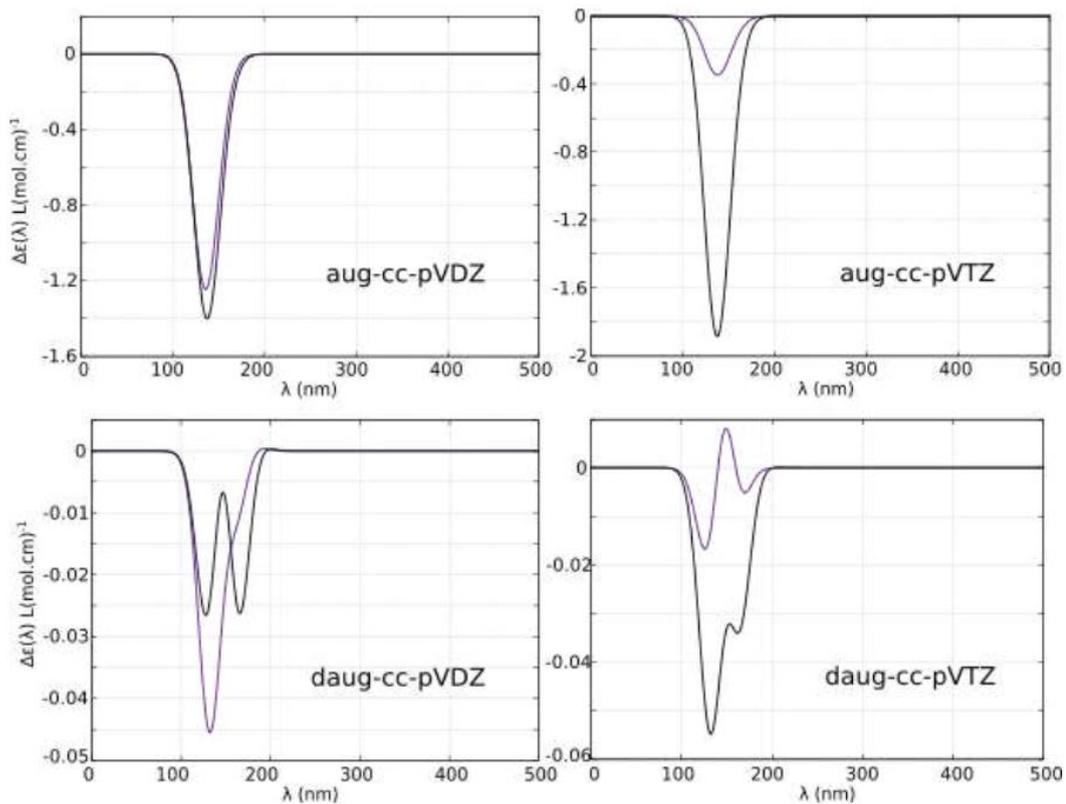


(a) 2-clorobutano

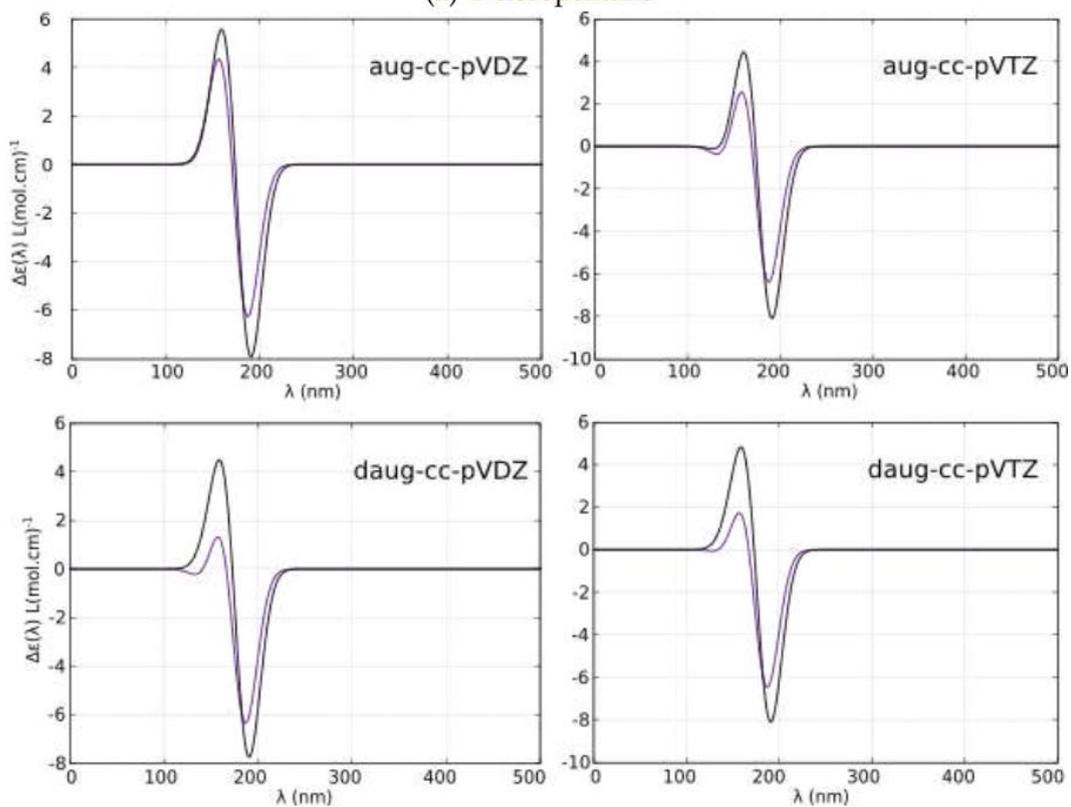


(b) 3-cloro-1-buteno

Figura 21: ECD de cadeias de 4 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em  $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning.

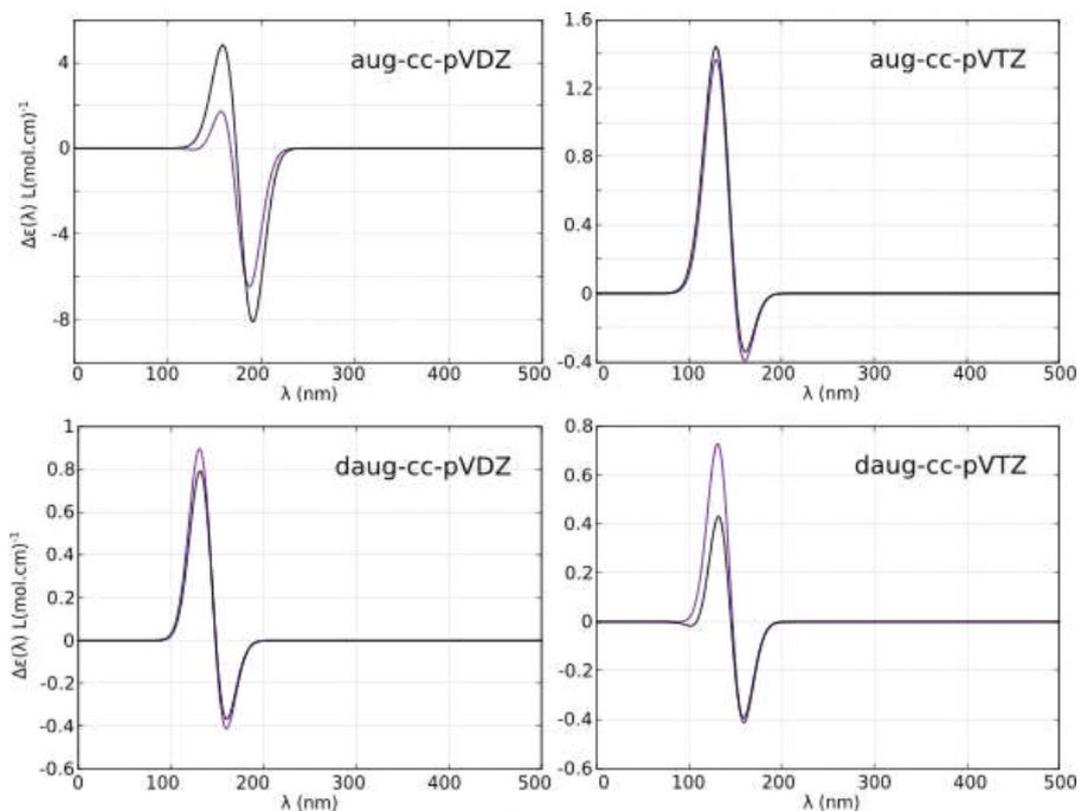


(a) 2-cloropentano

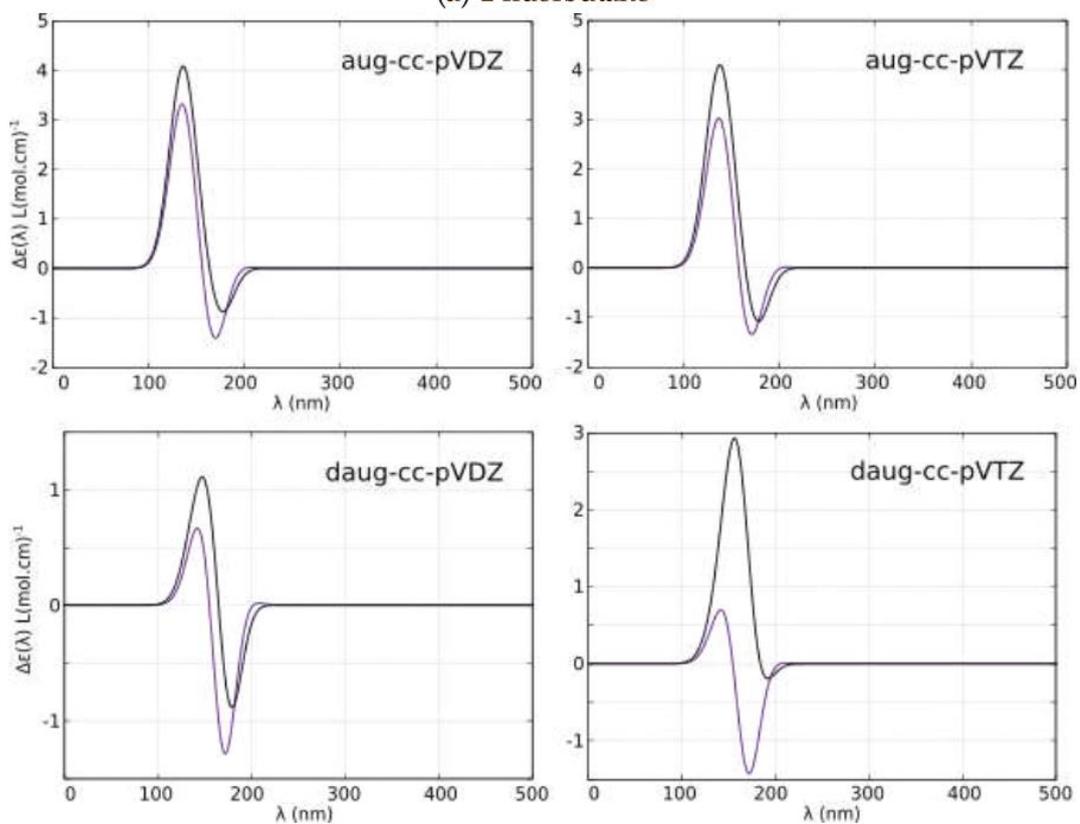


(b) 4-cloro-2-penteno

Figura 22: ECD de cadeias de 5 carbonos cloradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em  $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning.

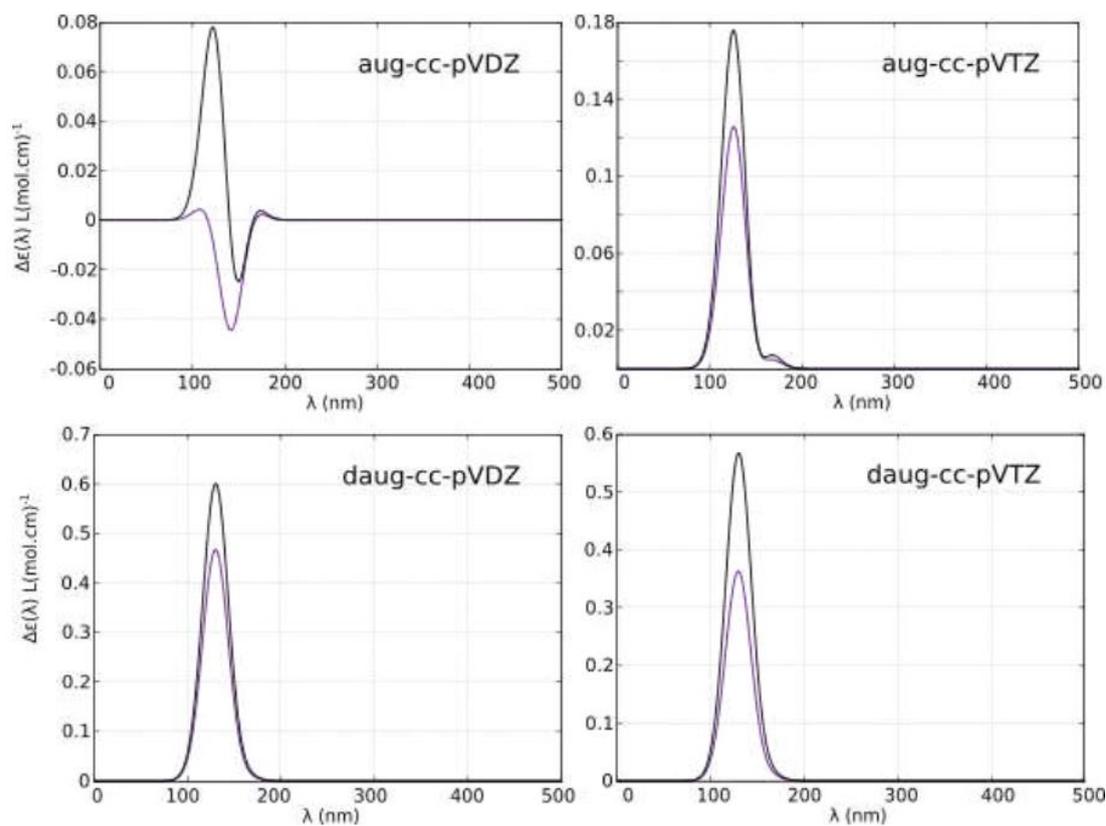


(a) 2-fluorbutano

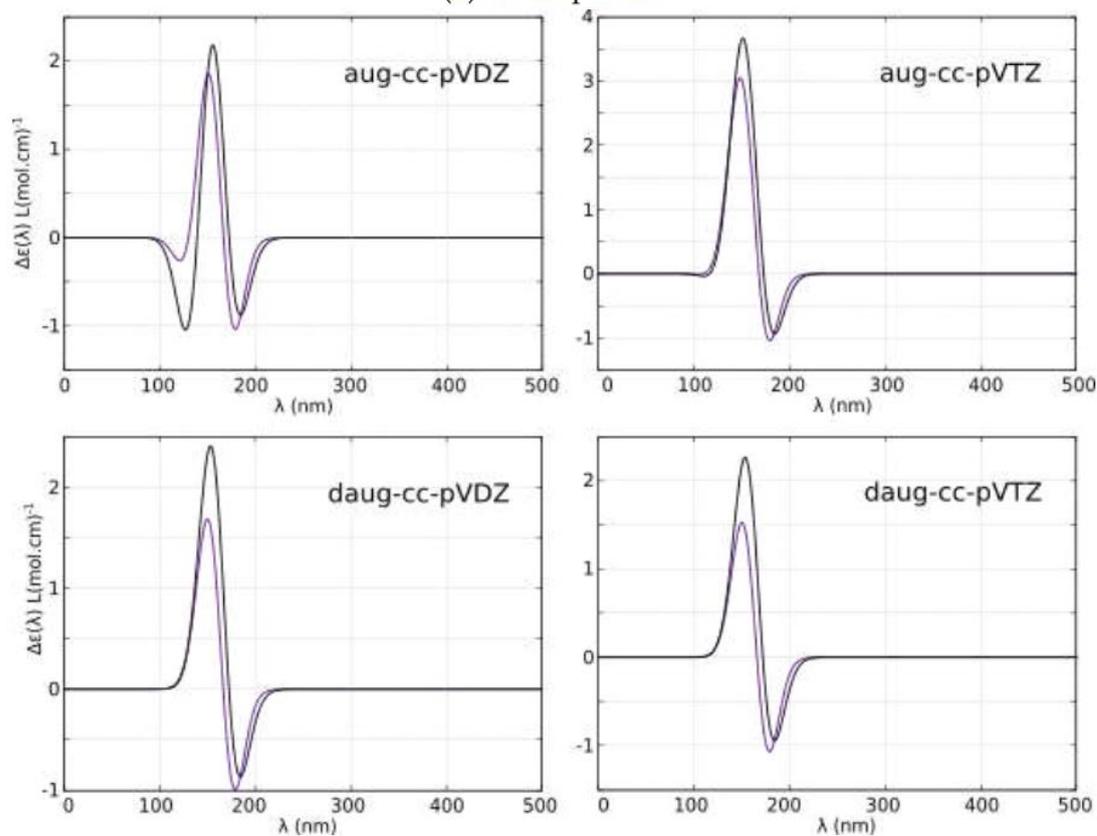


(b) 3-fluor-1-buteno

Figura 23: ECD de cadeias de 4 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em  $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning.



(a) 2-fluoropentano



(b) 4-fluor-2-penteno

Figura 24: ECD de cadeias de 5 carbonos fluoradas (em fase gás - roxo, e ciclohexano - preto) em  $\omega$ B97X-D e diferentes conjuntos de base de Dunning.

Dentre as tendências observadas, os resultados se mostraram mais dependentes de funções de base que dos funcionais. A alteração da qualidade das funções de base de Dunning, de aug-cc-pVDZ para aug-cc-pVTZ, alterou a determinação da configuração absoluta (e o perfil do espectro) em CAM-B3LYP para 2-clorobutano, 2-fluorbutano e 3-flúor-1-buteno, e em funcional  $\omega$ B97X-D para as moléculas 2-clorobutano e 4-flúor-2-penteno. O mais significativo foi acrescentar funções difusas. Por afetarem a descrição da camada de valência, parecem contribuir mais na descrição do processo de excitação dos sistemas estudados.

### 4.3. Comparação dos espectros

A conversão de espectros de ECD em ORD possibilita a comparação com valores experimentais disponíveis e consecutiva análise dos perfis de cada confômero contribuinte para a estrutura total. Um ponto essencial a ser avaliado nesta seção compreende os espectros de ECD que apresentaram perfis qualitativamente divergentes, de modo que seja possível elucidar qual metodologia permitiu a predição correta. No entanto, também pode ser uma ferramenta para avaliar aqueles com valores próximos de zero, ao averiguar se o perfil permitiu a determinação enantiomérica. Caso contrário, deve-se proceder a investigações adicionais. Nesta seção, são analisados os espectros de ECD calculados sob funcionais CAM-B3LYP nos 4 diferentes conjuntos de base, convertidos em ORD pela Eq. 68.

A discussão será iniciada pela análise dos espectros calculados em fase gasosa - Fig. 25. O gráfico correspondente ao 2-clorobutano em fase gasosa permite a identificação da função de base aug-cc-pVDZ como a única que se aproximou dos valores experimentais ( $[\alpha]_{355} = -121,4$  ;  $[\alpha]_{633} = -32,3$ ), sendo os calculados  $[\alpha]_{355} = \varphi \times 100/M \approx -137,31$  e  $[\alpha]_{633} = \varphi \times 100/M \approx -38,38$ . Portanto, o ECD com elipticidade molar negativa é o que de fato se refere ao enantiômero R. Estima-se, ainda, uma aproximação adequada do ECD teórico ao valor experimental uma vez que isso é válido para a dispersão rotatória óptica originada.

O mesmo padrão para o ORD transformado é observado para o 2-fluorbutano, onde o valor negativo é obtido para a função aug-cc-pVDZ. Na análise de seu ECD (Fig. 19a), observa-se que isso corresponde ao menor valor de  $\Delta\epsilon$  próximo a 200 nm, enquanto as curvas geradas sob outras funções de base possuem a banda positiva mais significativa. Generalizando em termos de magnitude do sinal resultante após análise conformacional, tem-se o sinal negativo predominante em aug-cc-pVDZ.

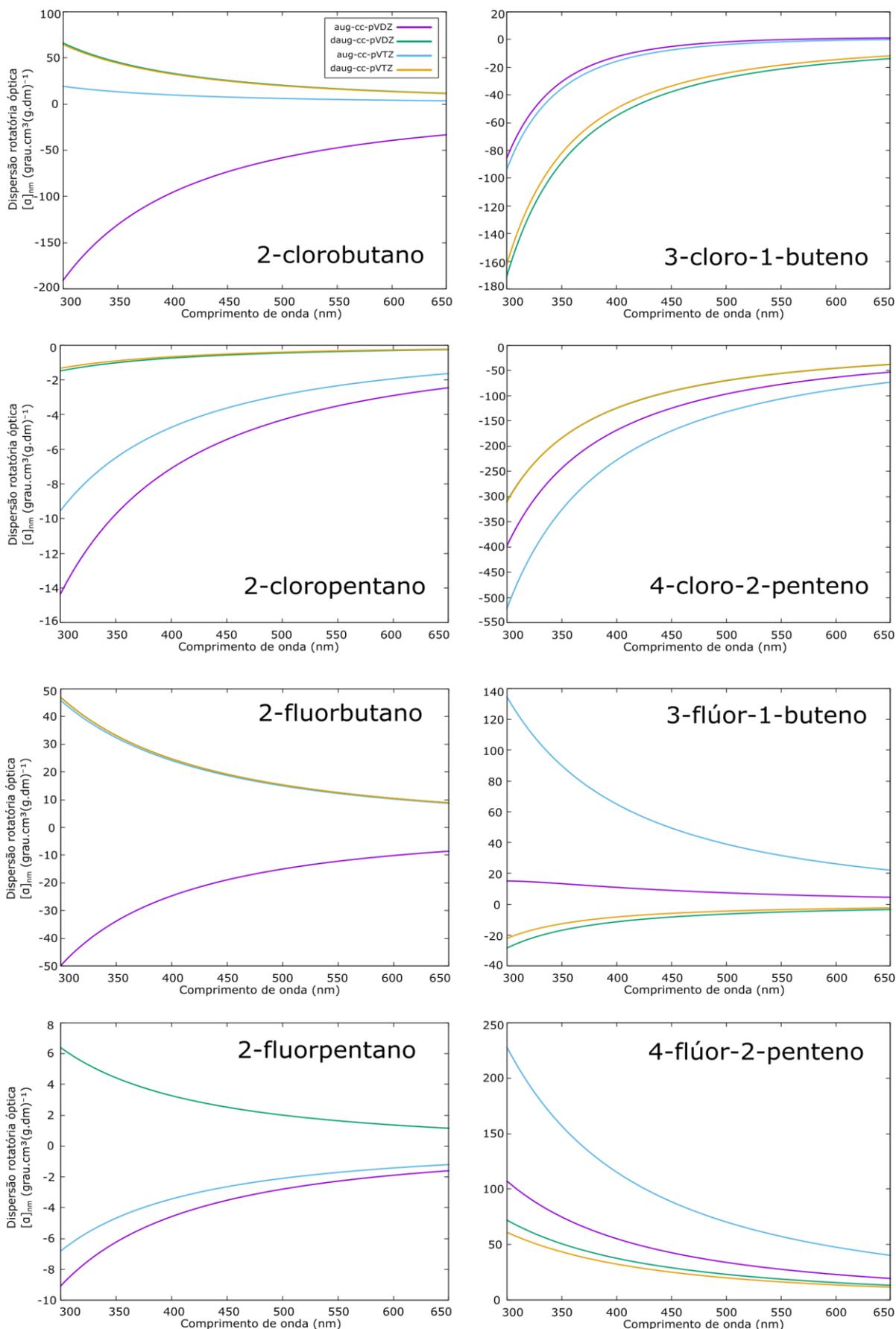


Figura 25: Espectros de dispersão rotatória óptica (ORD) obtidos pela aplicação da Eq. 68 na elipticidade molar, calculados em funcional CAM-B3LYP e fase gasosa.

Caso fosse usada uma maior largura de meia banda, o sinal total seria de um pico negativo, ocorrendo de modo contrário para os outros conjuntos de base. Isso reflete no ORD transformado (Fig. 25) apresentando apenas a curva de aug-cc-pVDZ com intensidade negativa e valor aproximado de  $[\alpha]_{355} = \varphi \times 100/M \approx -47$ , sendo o ORD teórico calculado diretamente (Fig. 15) com valor  $[\alpha]_{355} \approx -80$ .

As outras duas moléculas com espectros de ORD divergentes qualitativamente são o 2-fluorpentano e o 3-flúor-1-buteno. Esta última tinha uma consistência qualitativa aparente no perfil de ECD (Fig. 19b). Porém, há uma diferença em qual pico, positivo ou negativo, apresenta maior intensidade, refletindo no ORD calculado. Aqueles calculados com conjuntos de base aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ, com elipticidade molar positiva mais intensa (curva roxa da Fig. 19b), têm valor de rotação óptica positiva. De modo contrário, os ECDs calculados em fase gasosa com daug possuem a elipticidade molar negativa mais intensa e rotação óptica negativa. A análise do espectro calculado em ciclohexano (Fig.26) reforça esta observação.

Para o 2-fluorpentano, o cálculo do ECD com CAM-B3LYP (Fig. 20a) já indicava somente daug-cc-pVDZ fornecendo valor positivo. Adotando como referência o ORD teórico calculado que foi eficaz em reproduzir os valores experimentais de 2-clorobutano e 3-cloro-1-buteno (Fig. 15), a tendência que se espera do ORD para essas moléculas é de apresentar valores negativos.

Como esperado a partir das Figs. 17, 18 e 20, que apresentavam pouca diferença entre os espectros de ECD para as diferentes metodologias considerando as moléculas de 3-cloro-1-buteno, 2-cloropentano, 4-cloro-2-penteno e 4-flúor-2-penteno, observa-se semelhança entre os ORDs teóricos.

A solvatação implícita resultou em diferenças considerando metodologias específicas, ainda que não se observe estabilização de confôrmeros com ciclohexano (vide porcentagens relativas semelhantes na análise conformacional). O 2-clorobutano solvatado se divide em dois grupos: predição correta do perfil óptico em conjuntos de base aug e espectro com sinal contrário com daug.

Outro sistema com resposta diferente frente ao sistema não solvatado foi o da molécula de 3-flúor-1-buteno. Ao ser considerado o solvente, as respostas obtidas para as 4 metodologias que tiveram o ECD convertido em ORD geraram resultado positivo, o que difere do sinal do ORD calculado diretamente (Fig. 16). Os outros sistemas foram qualitativamente similares àqueles encontrados em fase gasosa, havendo alteração apenas na intensidade da resposta.

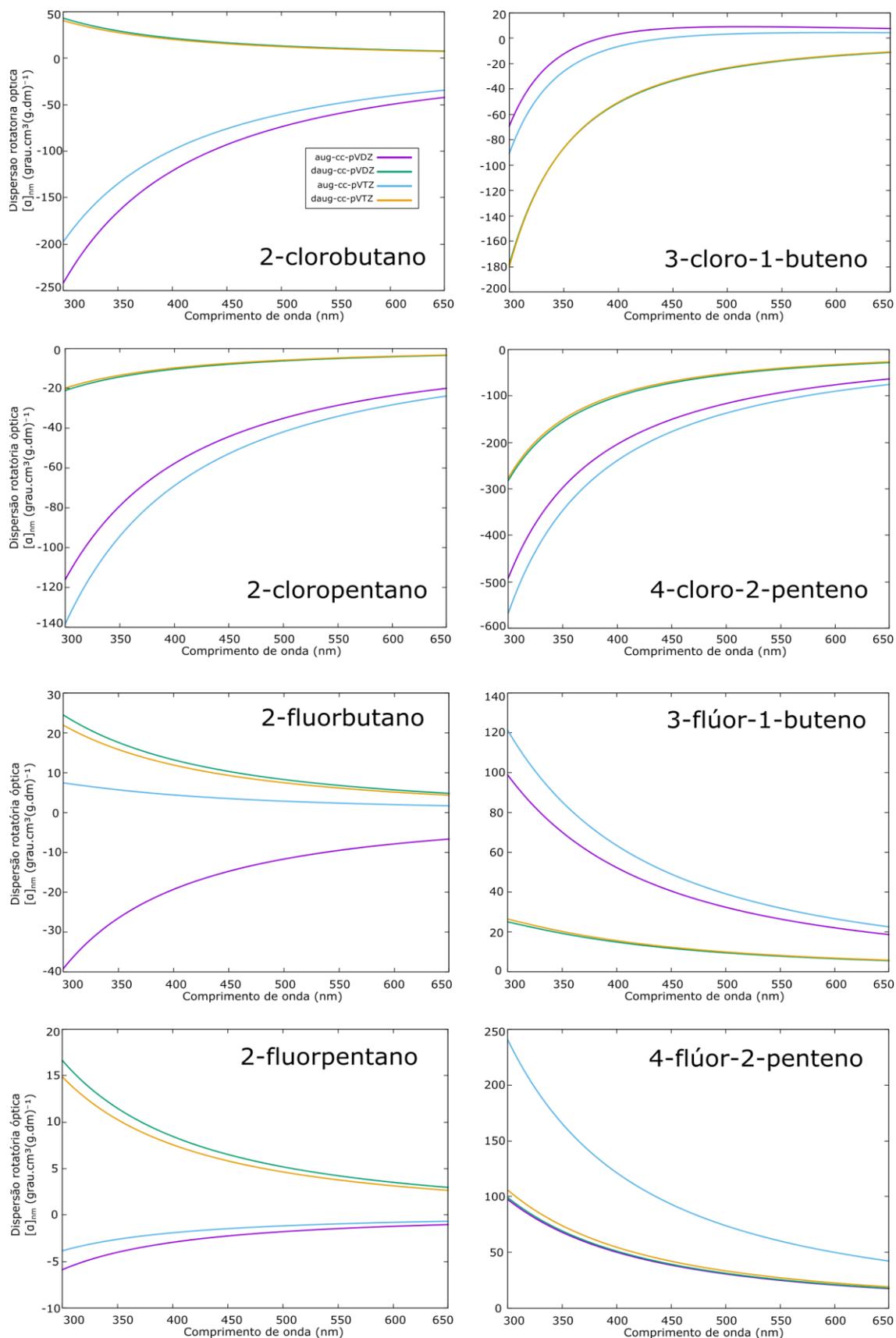


Figura 26: Espectros de dispersão rotatória óptica (ORD) obtidos pela aplicação da Eq. 68 na elipticidade molar, calculados em funcional CAM-B3LYP com solvatação implícita por ciclohexano

Além dos espectros analisados como disposto acima, há informações a serem tidas pelas contribuições de cada confômero. As análises individuais relevantes das estruturas contribuintes consideradas são dispostas a seguir, ocultando-se as que não fornecem informações novas ou não acrescentam à discussão. Retoma-se, neste momento, a análise conformacional e as Tabelas 4 para contribuições das conformações em fase gasosa e 5 para sistema solvatado implicitamente. A seleção da quantidade de conformações na análise conformacional compreendeu cerca de 90% da contribuição total, fornecendo 4 estruturas significativas para 2-cloropentano, 4 para 2-fluoropentano, e 3 para cada uma das moléculas restantes.

Para o 2-clorobutano em fase gasosa, por exemplo, identifica-se a predição correta do enantiômero R de modo consistente apenas para uma das três estruturas mais estáveis (conformação 5 da Fig. 9), sendo essa a que contribui com 10,66%. A primeira estrutura do 2-clorobutano (conformação 1 da Fig. 9) é a que contribui com 75,32% do espectro óptico, com sinal positivo para três dos quatro conjuntos de base testados, o que corresponderia ao enantiômero S.

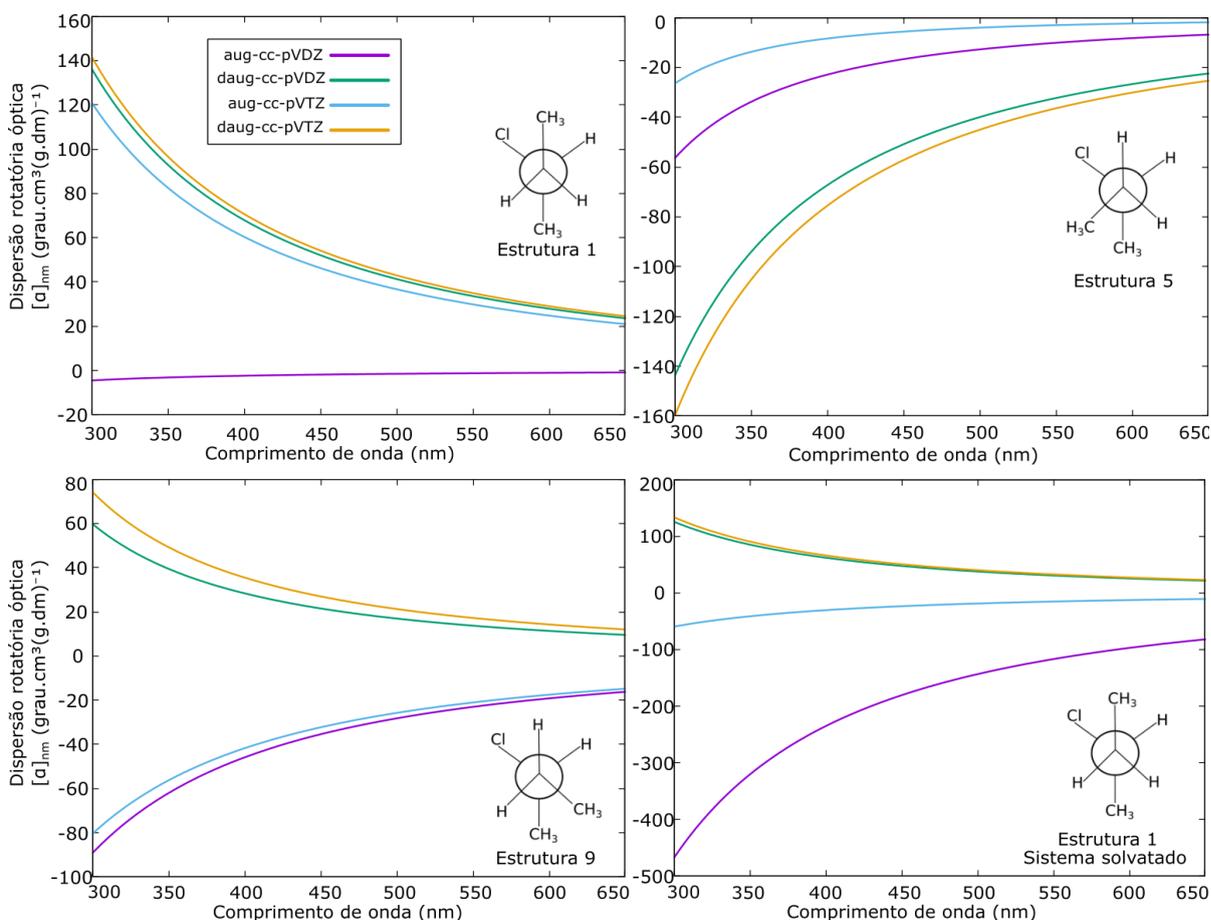


Figura 27: Desvio rotatório óptico obtido pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig nos espectros individuais de dicroísmo circular eletrônico dos confômeros representativos do 2-clorobutano

A última estrutura oscila entre sinais negativos e positivos de ORD, com valores positivos frente à adição de funções difusas, conforme apresentado na Tabela 7 e na Fig. 27. No padrão obtido com a solvatação implícita do sistema do 2-clorobutano, há alteração quanto à primeira estrutura (apresentado no canto inferior direito da Fig. 27), com mudança de sinal ao ser calculado em aug-cc-pVTZ, e uma contribuição negativa maior em aug-cc-pVDZ.

Vale ressaltar que, quanto aos valores da Tabela 7, o resultado teórico é obtido pela aplicação da integral considerando a interação com todas as bandas do ECD. Assim, os sinais das conformações diferentes devem ser agrupados e ponderados antes do cálculo da transformada. Uma consideração direta que pondere os valores de ORD após aplicação da Eq. 68 a partir dos espectros individuais gera resultados diferentes quanto à intensidade do sinal. Porém, esta análise foi feita a fim de comparação qualitativa a respeito do sinal e da avaliação do espectro puro do confôrmero, uma vez que ainda permite a inferência a respeito da contribuição individual das estruturas.

*Tabela 7: Valores de ORD das conformações representativas do (R)-2-clorobutano, em 355 e 633nm, obtidos pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig em espectros de ECD sob funcional CAM-B3LYP e diferentes funções de base de Dunning, e fase gasosa*

Conformação	$[\varphi]_{355}$			
	aug-cc-pVDZ	daug-cc-pVDZ	aug-cc-pVTZ	daug-cc-pVDZ
1 (75,32%)	-3,02	89,68	79,66	93,28
5 (10,66%)	-32,41	-9,65	-13,08	-101,44
9 (14,02%)	-59,95	37,96	-54,40	47,41
Resultado teórico	-125,98	43,60	12,72	42,52
Valor experimental	-121,4 ± 1,2			
Conformação	$[\varphi]_{633}$			
	aug-cc-pVDZ	daug-cc-pVDZ	aug-cc-pVTZ	daug-cc-pVDZ
1 (75,32%)	-0,91	24,94	22,16	25,94
5 (10,66%)	-7,34	-23,82	-2,10	-26,89
9 (14,02%)	-17,14	10,09	-15,66	12,69
Resultado teórico	-35,21	12,19	3,57	11,88
Valor experimental	-32,3 ± 1,0			

Por fim, pode-se também destacar o comportamento de confôrmeros do 3-flúor-1-buteno e 2-fluorpentano frente às metodologias: Fig. 28. O primeiro caso foi motivado pela inversão de uma das estruturas, que explica a determinação contrária do respectivo espectro na Fig. 25. Apesar de explicar a inversão em fase gasosa, essa estrutura tem uma contribuição minoritária frente ao restante. Identifica-se na Tabela 4 um peso de 6,62% e de 7,77% na Tabela 5. Por isso, apesar de ser observada também o mesmo comportamento quanto ao sinal em solvente ciclohexano, o resultado no espectro geral não alterou o sinal para o sentido contrário, apenas atenuando sua intensidade contribuindo negativamente nas metodologias aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ. Pode-se relatar, também, que nas metodologias duplamente aumentadas - daug-ccpVXZ, X=D,T - há uma contribuição positiva, caso se considere que o ORD de referência foi o teórico mostrado nas Figs. 15e 16 e ambos forneceram valores negativos para o enantiômero R.

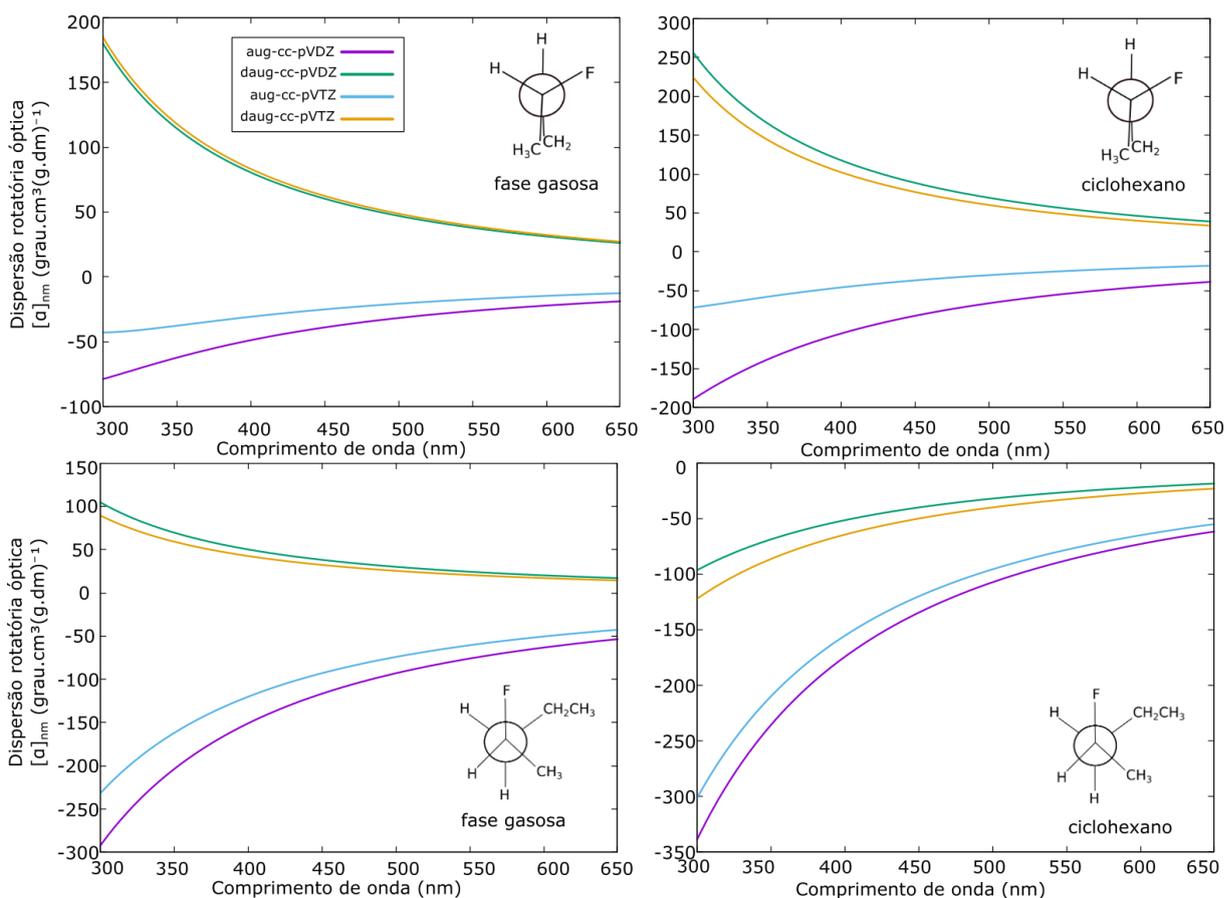


Figura 28: Curvas de desvio rotatório óptico de confôrmeros de 3-flúor-1-buteno e 2-fluorpentano com alteração de sinal, obtidos de pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig nos espectros individuais de dicroísmo circular eletrônico.

Com o 2-fluorpentano, houve alteração de sinal em um dos confôrmeros. Apesar de não interferir no sinal resultante do ORD geral, devido sua contribuição minoritária, pode fornecer informações importantes. A estrutura que contribui com 14,59% da atividade em fase gasosa (e 13,85% em solvente ciclohexano) apresentou valores positivos em  $\text{daug-cc-pVXZ}$  ( $X=D,T$ ) para fase gasosa.

Apesar da inversão dependente da metodologia ocorrer também nos espectros finais do 2-fluorpentano, devido às contribuições das outras estruturas, há diferença ao se considerar o sistema com solvente. Ao se aplicar o meio dielétrico da solvatação implícita, os resultados obtidos para esta estrutura especificamente foram todos negativos (Fig. 28). Ainda que as outras estruturas contribuam mais significativamente, observa-se esta tendência de correção do espectro para este confôrmero especificamente, identificando como correção ao considerar que o espectro de ORD dado na Fig. 16, com valores negativos, é a referência de análise.

## 5. Conclusões

Frente à problemática identificada por Porto et al. [31] de inversão de espectro do 2-clorobutano em ciclohexano e aos estudos ópticos e conformacionais de Wiberg et al. [27, 28] e Tam et al. [29], foram definidos os hidrocarbonetos halogenados para o presente estudo de atividade óptica. A análise conformacional forneceu 4 estruturas significativas para os halopentanos e 3 para o restante. A partir dos pesos obtidos com a distribuição de Boltzmann, as atividades ópticas foram estudadas em termos de ORD e ECD.

Para o cálculo de ORD foram testados os funcionais PBE0, M06-2X, CAM-B3LYP e  $\omega$ B97X-D cada um sob funções de base 6-311++G(3df,3pd), Def2QZVPP e aug-cc-pVTZ. A confiabilidade da metodologia foi avaliada para o conjunto total de moléculas considerando a aproximação ao valor experimental disponível das moléculas 2-cloro-butano e 3-cloro-1-buteno. Os espectros em  $\omega$ B97X-D/Def2QZVPP apresentaram menor erro relativo, seguido do M06-2X sob mesma função de base. O caso do 3-cloro-1-buteno era julgado como problemático em DFT (referências em B3LYP [28, 29]) e próximo do experimental apenas em CCSD, um método mais custoso. Neste trabalho os resultados desta molécula para M06-2X ( $-296,22$  e  $-55,84$ ) e  $\omega$ B97X-D ( $-298,17$  e  $-56,30$ ) se aproximaram respectivamente dos valores experimentais  $[\alpha]_{355} = -259,4 \pm 1,0$  e  $[\alpha]_{633} = -53,3 \pm 1,0$ . Para os espectros de ORD gerados, não houve alteração de perfil entre aqueles em fase gasosa e com solvente implícito, alterando-se apenas intensidade. Somente 4-flúor-2-penteno apresentou curva decrescente com  $[\alpha]$  positivo. Para o restante, obteve-se valores negativos e uma curva crescente do sinal de OR.

OS ECD's foram calculados sob os dois funcionais com correção à longa distância, CAM-B3LYP e  $\omega$ B97X-D. As moléculas insaturadas, em ambos os funcionais, se mostraram mais consistentes e com maior reprodutibilidade nos perfis ao variar funções de base. Os pentanos por outro lado se destacaram com uma modelagem de ECD problemática. O 2-cloropentano não apresentou sinal em CAM-B3LYP em fase gasosa, apenas com ciclohexano.

O 2-clorobutano apresentou inversão de acordo com função de base: em  $\omega$ B97X-D: aug - sinal negativo, em daug-cc-pVDZ variando de acordo com o meio (solvatado ou fase gasosa), em daug-cc-pVTZ com sinal positivo. Considerando os cálculos de Porto et al. [31] em PBE0/cc-pVDZ gerando inversão do ECD em 2-

clorobutano solvatado, a ausência de funções difusas pode ser uma limitação, uma vez que é o fator que mais varia nos espectros gerados neste estudo. A composição dos funcionais também pode ser um fator de interferência, com PBE0 sendo um funcional híbrido com 25% do funcional de troca exato de HF enquanto CAM-B3LYP e  $\omega$ B97X-D possuem correção à longa distância para respectivamente 65% e 100% deste funcional de troca. Uma vez que se trata de excitação eletrônica, infere-se que ambos os parâmetros citados são significativos. Pela situação da alta variabilidade dos perfis de acordo com as funções de base, estima-se que a inversão observada por Porto et al. [31] foi uma condição metodológica.

As observações do ECD frente às variações estruturais indicam maior consistência nos sistemas insaturados. As variações metodológicas apontam para uma semelhança dos resultados frente aos dois funcionais CAM-B3LYP e  $\omega$ B97X-D, sendo mais dependentes das funções de base. A variação entre pVDZ e pVTZ, alternado-se as funções de polarização, não parece ser um fator essencial nas variações observadas, uma vez que os espectros acabam sendo agrupados mais frequentemente nos pares aug-c-pVDZ/aug-cc-pVTZ e daug-cc-pVDZ/daug-cc-pVTZ. O fator de funções difusas aparenta ser o mais relevante.

A análise pela aplicação da Transformada de Kramers-Kronig permitiu identificar limitações que haviam sido negligenciadas pela análise exclusiva do ECD. De início, quanto ao 2-clorobutano, foi possível identificar qual espectro de ECD gera a predição correta do enantiômero R (aug-cc-pVDZ) pela comparação com ORD experimental, de modo que os métodos mais caros dos quatro analisados promovem erro na identificação. Assim, um método computacional baseado em cálculo envolvendo estados excitados pôde ser comparado a outro que usa apenas descrição de estado fundamental. Explorou-se, ainda, a vantagem de que um único dado experimental funciona como referência para avaliação de métodos teóricos diferentes. Este estudo identificou outros sistemas com a problemática da predição enantiomérica imprecisa: além do 2-clorobutano, 2-fluorbutano e 2-fluorpentano. Há ainda uma diferença na análise do 3-flúor-1-buteno em fase gasosa, em que conjuntos de base identificam isômeros contrários, e em ciclohexano, onde os sinais obtidos para as medições de atividade óptica são coincidentes.

Detalhar a conversão de ECD em ORD a partir das estruturas individuais representativas (identificadas pela análise conformacional) gerou observações que podem fomentar investigações futuras. O 2-fluorpentano, por exemplo, sofreu uma

estabilização dos sinais em um de seus confôrmers ao se colocar o solvente implícito. Aliado à informação do ECD do 2-cloropentano não apresentar sinal em fase gasosa para CAM-B3LYP, apenas em o ciclohexano, abre margem para análises futuras explorando o efeito e a importância de uma descrição dielétrica do meio com o cálculo de ECD ou ORD para além de influência em análise conformacional. A análise individual das estruturas a serem ponderadas também permitiu visualizar a ocorrência frequente de um agrupamento das entre as curvas diferenciando-se por  $\Delta\epsilon$  ou  $\Delta\epsilon_{\text{aug}}$ .

Outras investigações adicionais que partirão deste trabalho são a quantificação dos efeitos para análise estatística a partir do DoE, e uma análise teste de elaboração de funcional ou conjunto de base descritores de atividades ópticas.

## Referências

- [1] L. D. Barron, *Molecular Light Scattering and Optical Activity*, 2<sup>a</sup> ed., Cambridge University Press, Cambridge, England, **2009**.
- [2] L. D. Barron em *Molecular Light Scattering and Optical Activity*, Cambridge University Press, **2004**, pp. 1-52.
- [3] P. L. Polavarapu, *Chiroptical Spectroscopy*, **2017**.
- [4] H.-G. Kuball em *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, **2013**.
- [5] L. D. Barron, F. Zhu, L. Hecht, G. E. Tranter, N. W. Isaacs, *Journal of Molecular Structure* **2007**, 834-836, 7-16.
- [6] P. M. Burrezo, V. G. Jimenez, D. Blasi, I. Ratera, A. G. Campana, J. Veciana, *Angewandte Chemie-International Edition* **2019**, 58, 16282-16288.
- [7] V. Ranc, Z. Chaloupkova, *Analytica Chimica Acta* **2020**, 1129, 69-75.
- [8] M. Driffield, E. Bergstrom, D. Goodall, A. Klute, D. Smith, *Journal of Chromatography A* **2001**, 939, 41-48.
- [9] Z. Parsouzi, G. Babakhanova, M. Rajabi, R. Saha, P. Gyawali, T. Turiv, H. Wang, A. R. Baldwin, C. Welch, G. H. Mehl, J. T. Gleeson, A. Jakli, O. D. Lavrentovich, S. Sprunt, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2019**, 21, 13078-13089.
- [10] J. Barberá, L. Giorgini, F. Paris, E. Salatelli, R. Tejedor, L. Angiolini, *Chemistry - A European Journal* **2008**, 14, 11209-11221.
- [11] M. Urbanov, P. Malo em *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 265-304.
- [12] W. Kaminsky, K. Claborn, B. Kahr, *Chemical Society Reviews* **2004**, 33, 514.
- [13] J. H. Freudenthal, E. Hollis, B. Kahr, *Chirality* **2009**, 21, E20-E27.
- [14] P. J. Stephens, J.-J. Pan, F. J. Devlin, M. Urbanová, J. Hájiček, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 2508-2524.
- [15] W.-J. Wu, H.-J. Chen, J. You, Y. Wu, B. Liu, *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015, 5817-5825.
- [16] M. A. Hashmi, S. K. Andreassend, R. A. Keyzers, M. Lein, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, 18, 24506-24510.
- [17] E. Castiglioni, S. Abbate, G. Longhi, *Chirality* **2011**, 23, 711-716.
- [18] P. L. Polavarapu, *Chirality* **2002**, 14, 768-781.

- 
- [19] I. Levine, *Physical Chemistry*, 6<sup>a</sup> ed., **2009**.
- [20] D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, S. R. Crouch, *Fundamentos de química analítica*, Ediciones Paraninfo, S.A, **2005**.
- [21] P. L. Polavarapu, *The Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109*, 7013-7023.
- [22] M. Jawiczuk, M. Górecki, M. Masnyk, J. Frelek, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2015**, *73*, 119-128.
- [23] A. Mándi, T. Kurtán, *Natural Product Reports* **2019**, *36*, 889-918.
- [24] A. Moscowitz em *Advances in Chemical Physics*, John Wiley & Sons, Inc., **1962**, pp. 67-112.
- [25] L. J. O. C. A. Emeis, G. D. Vries, *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* **1967**, *297*, 54-65.
- [26] V. F. Ximenes, N. H. Morgon, A. R. de Souza, *Chirality* **2018**, *30*, 1049-1053.
- [27] K. B. Wiberg, P. H. Vaccaro, J. R. Cheeseman, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 1888-1896.
- [28] K. B. Wiberg, Y.-g. Wang, P. H. Vaccaro, J. R. Cheeseman, M. R. Luderer, *The Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109*, 3405-3410.
- [29] M. C. Tam, M. L. Abrams, T. D. Crawford, *The Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111*, 11232-11241.
- [30] S. M. Wilson, K. B. Wiberg, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, P. H. Vaccaro, *The Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109*, 11752-11764.
- [31] C. M. Porto, L. C. Santana, N. H. Morgon, *Theoretical Chemistry Accounts* **2020**, *139*, 1-9.
- [32] S. S. Garud, I. A. Karimi, M. Kraft, *Computers & Chemical Engineering* **2017**, *106*, 71-95.
- [33] R. Lee, *Chemie Ingenieur Technik* **2019**, *91*, 191-200.
- [34] V. A. Sakkas, M. A. Islam, C. Stalikas, T. A. Albanis, *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *175*, 33-44.
- [35] T. A. Shear, F. Lin, L. N. Zakharov, D. W. Johnson, *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *59*, 1496-1500.
- [36] S. N. Politis, P. Colombo, G. Colombo, D. M. Rekkas, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2017**, *43*, 889-901.
- [37] H. Shaghghi, H. Ebrahimi, M. Tafazzoli, M. Jalali-Heravi, *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, *131*, 47-52.

- 
- [38] H. Shaghghi, M. Irvani, M. Tafazzoli, *Concepts in Magnetic Resonance Part A* **2011**, 38A, 25-32.
- [39] M. Tafazzoli, H. P. Ebrahimi, *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2011**, 186, 1491-1500.
- [40] L. F. Sinhorini, C. H. Rodrigues, V. B. Leite, A. T. Bruni, *Computational and Theoretical Chemistry* **2021**, 1204, 113378.
- [41] W. E. Richter, T. C. Rozada, E. A. Basso, R. M. Pontes, G. F. Gauze, *Computational and Theoretical Chemistry* **2011**, 964, 116-120.
- [42] J. B. P. da Silva, M. N. Ramos, R. E. Bruns, *Journal of Molecular Structure* **1999**, 482-483, 585-589.
- [43] M. N. Ramos, K. C. Lopes, V. H. Rusu, R. C. Araújo, *Journal of Molecular Structure* **2009**, 924-926, 536-539.
- [44] G. Pescitelli, T. Bruhn, *Chirality* **2016**, 28, 466-474.
- [45] I. N. Levine, *Quantum chemistry*, 7<sup>a</sup> ed., Pearson, Upper Saddle River, NJ, **2013**.
- [46] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864-B871.
- [47] N. H. Morgon, K. Coutinho, *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Editora Livraria da Física, **2007**.
- [48] D. Sholl, J. A. Steckel, *Density functional theory: a practical introduction*, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, **2009**.
- [49] W. Kohn, L. J. Sham, *Physical Review* **1965**, 140, A1133-A1138.
- [50] E. Runge, E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, 52, 997-1000.
- [51] O. J. Wacker, R. Kümmel, E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1994**, 73, 2915-2918.
- [52] J. F. Dobson, *Phys. Rev. Lett.* **1994**, 73, 2244-2247.
- [53] G. Vignale, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, 74, 3233-3236.
- [54] E. K. U. Gross, L. N. Oliveira, W. Kohn, *Phys. Rev. A* **1988**, 37, 2805-2808.
- [55] E. K. U. Gross, L. N. Oliveira, W. Kohn, *Phys. Rev. A* **1988**, 37, 2809-2820.
- [56] L. N. Oliveira, E. K. U. Gross, W. Kohn, *Phys. Rev. A* **1988**, 37, 2821-2833.
- [57] W. Kohn, *Phys. Rev. A* **1986**, 34, 737-741.
- [58] M. Petersilka, U. J. Gossmann, E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 76, 1212-1215.
- [59] R. Bauernschmitt, R. Ahlrichs, *Chemical Physics Letters* **1996**, 256, 454-464.

- 
- [60] S. van Gisbergen, J. Snijders, E. Baerends, *Chemical Physics Letters* **1996**, 259, 599-604.
- [61] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chemical Physics Letters* **2004**, 393, 51-57.
- [62] A. D. Becke, *The Journal of Chemical Physics* **1993**, 98, 5648-5652.
- [63] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.
- [64] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, K. Hirao, *The Journal of Chemical Physics* **2004**, 120, 8425-8433.
- [65] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098-3100.
- [66] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 6615-6620.
- [67] S. Grimme, *Journal of Computational Chemistry* **2006**, 27, 1787-1799.
- [68] A. D. Becke, *The Journal of Chemical Physics* **1997**, 107, 8554-8560.
- [69] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, 120, 215-241.
- [70] C. Adamo, V. Barone, *The Journal of Chemical Physics* **1999**, 110, 6158-6170.
- [71] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865-3868.
- [72] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, 78, 1396-1396.
- [73] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69-89.
- [74] N. H. Morgon, R. Custódio, *Revista Chemkeys* **2001**, 1-17.
- [75] J. A. Pople, R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, *The Journal of Chemical Physics* **1980**, 72, 650-654.
- [76] A. D. McLean, G. S. Chandler, *The Journal of Chemical Physics* **1980**, 72, 5639-5648.
- [77] T. H. Dunning, *The Journal of Chemical Physics* **1989**, 90, 1007-1023.
- [78] D. E. Woon, T. H. Dunning, *The Journal of Chemical Physics* **1993**, 98, 1358-1371.
- [79] R. A. Kendall, T. H. Dunning, R. J. Harrison, *The Journal of Chemical Physics* **1992**, 96, 6796-6806.
- [80] D. E. Woon, T. H. Dunning, *The Journal of Chemical Physics* **1993**, 98, 1358-1371.
- [81] R. Ahlrichs, F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297-3305.
- [82] S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chemical Physics* **1981**, 55, 117-129.
- [83] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chemical Physics Letters* **1996**, 255, 327-335.
- [84] S. Miertus, J. Tomasi, *Chemical Physics* **1982**, 65, 239-245.

- 
- [85] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *107*, 3032-3041.
- [86] B. Mennucci, R. Cammi, J. Tomasi, *The Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 2798-2807.
- [87] J. Tomasi, R. Cammi, B. Mennucci, *International Journal of Quantum Chemistry* **1999**, *75*, 783-803.
- [88] J. Tomasi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Cappelli, S. Corni, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5697-5712.
- [89] A. Klamt, C. Moya, J. Palomar, *Journal of Chemical Theory and Computation* **2015**, *11*, PMID: 26575917, 4220-4225.
- [90] J. R. Pliego Jr, *Química Nova* **2006**, *29*, 535-542.
- [91] D. M. Chipman, *The Journal of Chemical Physics* **1997**, *106*, 10194-10206.
- [92] A. Klamt, V. Jonas, *The Journal of Chemical Physics* **1996**, *105*, 9972-9981.
- [93] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian~16 Revision C.01, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2016**.
- [94] L. Rosenfeld, *Zeitschrift für Physik* **1929**, *52*, 161-174.
- [95] R. D. Amos, *Chemical Physics Letters* **1982**, *87*, 23-26.
- [96] P. Polavarapu, *Molecular Physics* **1997**, *91*, 551-554.
- [97] P. L. Polavarapu, D. K. Chakraborty, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 6160-6164.
- [98] R. K. Kondru, P. Wipf, D. N. Beratan, *Science* **1998**, *282*, 2247-2250.

- 
- [99] S. Ribe, R. K. Kondru, D. N. Beratan, P. Wipf, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 4608-4617.
- [100] P. J. Stephens, F. J. Devlin, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *The Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105*, 5356-5371.
- [101] C. O. da Silva, B. Mennucci, *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007**, *3*, 62-70.
- [102] K. Ruud, P. R. Taylor, P.-O. Åstrand, *Chemical Physics Letters* **2001**, *337*, 217-223.
- [103] K. Ohta, H. Ishida, *Appl. Spectrosc.* **1988**, *42*, 952-957.
- [104] G. de A. Barros, N. H. Morgon, *Chirality* **2022**, *34*, 1197-1208.

#### **Apêndice A: Produção Acadêmica**

- (1) Barros, G. de A.; Morgon, N. H. *Chirality* **2022**, *34*, 1197-1208.
- (2) Porto, C. M.; Barros, G. de A.; Santana, L. C.; Moralles, A. C. Morgon, N. H. *Journal of Molecular Modeling* **2022**, *28*, 293.



Received: 15 February 2022 | Revised: 20 May 2022 | Accepted: 24 May 2022

DOI: 10.1002/chir.23479

RESEARCH ARTICLE

Chirality

WILEY

# Finding reliable methodology for optical rotation and correct predictions of (s)-methyloxirane and (1*R*,5*R*)- $\beta$ -pinene

Gabriel de Albuquerque Barros | Nelson Henrique Morgon

Department of Physical Chemistry,  
Institute of Chemistry, Campinas State  
University, Campinas, Brazil

## Correspondence

Gabriel de Albuquerque Barros,  
Department of Physical Chemistry,  
Institute of Chemistry, Campinas State  
University, Campinas, São Paulo, Brazil.  
Email: g264576@dac.unicamp.br

## Funding information

Foundation of the State of São Paulo  
(FAPESP), Grant/Award Numbers:  
2013/08293-7, 2019/12294-5; National  
Council for Scientific and Technological  
Development (CNPq), Grant/Award  
Number: 303581/2018-2

## Abstract

Theoretical calculations of optical rotation (OR), although important to predict absolute configurations (ACs) and corroborate experiments, require efficient methodology able to reproduce enantiomer specificity and real OR values. Also, troublesome molecules are recurring in the literature, such as (S)-methyloxirane and (1*R*,5*R*)- $\beta$ -pinene. This study evaluates DFT functionals B3LYP, CAM-B3LYP,  $\omega$ B97X-D, M06-2X, and PBE0 considering basis sets aug-cc-pVDZ, aug-cc-pVTZ, 6-311++G(2d,p), and 6-311++G(3df,2p) in OR prediction of 42 rigid organic molecules assessing cases with wrong enantiomeric determination comparing to available experimental data at wavelengths 355, 589, and 633 nm. Functionals CAM-B3LYP and  $\omega$ B97X-D with aug-cc-pVTZ are indicated here to reproduce experimental values more accurately considering fewer number of wrong AC predictions, normalized RMSD values below 0.70, and a good approximation to experimental values in hierarchical cluster analysis. Methyloxirane AC was reproduced in CAM-B3LYP and PBE0, with  $[\alpha]_{355} = 6.94$  for CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ close to experimental value  $[\alpha]_{355} = 7.49 \pm 0.30$ . Good results were found for AC of  $\beta$ -pinene in M06-2X, CAM-B3LYP, and  $\omega$ B97X-D while the latter in 6-311++G(3df,2p) obtained OR values of  $[\alpha]_{589} = 3.44$  and  $[\alpha]_{689} = 4.20$  close to experimental values  $[\alpha]_{589} = 2.8$  and  $[\alpha]_{689} = 4.66 \pm 0.60$ . The two molecules aforementioned are, for the first time, reported to give valid theoretical OR values in such simple methodologies. OR calculations were all performed after geometry optimization at the same level of theory, and analysis of different functional combinations for each step in  $\beta$ -pinene showed it can interfere with AC prediction even in rigid molecules.

## KEYWORDS

benchmark, DFT, methyloxirane, optical rotation,  $\beta$ -pinene

## 1 | INTRODUCTION

Chiral molecules often have structure specificity related with to applicability in several fields such as industry,

nanotechnology, biology, or medicinal chemistry.<sup>1-5</sup> A direct consequence of chirality is the optical rotation (OR), a valuable technique for absolute configuration (AC) determination that measures the angle of



# Ammonia quantum tunneling in cold rare-gas He and Ar clusters and factorial design approach for methodology evaluation

Caio M. Porto<sup>1</sup> · Gabriel de A. Barros<sup>1</sup> · Lucas C. Santana<sup>1</sup> · Ana C. Morales<sup>1</sup> · Nelson H. Morgon<sup>1</sup>

Received: 3 June 2022 / Accepted: 12 August 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

## Abstract

Quantum tunneling of the ammonia inversion motion and energy level splittings in He and Ar clusters were investigated. It was found that the double well potential (DWP) in He clusters is symmetrical and that the first layer of He atoms is able to model the system. The calculated tunneling splitting was in good agreement with the experimental, 36.4 and 24.6  $\text{cm}^{-1}$  respectively. For  $\text{NH}_3$  in Ar clusters, the DWP becomes slightly asymmetric, which is enough to decrease the resonance and make the symmetric DWP unable to model the system. An asymmetric potential was used and the result was in excellent agreement with the experimental splitting, of 9.0 and 10.6  $\text{cm}^{-1}$  respectively. Non-covalent interactions revealed that the asymmetry is caused by dissimilar interactions in each minimum of the double well potential. The effects of different methodologies were analyzed via a design of experiments approach. For the gas-phase  $\text{NH}_3$  molecule, only diffuse functions were statistically significant while for the  $\text{NH}_3$  embedded in He cluster both the MP2 method and polarization functions were significant. This tendency suggests higher order polarization functions may be essential to generate accurate barrier heights.

**Keywords** Quantum tunneling · Ammonia · DFT · MP2 · Noble gas cluster · Factorial design

## Introduction

The tunneling in the ammonia inversion motion is well known in the literature and has been studied extensively by experimental and theoretical methods [1–5]. One of the reasons for studying ammonia tunneling is because of its structural simplicity and symmetry. For cases where symmetry is lost such as the addition of heavier substituents, the study complexity raises substantially [6, 7].

Although well established, the study of ammonia tunneling is ongoing. Currently, processes close to our everyday lives are evaluated, such as reactions in the troposphere of ammonia with water and carbon dioxide [4, 8]. Other models for studying ammonia and chemical systems are given by the

evaluation of vibrational and rotational spectra in helium and argon clusters. Helium cluster can be a gentle matrix for Infrared absorption spectroscopy and has been used for studying a number of chromophores [9–11].

The influence of the rare-gas clusters in the spectrum can have an impact that goes from small to large. That is analogous to the influence of solvent effects in theoretical and experimental works. In a recent work it has been evaluated that the solvent effect, in addition to solvating the molecule of interest, also influences the reaction [12]. The same conclusion is observed using helium and argon clusters with ammonia, which alter the vibrational modes of ammonia when analyzed in isolation [10, 11]. This effect has also been found in the decomposition reaction of  $\text{CO}_2$  in the atmosphere with ammonia, where water has a catalytic effect [4]. To the same effect, non-covalent interactions (NCI) have been used to successfully analyze solvent and solute interactions [13–15] as well as in understanding solvent-protein [16, 17] and ligand-protein [18–20] interactions. NCI analysis can be a valuable tool to characterize and examine in depth the influence of strong and weak interactions in the system under investigation.

Tunneling has been receiving more attention in recent years and it has been shown to be a significant process in a variety

Caio M. Porto, Gabriel de A. Barros, Lucas C. Santana, Ana C. Morales and Nelson H. Morgon contributed equally to this work.

This article belongs to the Topical Collection: *XXI-Brazilian Symposium of Theoretical Chemistry (SBQT2021)*

✉ Nelson H. Morgon  
nhmorgon@unicamp.br

<sup>1</sup> Institute of Chemistry, Campinas State University, Campinas 13083-861, São Paulo, Brazil

## Apêndice B: Script da Transformada de Kramers-Kronig

```

program KramersKronig

! -----LEGENDAS-----
! lambda      - comprimento de onda do ORD
! tetami      - valor do ORD (Molar Rotation)
! h           - intervalo entre os valores de comprimento de
!             → onda do ECD
! lambda_max  - ultimo valor do comprimento de onda
! x           - variavel para gerar os termos alternados da
!             → conversao de KK
! soma_termos - soma dos valores de x
! valor_individual - para ler registro do soma_termos ao longo
!             → de comprimentos de onda
! valor_total - somar os valores individuais
! mi         - comprimento de onda do ORD
! num_points  - para ler numero de linhas do ECD de
!             → referencia
! num_lines   - para fazer a operacao da soma (valor_total)
! i, j, k     - para do loops
! lambda_vals - do ORD, de 1 em 1nm
! tetami_vals - lidos do arquivo do ECD
! ord_vals    - registro dos valores de ORD
! mi_vals     - lidos do arquivo do ECD (elipticidade)
! -----

implicit none

real(kind=8) :: lambda, tetami, h, lambda_max, pi, soma_termos, x
!             → , valor_individual, valor_total
integer :: IOstatus, mi, num_points, i, j, k, num_lines
real(kind=8), dimension (:), allocatable :: lambda_vals,
!             → tetami_vals, ord_vals, mi_vals

pi=3.14159265
h=0.1

```

```
lambda_max=650.0

! lendo os dados do arquivo NOMEDOARQUIVO.txt
open (unit=2,file='NOMEDOARQUIVO.txt',status='old')

! Contando o numero de pontos no arquivo de ECD
num_points = 0
do while (.true.)
    read (2, *, iostat=IOstatus)
    if (IOstatus /= 0) exit
    num_points = num_points + 1
end do

! Voltando para o inicio do arquivo
rewind (2)
! Para escrever os resultados de LAMBDA_VALS e ORD_VALS
open (unit=3,file='NOMEDOARQUIVO_ord.txt',status='new')

! Alocando espaco para armazenar os valores de ORD
allocate (ord_vals (int(lambda_max)))
allocate (lambda_vals (int(lambda_max)))
! Alocando espaco para armazenar os valores de ECD
allocate (mi_vals (num_points))
allocate (tetami_vals (num_points))

! -----
! Calculando a transformada de KK usando metodo de Ohta e Ishida
! -----

! -----
! 1 - para cada valor de comprimento de onda de ECD (do loop de
!   → i),
!   fazer o calculo ao longo de todos os comprimentos de onda
!   → do
!   ORD (do loop interno de mi)
! -----
do i = 1, 650
```

```

! Valor superior -> lambda_max definido em cima
lambda_vals=real(i)
soma_termos = 0.0
x=0.0
! arquivo temporario para inserir valores a serem somados
open (unit =4, file='temp.txt', status='new', position='append')
  do mi = 1, int(num_points)
    read (2, *, iostat=IOstatus) mi_vals (mi),
      ↗ tetami_vals (mi)
    if (IOstatus /= 0) continue

    if (mod(int(lambda_vals (mi)), 2) == 0 .and. mod(
      ↗ int(mi_vals (mi)), 2) == 1) then
      x = (tetami_vals (mi) / (lambda_vals (i) - mi_vals
        ↗ (mi))) - (tetami_vals (mi) / (lambda_vals (i
          ↗ ) + mi_vals (mi)))
      soma_termos = soma_termos + x
    elseif (mod(int(lambda_vals (mi)), 2) == 1 .and.
      ↗ mod(int(mi_vals (mi)), 2) == 0) then
      x = (tetami_vals (mi) / (lambda_vals (i) - mi_vals
        ↗ (mi))) - (tetami_vals (mi) / (lambda_vals (i
          ↗ ) + mi_vals (mi)))

      soma_termos = soma_termos + x
    endif
    write (4, *) soma_termos
  end do
  rewind (2)
close (4)
rewind (4)
! -----
! 2 - somar (valor_total) os termos em cada
! valor de comprimento de onda de ORD (valor_individual)
! -----

! contar o numero de linhas no arquivo 4
open (unit =4, file='temp.txt', status='old')
num_lines=0

```

```
do while (.true.)
    read(4,*,iostat=IOstatus)
    if (IOstatus /=0) exit
    num_lines=num_lines+1
end do
! voltar ao inicio do arquivo
rewind(4)
! somar valores
valor_total = 0.0
do j = 1, num_lines
    read(4, *,iostat=IOstatus) valor_individual
    if (IOstatus /= 0) continue
        valor_total = valor_total + valor_individual
end do

! aplicar transformada e salvar no arquivo 3
ord_vals(i)=(h/(2*pi))*valor_total
write(3, *) lambda_vals(i), ord_vals(i)

close(4, status=ŠdeleteŠ)
end do
! Liberando memoria para os valores de ECD
deallocate(mi_vals)
deallocate(tetami_vals)
! Liberando memoria para os valores de ORD
deallocate(ord_vals)
deallocate(lambda_vals)
close(3)

end program KramersKronig
```