

## CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE ÍONS E MOLÉCULAS NEUTRAS UTILIZANDO O MÉTODO DE MONTE CARLO

Luiz Carlos Gomide Freitas\* e Luciene Borges Silva

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas - CP 6154 - 13081-970 - Campinas - SP

Lúcia de Fátima Botelho<sup>†</sup>

Programa de Pós-Graduação em Química - Departamento de Química - CP 676 - Universidade Federal de São Carlos - 13565-905 - São Carlos - SP

Recebido em 7/4/95; aceito em 8/6/95

**FREE ENERGY CALCULATION USING MONTE CARLO SIMULATION.** The combination of statistical perturbation theory and Monte Carlo method to calculate free energy of solvation is discussed. In the model presented the solvent-solvent and solute-solvent interaction energies are obtained from appropriated Lennard-Jones and coulomb potential functions. Molecular interactions beyond a suitable cut-off range are neglected and long-range correction for ion-solvent molecule interactions is included by using the Born solvation model. Free energies of hydration for methane and chloride ion were obtained in the  $NpT$  ensemble at  $T = 289\text{K}$  and  $p = 1.0\text{ atm}$ . The behavior of free energy of solvation as a function of the ion charge and ionic radius were investigated in methanol and acetonitrile. The results are in good agreement with qualitative predictions from the Born model. The influence of temperature in the energy of hydration was also investigated. The results are in very good agreement with theoretical and experimental data from literature.

**Keywords:** liquid simulation; free energy of solvation; perturbation theory.

### INTRODUÇÃO

Em anos recentes, o desenvolvimento de métodos de simulação computacional para estudar sistemas e processos químicos propiciou a abertura de uma nova interface para a cooperação entre pesquisa teórica e experimental<sup>1</sup>. Neste trabalho, discutiremos a utilização do método de Monte Carlo para investigar problemas relacionados com a energia livre de solvatação de íons e moléculas neutras. As informações obtidas nestas simulações serão utilizadas para correlacionar propriedades moleculares com o comportamento macroscópico de sistemas soluto-solvente. Em geral, a natureza e a magnitude das interações intermoleculares que ocorrem em solução são determinadas conjuntamente por propriedades do solvente e do soluto. Devido a abrangência deste tema, um objetivo central em físico-química teórica é o desenvolvimento de modelos para tratar estas interações moleculares, bem como estabelecer relações que permitam inferir sobre a influência destas nos mecanismos de reações em solução. Muitos processos químicos e bioquímicos relevantes que ocorrem em fase líquida envolvem a participação de espécies iônicas<sup>2,3</sup>, o que amplia a importância e aplicabilidade de modelos para solvatação com a capacidade de tratar solutos neutros e iônicos. Em 1920, Max Born<sup>4</sup> apresentou o que talvez tenha sido o primeiro modelo para calcular a energia livre de solvatação de íons. Segundo a formulação de Born, o solvente é tratado como sendo um dielétrico contínuo e o íon considerado como uma esfera rígida de raio  $R$ . A energia livre de solvatação é obtida a partir de considerações sobre a energia necessária para ionizar a esfera no vácuo e no meio dielétrico. Utilizando-se cálculos de eletrostática básica obtém-se para a energia livre de solvatação no modelo de Born,  $\Delta G_{Born}$ , a equação<sup>5,6</sup>,

$$\Delta G_{Born} = -\frac{q^2}{2R} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \quad (1)$$

\*e-mail: gomide@power.ufscar.br

<sup>†</sup>endereço atual: Centro de Ensino Técnico Federal - Curitiba - PR

onde  $q$  e  $R$  são, respectivamente, carga e raio do íon e  $\epsilon$  é a constante dielétrica do meio. Embora simples em sua formulação matemática, o modelo de Born descreve muito bem a dependência qualitativa da energia livre de solvatação com a carga do íon, raio iônico e a constante dielétrica do meio. Algumas dificuldades aparecem na utilização da equação de Born, tais como o valor a ser considerado para o raio iônico  $R$  e como comparar o resultado obtido com dados experimentais para a energia livre de solvatação. Da dissociação de um composto obtém-se simultaneamente íons de sinais opostos, e a energia envolvida no processo de solvatação é a soma obtida para a solvatação de cátions e ânions. Logo, a obtenção de valores para um único íon requer a construção de um modelo que permita separar a energia total de solvatação em suas componentes. Para uma solução infinitamente diluída, a energia livre de solvatação do composto dissociado pode ser aproximada pela soma das energias de solvatação de cada íon separadamente,

$$\Delta G_{sal} = (\Delta G_{ion+}) + (\Delta G_{ion-}) \quad (2)$$

Desde que na expressão de Born não exista nenhuma dependência em relação ao sinal da carga do íon, íons de mesmo raio e com cargas de sinais opostos terão a mesma energia livre de solvatação, ou seja,

$$\Delta G_{ion+} = \Delta G_{ion-} \quad (3)$$

com a implicação,

$$\frac{1}{2} \Delta G_{sal} = \Delta G_{ion+} = \Delta G_{ion-} \quad (4)$$

Logo, se existir um composto XY cujos íons  $X^{n+}$  e  $Y^{n-}$  tenham aproximadamente o mesmo raio  $R$ , é possível calcular o valor da energia de solvatação de cada íon separadamente. Tomando-se os íons  $X^{n+}$  e  $Y^{n-}$  como padrão pode-se obter a energia de solvatação de outros íons, medindo-se a energia de solvatação de compostos que tenham um íon comum. Um composto

com estas características é o sal KF. A partir de valores obtidos para este sal, uma tabela de medidas relativas para a energia de solvatação de outros íons foi construída<sup>4</sup>. A parte frágil do procedimento acima consiste na utilização do modelo de Born para calcular a energia livre de solvatação, desde que a ambigüidade na escolha do valor do raio iônico, bem como considerar o solvente como um meio contínuo dielétrico introduzem incertezas. Logo, para obter resultados com maior precisão numérica, é necessário a utilização de um modelo mais confiável para calcular a energia livre de solvatação.

Devido a magnitude da energia de interação íon-molécula, a presença de íons modifica a distribuição espacial das moléculas do solvente, influenciando significativamente mecanismos de reação e as trocas energéticas que ocorrem nos processos químicos em solução. Conseqüentemente, a distribuição estrutural das moléculas do solvente na vizinhança do soluto deve ser incluída na proposição de modelos mais completos para a solvatação. Em 1933 Bernal e Fowler apresentaram uma proposta para calcular a energia livre de solvatação de íons em meio aquoso na qual a estrutura das moléculas de água na região próxima do íon é explicitamente considerada<sup>3,5</sup>. No modelo proposto, a estrutura espacial da camada de solvatação é rígida e a interação entre o íon e as moléculas de água próximas é calculada via interações carga-dipolo. A interação do íon com moléculas que estão fora desta camada de solvatação foi incluída utilizando-se o modelo de Born. Os resultados obtidos com este modelo mostraram uma melhora considerável em relação a dados anteriores calculados com o modelo de Born original<sup>3</sup>. A formulação inicial de Bernal e Fowler foi ampliada com a introdução do momento quadrupolar da molécula de água, obtendo-se resultados ainda melhores para a energia livre de hidratação de íons. Esta extensão do modelo inicial reforçou a convicção sobre a importância de incluir as interações específicas entre as moléculas de solvente e os íons em solução<sup>3</sup>. O modelo de Bernal e Fowler pode ser considerado como uma das propostas pioneiras para o desenvolvimento da área de pesquisa que é conhecida atualmente como termodinâmica molecular.

O cálculo de Bernal e Fowler utiliza uma distribuição apropriada para representar moléculas de água na região próxima ao íon e, portanto, as equações obtidas não podem ser utilizadas diretamente para calcular a energia de solvatação em solventes distintos. Um outro aspecto a ser considerado é o comportamento em função da temperatura: a agitação térmica influi na configuração molecular e deve modificar a orientação preferencial das moléculas na vizinhança do soluto, com reflexos sobre a energia de interação. Devido à diversidade de sistemas que podem ser investigados, é necessária a construção de um formalismo geral que possa ser utilizado para diferentes solventes (ou misturas de solventes) e seja também adequado para considerar efeitos da variação de temperatura, pressão, na energia de solvatação. Na proposição deste modelo, é recomendável também que a distribuição espacial das moléculas na região próxima ao soluto seja determinada pela superfície de potencial e a temperatura do meio. Neste trabalho discutimos uma proposta geral com estas características. O modelo que será apresentado independe de considerações sobre o raio iônico e introduz, de forma explícita, a interação entre o soluto e as moléculas do solvente, bem como efeitos devido a pressão e temperatura. Na próxima seção, apresentaremos o formalismo básico para a construção deste modelo e discutiremos a implementação computacional necessária para resolver as equações obtidas.

## METODOLOGIA

Um objetivo importante em físico-química consiste no desenvolvimento de modelos moleculares para calcular propriedades termodinâmicas de sistemas químicos utilizando o formalismo da mecânica estatística<sup>6</sup>. Vamos postular que para um

sistema contendo  $N$  moléculas, na aproximação de dois corpos, o potencial de interação efetivo  $V$  pode ser obtido segundo uma soma sobre a energia de pares  $E_{ab}$  na forma,

$$E_{ab} = \sum_i^{em a} \sum_j^{em b} \left[ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right] \quad (5)$$

onde o somatório em  $i$  é efetuado sobre  $n_a$  sítios na molécula **a** e o somatório em  $j$  sobre  $n_b$  sítios na molécula **b**. Nesta equação  $r_{ij}$  é a distância entre sítios  $i$  (em **a**) e sítios  $j$  (em **b**),  $A_{ij}$  e  $B_{ij}$  são parâmetros da equação de Lennard-Jones para a interação entre os sítios  $i$ - $j$ . Em geral, para um dado sítio  $k$  define-se  $B_{kk} = 4\epsilon_k(\sigma_k)^6$  e  $A_{kk} = 4\epsilon_k(\sigma_k)^{12}$ , onde  $\{\epsilon_k, \sigma_k\}$  são conhecidos como parâmetros do potencial de Lennard-Jones. Para a interação não diagonal  $i$ - $j$ , os termos necessários para a equação 5 são calculados segundo a média geométrica  $A_{ij} = (A_{ii}A_{jj})^{1/2}$ . Esta definição é utilizada para transferir parâmetros entre sítios e permite economizar definições na construção de campos de força para interações intermoleculares. As cargas puntuais  $q_i, q_j$  são distribuídas ao longo da estrutura molecular e utilizadas para representar as interações que ocorrem devido a assimetria na distribuição de carga.

Segundo o formalismo da termodinâmica estatística clássica, conhecendo-se a superfície de potencial, a função de partição no ensemble isotérmico e isobárico ( $NpT$ ) pode ser escrita na forma<sup>6</sup>,

$$Z = \frac{1}{N!h^{3N}} \int dV \exp(-\beta(H + pV)) dX \quad (6)$$

onde  $dV$  e  $dX$  representam, respectivamente, a integração sobre o volume e sobre o espaço de fase do sistema,  $N$  é o número de partículas,  $h$  a constante de Planck e  $\beta=1/kT$ , onde  $k$  é a constante de Boltzmann e  $T$  a temperatura absoluta.  $H$  é o hamiltoniano clássico associado ao sistema que está sendo investigado e  $pV$  representa a contribuição do trabalho mecânico para a energia total. Conhecida a função de partição  $Z$ , a energia livre de Gibbs é obtida pela equação<sup>6</sup>,

$$G = -kT \ln Z \quad (7)$$

Entretanto, para a maioria dos sistemas químicos de interesse, a integral necessária para calcular a função de partição  $Z$ , equação 6, não pode ser resolvida segundo métodos analíticos ou numéricos convencionais. Devido ao grande interesse em se obter propriedades termodinâmicas a partir de modelos moleculares, esforços consideráveis têm sido dedicados no desenvolvimento de métodos numéricos adequados para resolver este problema. Entre estes, os métodos de Monte Carlo e a dinâmica molecular têm sido utilizados com destaque<sup>7,8</sup>. Artigos revisando estes métodos foram apresentados recentemente em *Química Nova*<sup>9</sup>. No presente trabalho citaremos somente as equações básicas e os procedimentos necessários para discutir o problema que está sendo colocado. Uma discussão sobre o cálculo de valores médios de observáveis, utilizando o método de Monte Carlo, foi apresentada pelos autores em um número anterior desta revista<sup>9</sup>.

Sejam **A** e **B** dois sistemas contendo  $N$  moléculas e descritos, respectivamente, por hamiltonianos  $H_A$  e  $H_B$ . Supondo-se que os hamiltonianos  $H_A$  e  $H_B$  estejam relacionados segundo a equação,

$$H_B = H_A + U \quad (8)$$

onde  $U$  é um termo perturbativo, demonstra-se que a diferença de energia livre  $[G_A - G_B]$  é expressa segundo a equação<sup>10</sup>,

$$G_B - G_A = -kT \ln \langle \exp(-\beta U) \rangle \quad (9)$$

onde  $k$  é constante de Boltzmann,  $T$  a temperatura absoluta e  $\beta = 1/kT$ . Desde que o termo  $\langle \exp(-\beta U) \rangle$  é uma função da energia

mecânica  $U$ , o seu valor médio pode ser calculado normalmente utilizando-se o método de dinâmica molecular<sup>8</sup> ou Monte Carlo<sup>9</sup>. O termo perturbativo  $U$  pode ser utilizado para representar diversas modificações na natureza do soluto, tais como: variação de geometria, modificações químicas na estrutura molecular, variação da energia ao longo de uma coordenada de reação, etc.

Para sistemas  $A$  e  $B$  muito diferentes entre si, pode-se definir um hamiltoniano intermediário  $H(\lambda_i)$ ,

$$H(\lambda_i) = \lambda_i H_B + (1 - \lambda_i) H_A \quad (10)$$

Na equação anterior, quando  $\lambda_i$  percorrer o intervalo  $[0,1]$ , o hamiltoniano  $H_A$  é transformado adiabaticamente em  $H_B$ . Em cada passo  $\lambda_i$  a perturbação é definida na forma,

$$U_i = H(\lambda_{i+1}) - H(\lambda_i) \quad (11)$$

A variação de energia livre para a transformação  $A \Rightarrow B$  é calculada somando-se os valores intermediários obtidos em cada intervalo  $\lambda_i$  segundo a equação 9, ou seja,

$$DG = \sum DG_i \quad (12)$$

Discutiremos a seguir exemplos da utilização das equações acima para calcular a energia livre de solvatação. Cabe ressaltar que a energia livre é uma função de estado, e portanto, o valor obtido para  $\Delta G$  independe da escolha do parâmetro de acoplamento  $\lambda$ .

## CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO DE ÍONS E MOLÉCULAS NEUTRAS

Um modelo adequado para calcular a energia de solvatação pode ser obtido combinando-se as representações discreta-contínuo para considerar a interação do íon com o solvente. Esta representação é semelhante à proposta inicial de Bernal e Fowler: moléculas 'próximas' ao soluto são incluídas implicitamente no cálculo da energia de solvatação e a ação de moléculas 'distantes' do soluto é considerada utilizando-se o modelo de Born. Neste modelo, podemos escrever para a energia de solvatação  $\Delta G_{sol}$ ,

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{RC} + \Delta G_{Born} \quad (13)$$

onde  $\Delta G_{RC}$  representa a contribuição de moléculas do solvente incluídas em uma esfera de raio  $RC$ , medido a partir do centro do soluto e  $\Delta G_{Born}$  inclui a contribuição das moléculas restantes. Para uma molécula neutra, basta considerar somente a contribuição  $\Delta G_{RC}$ , pois as interações de longo alcance podem ser desprezadas a partir de uma escolha apropriada para  $RC$ . A seguir mostraremos como o cálculo de  $\Delta G_{RC}$  pode ser efetuado utilizando-se o formalismo da teoria de perturbação termodinâmica.

Vamos assumir que os parâmetros da equação 5 necessários para definir a superfície de energia potencial para a interação entre o soluto e moléculas de solvente podem ser calculados utilizando-se métodos apropriados de Química Quântica. Para obter o valor de  $\Delta G_{RC}$ , o seguinte procedimento é adotado:

- Seja  $I$  um íon arbitrário (ou uma molécula neutra) cujos parâmetros  $\{A, B, q\}$  necessários para descrever a interação com o solvente, segundo a equação 5, sejam conhecidos. Segundo a equação 8, podemos definir como sistema inicial  $A$  o conjunto {solvente + íon  $I$  (ou molécula neutra)} e como sistema final  $B$  o solvente puro.
- Através do parâmetro de acoplamento  $\lambda_i$  efetua-se a transformação  $A \Rightarrow B$  obtendo-se a energia livre de solvatação do soluto, com o sinal oposto, no solvente em questão. Esta transformação é efetuada aniquilando-se o soluto, ou seja, transformando o conjunto de parâmetros  $\{A, B, q\}$  no conjunto  $\{0, 0, 0\}$ . Este procedimento equivale a anular gradativamente

a interação entre o soluto e as moléculas do solvente. As configurações espaciais do sistema soluto-solvente necessárias para calcular o valor médio  $\langle \exp(-\beta U) \rangle$  podem ser geradas com o algoritmo de Metropolis, segundo o procedimento apresentado em trabalho anterior<sup>9</sup>. No cálculo do valor médio acima, somente as moléculas de solvente que estão dentro de uma esfera de raio  $RC$ , contado a partir do centro do soluto, são consideradas no cálculo da energia potencial segundo a equação 5. Conseqüentemente, o valor médio obtido para a variação de energia livre corresponde a  $\Delta G_{RC}$ . Para um soluto iônico, segundo a formulação do presente modelo, equação 12, a contribuição de moléculas que estão fora deste raio de corte está incluída no termo  $\Delta G_{Born}$ . Esta correção é calculada através da equação 1, utilizando-se o valor  $RC$  para o raio e o valor experimental para a constante dielétrica do solvente. Cabe ressaltar que no procedimento apresentado acima, o efeito da temperatura está incluído na função de distribuição  $[\exp(-\beta \Delta E)]$  utilizada no algoritmo de Metropolis<sup>9</sup>, enquanto no modelo de Born esta dependência é considerada através do valor da constante dielétrica. Discutiremos a seguir alguns resultados obtidos utilizando o procedimento que foi apresentado acima.

## APLICAÇÕES

Um programa computacional para implementar a teoria de perturbação termodinâmica, utilizando o método de Monte Carlo, foi desenvolvido por um dos autores<sup>11</sup>. Este programa, denominado *Diadorim*, está escrito em linguagem *Fortran* e pode ser utilizado tanto nas condições de contorno para o ensemble isotérmico e isobárico,  $NpT$ , como para o canônico,  $NVT$ . O solvente pode ser um líquido puro ou uma mistura de líquidos com a fração molar desejada. Para obter imagens do sistema soluto-solvente, uma interface foi desenvolvida para utilizar as facilidades gráficas de visualização molecular implementadas no programa *Rasmol*<sup>12</sup>.

## PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

O sistema soluto-solvente foi representado com condições de contorno periódicas, segundo o procedimento discutido em trabalho anterior<sup>9</sup>. As configurações do sistema necessárias para o cálculo das médias termodinâmicas foram geradas com o algoritmo de Metropolis no ensemble isotérmico e isobárico. Tentativas de movimentos moleculares e alteração no volume da solução foram efetuadas periodicamente, e dentro de limites escolhidos para garantir uma média de aceitação de aproximadamente 45%. Os cálculos apresentados foram obtidos com  $1,0 \times 10^6$  configurações para equilibrar o sistema. As médias termodinâmicas foram obtidas com a geração de  $3,0 \times 10^6$  novas configurações. Apresentaremos a seguir alguns resultados obtidos com o programa *Diadorim* compilado em estações de trabalho IBM RISC 6000 e HP Apollo 720.

## A ENERGIA LIVRE (GIBBS) DE HIDRATAÇÃO DA MOLÉCULA DE $CH_4$

Neste exemplo vamos mostrar como uma aplicação particular da teoria de perturbação termodinâmica, a técnica conhecida como 'aniquilação' do soluto, pode ser utilizada para calcular a energia livre de solvatação de um soluto em um solvente arbitrário. Os cálculos foram efetuados com o programa *Diadorim* no ensemble isotérmico e isobárico,  $NpT$ , a  $T = 298K$  e  $p = 1,0$  atm. Para representar o solvente utilizamos  $N = 256$  moléculas de água, descritas pelo modelo TIP4P<sup>13</sup>. O sistema inicial  $A$  é o conjunto {256 moléculas de água + molécula de metano} e o sistema final  $B$  perturbado corresponde a {256 moléculas de água}. O potencial necessário para calcular a interação entre moléculas de água e metano é apresentado na

literatura<sup>14</sup>. A 'aniquilação' do soluto é efetuada transformando-se gradativamente o conjunto de parâmetros  $\{A, B, q\}$  que representam a interação soluto-solvente no conjunto  $\{0, 0, 0\}$ , que corresponde a um 'soluto' que não interage com o solvente. Segundo a equação 10, os valores intermediários para o potencial de interação soluto-solvente ao longo da perturbação são obtidos na forma  $P(\lambda_i) = \lambda_i O + (1-\lambda_i)P$ , onde  $P$  é um parâmetro do potencial de interação ( $A$ ,  $B$  ou  $q$ ) utilizado na equação 5. A perturbação foi efetuada em 10 etapas utilizando a técnica de 'dupla amostragem', a qual reduz consideravelmente o tempo de computação necessário. Resultados obtidos no presente cálculo, em função do parâmetro de acomodamento  $\lambda_i$ , são apresentados na tabela 1 e comparados com outros valores da literatura. Os dados obtidos neste trabalho estão em excelente acordo com resultados teóricos de Jorgensen e Buckner<sup>14</sup>. Ambos resultados teóricos estão em ótima concordância com o valor experimental obtido para energia livre de solvatação da molécula de  $\text{CH}_4$ . A energia livre de solvatação do metano é positiva, enquanto que a entalpia de hidratação  $\Delta H$  é negativa<sup>15</sup>. Desde que a pressão constante,  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , o valor positivo para  $\Delta G$  é explicável somente se a variação de entropia for negativa,  $\Delta S < 0$ , ou seja, se a solvatação do metano ocorrer com um aumento de ordem no sistema. Esta diminuição de entropia é atribuída a um aumento na organização das moléculas de água na vizinhança do soluto<sup>15</sup>. Ressaltamos então que a metodologia utilizada para calcular a interação soluto-solvente é capaz de incluir detalhes da estruturação das moléculas de água, que estão associados a efeitos hidrofóbicos<sup>15</sup>. Este cálculo mostra que a energia livre de solvatação pode ser obtida com grande precisão através da teoria de perturbação termodinâmica. Evidentemente, a confiabilidade dos resultados obtidos com esta metodologia está diretamente associada à qualidade da parametrização utilizada para calcular as energias de interação.

**Tabela 1.** Variação de energia livre para a conversão metano  $\Rightarrow$  soluto nulo em solução aquosa. Cálculo efetuado no ensemble  $NpT$  a  $T = 298\text{K}$  e  $p = 1,0$  atm. Energias em kcal/mol.

perturbação $\lambda_i \rightarrow \lambda(i+1)$	este trabalho $\Delta\Delta G_i$	J-B-B <sup>a</sup> $\Delta\Delta G_i$
0,0 $\rightarrow$ 0,1	-0,29	-0,28
0,1 $\rightarrow$ 0,2	-0,72	-0,70
0,2 $\rightarrow$ 0,3	-0,13	-0,14
0,3 $\rightarrow$ 0,4	-0,23	-0,25
0,4 $\rightarrow$ 0,5	-0,23	-0,24
0,5 $\rightarrow$ 0,6	-0,17	-0,17
0,6 $\rightarrow$ 0,7	-0,20	-0,21
0,7 $\rightarrow$ 0,8	-0,13	-0,13
0,8 $\rightarrow$ 0,9	0,03	0,03
0,9 $\rightarrow$ 1,0	0,02	0,01
Total ( $\Delta G_{RC}$ )	-2,06	-2,08

Valor experimental para  $\Delta G = -2,005^b$

a - J-B-B, resultado teórico, ref. 14

b - ref. 15

## A ENERGIA LIVRE (GIBBS) DE HIDRATAÇÃO DO ÍON CLORETO

Neste exemplo ilustraremos como a teoria de perturbação termodinâmica pode ser utilizada para calcular a diferença entre as energias livre de solvatação de dois solutos em um dado solvente. Esta técnica consiste na 'mutação' de um soluto (1) em outro soluto (2) através da constante de acoplamento  $\lambda$ . No presente caso o sistema inicial  $A$  não perturbado é composto de {256 moléculas de água + íon cloreto (soluto 1)} e o sistema

final  $B$  perturbado contém {256 moléculas de água + metano (soluto 2)}. O cálculo foi efetuado no ensemble  $NpT$  a  $T = 298\text{K}$  e  $p = 1,0$  atm. O modelo TIP4P<sup>13</sup> foi utilizado para a água e os parâmetros para o íon cloreto e metano foram obtidos na literatura<sup>14</sup>. A transformação  $A \Rightarrow B$  foi efetuada em duas etapas:

etapa 1 - 'mutação' do íon cloreto em uma partícula neutra (metano). Este cálculo é efetuado perturbando-se os parâmetros de potencial do íon, ou seja, através do parâmetro de  $\lambda_i$  efetua-se a transformação  $\{A, B, q\}_{\text{cloreto}} \Rightarrow \{A, B, q\}_{\text{metano}}$ . Este procedimento fornece a diferença entre as energias livre de solvatação do íon cloreto e metano. Para obter o valor absoluto da energia livre de solvatação do íon cloreto, é necessário acrescentar outra etapa:

etapa 2 - aniquilação da partícula neutra (metano). Este cálculo é efetuado segundo o procedimento descrito anteriormente.

Desde que a energia livre é uma função de estado, podemos escrever a relação,

$$\Delta G(\text{cloreto}) = -[\Delta G(\text{cloreto} \Rightarrow \text{metano}) + \Delta G(\text{metano} \Rightarrow \text{nulo})] \quad (14)$$

onde a soma dos termos entre [ ] fornece a energia livre de Gibbs necessária para 'extrair' o íon cloreto do meio aquoso. Logo, a energia livre de Gibbs para a solvatação corresponde a este valor com o sinal invertido. Os valores obtidos, em função do parâmetro de acomodamento  $\lambda_i$  são apresentados na tabela 2. Observa-se que os resultados obtidos neste trabalho concordam muito bem com os dados publicados anteriormente por Jorgensen e Buckner<sup>14</sup>. Para a comparação final com os resultados experimentais, é necessário introduzir a correção de longo alcance devido a interação do íon com moléculas situadas além do limite  $RC$  considerado para o potencial de interação íon-molécula. Note-se que a correção de longo alcance calculada com o modelo de Born é obtida utilizando-se  $RC$  para o 'raio do íon' definido na equação 1. Logo, a energia de Born,  $\Delta G_{\text{Born}}$ , é calculada sem a introdução de ambigüidades na definição do raio iônico. Com a introdução da correção de longo alcance, a concordância entre os resultados teóricos e o valor experimental para energia livre de solvatação do íon cloreto é excelente.

**Tabela 2.** Variação da energia livre de solvatação para a perturbação íon cloreto  $\Rightarrow$  metano em meio aquoso. Cálculo efetuado no ensemble  $NpT$  a  $T = 298\text{K}$  e  $p = 1,0$  atm. Energias em kcal/mol.

perturbação $\lambda_i \rightarrow \lambda(i+1)$	este trabalho $\Delta\Delta G_i$	J-B-B <sup>a</sup> $\Delta\Delta G_i$
0,0 $\rightarrow$ 0,1	13,83	13,43
0,1 $\rightarrow$ 0,2	12,28	11,83
0,2 $\rightarrow$ 0,3	10,21	10,68
0,3 $\rightarrow$ 0,4	8,58	8,64
0,4 $\rightarrow$ 0,5	7,20	7,16
0,5 $\rightarrow$ 0,6	5,36	6,03
0,6 $\rightarrow$ 0,7	3,38	3,57
0,7 $\rightarrow$ 0,8	1,85	2,01
0,8 $\rightarrow$ 0,9	0,28	0,38
0,9 $\rightarrow$ 1,0	-0,79	-0,80
Total ( $\Delta G_{RC}$ )	62,18	62,93

### Energia livre de hidratação do íon cloreto

Correção de Born,  $\Delta G_{\text{Born}} = -19,7$  kcal/mol

Este trabalho,  $[(-\Delta G_{RC}) + \Delta G_{\text{Born}} + \Delta G_{\text{metano}}] = \Delta G = -79,9$  kcal/mol

J-B-B,  $\Delta G = -80,0$  kcal/mol

Valor experimental para  $\Delta G = -77,0$  kcal/mol<sup>b</sup>

a - ref. 14

b - ref. 2

## DEPENDÊNCIA DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO COM A CARGA DO ÍON

O modelo de Born, equação 1, estabelece que existe uma dependência quadrática entre a energia livre de solvatação e a carga do íon. Decorre então, que a energia livre de solvatação está relacionado com o fato do modelo de Born tratar o solvente como um contínuo dielétrico e não considerar possíveis contribuições específicas da estrutura das moléculas de solvente para a energia de interação com o íon solvatado. Esta simplificação pode levar a resultados em contradição com os dados experimentais. Vamos investigar este problema utilizando o procedimento apresentado acima para calcular a energia livre de solvatação de um íon hipotético em função da sua carga  $q$ . Para explorar diferentes aspectos da dependência da energia livre de solvatação com a estrutura da molécula de solvente, os cálculos foram efetuados em dois solventes distintos: metanol e acetonitrila.

Considere um sistema contendo 256 moléculas de solvente (metanol ou acetonitrila) a uma temperatura  $T = 298\text{K}$  e  $p = 1,0$  atm. Os modelos moleculares e parâmetros de potencial propostos por Jorgensen e colaboradores<sup>16</sup> para o metanol e a acetonitrila foram utilizados. Segundo as equações 9 a 11, a teoria de perturbação termodinâmica foi utilizada considerando-se o seguinte esquema:

-os parâmetros  $A$  e  $B$  que definem a interação de Lennard-Jones do íon com moléculas de solvente foram mantidos constantes.

-o parâmetro de acoplamento  $\lambda_i$  foi utilizado para variar a carga  $q$  do íon nos limites  $q_{inicial} = +2$  para  $q_{final} = -2$ .

Com este procedimento obtivemos dados para a variação da energia livre de solvatação (Gibbs) em função da carga do íon, que estão apresentados na figura 1. É notável constatar que a dependência encontrada para a energia livre de solvatação com relação a carga do íon é próxima do comportamento previsto pelo modelo de Born. Entretanto, pode-se observar algumas diferenças importantes: valores mais negativos foram obtidos para o sistema metanol-íon negativo e metanol-íon positivo. Este resultado está em contradição com o modelo de Born, visto que a constante dielétrica da acetonitrila é maior que a do metanol<sup>2</sup>. É importante que estes desvios do comportamento previsto com o modelo de Born, ou seja, supondo-se o solvente como um contínuo dielétrico, sejam explicados a partir de considerações sobre a estrutura molecular do solvente. Duas observações importantes podem ser feitas com respeito aos dados apresentados na figura 1:

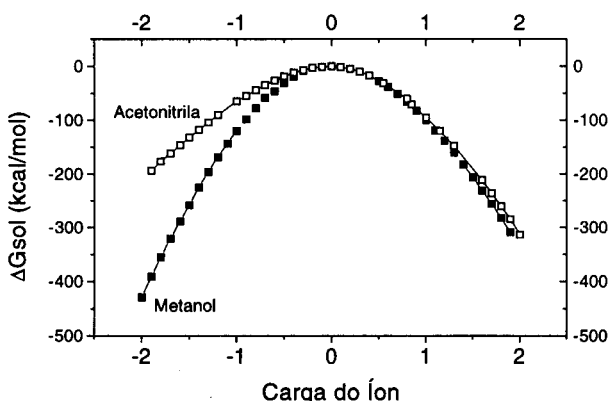


Figura 1. Variação da energia livre de solvatação em função da carga  $q$  do íon, calculada para os solventes metanol e acetonitrila.

1) Para íons negativos a energia de solvatação em metanol é mais negativa que em acetonitrila. Este resultado está em

desacordo com o modelo de Born, que prevê resultados mais negativos para o solvente com maior constante dielétrica. Desde que a constante dielétrica da acetonitrila (37,5) é maior que a do metanol (32,7) os resultados para cargas negativas obtidos neste cálculo diferem do calculado com o modelo de Born. Entretanto, esta inversão prevista pelo presente cálculo concordam com resultados experimentais<sup>2</sup>: a energia livre de transferência do íon cloreto de água para metanol é 3,6 kcal/mol, enquanto para a acetonitrila requer 10,09 kcal/mol. Logo, a estabilidade do íon negativo é maior em metanol que em acetonitrila. Estes dados são generalizados na afirmação corrente que solventes próticos estabilizam íons negativos<sup>2</sup>. É interessante notar que a energia de transferência do íon cloreto de água para metanol é pequena, embora a constante dielétrica deste solvente seja bem menor. Explicações para estes dados podem ser encontradas ao nível molecular. Apresentamos na figura 2 uma configuração escolhida aleatoriamente para um íon negativo solvatado em uma mistura binária equimolar de água-metanol. Podemos observar a semelhança na orientação das moléculas de água e metanol na vizinhança do soluto: para ambas moléculas a configuração predominante corresponde ao hidrogênio do grupo OH direcionado para uma interação preferencial com o íon. A figura 2 mostra que o ânion está solvatado por moléculas de água e metanol, ou seja, a propriedade dielétrica não desempenha um papel fundamental na composição da camada de solvatação neste sistema. Na figura 3 apresentamos distribuições radiais de pares calculadas para um ânion em solução aquosa e em metanol. Para ambos os solventes, observa-se uma forte correlação entre átomos de hidrogênio da hidroxila com o íon negativo. As curvas de distribuição de pares mostram também uma nítida estruturação das moléculas de solvente próximas ao soluto. Logo, a interação forte entre o hidrogênio da hidroxila e o íon negativo explica o comportamento análogo destes dois líquidos quanto à solvatação de íons negativos<sup>2</sup>. Para a acetonitrila, os hidrogênios do grupo metila não possuem esta mesma capacidade. É importante enfatizar que a integral da distribuição radial de pares pode fornecer o número de coordenação<sup>7</sup>. Integrando as curvas para a correlação oxigênio-íon negativo até a posição do primeiro ponto de mínimo, obtivemos números de coordenação  $n_c \approx 4,1$  para a água e  $n_c \approx 4,0$  para o metanol. Estes valores correspondem ao número médio de moléculas de solvente na primeira camada de solvatação do íon.

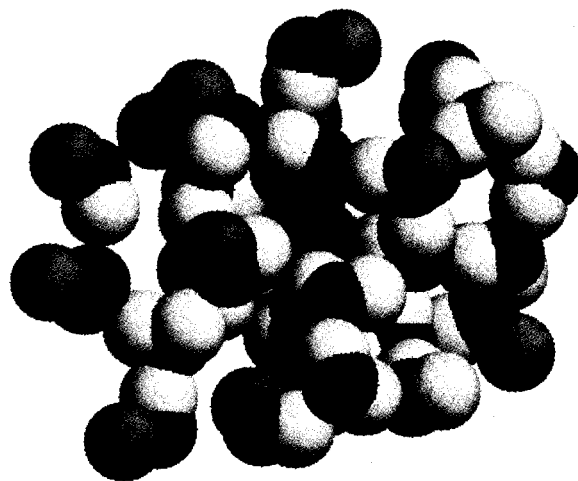


Figura 2. Íon negativo solvatado por moléculas de metanol e água.

2) Para íons positivos a estabilidade do ânion em metanol é também maior que em acetonitrila, e esta observação concorda

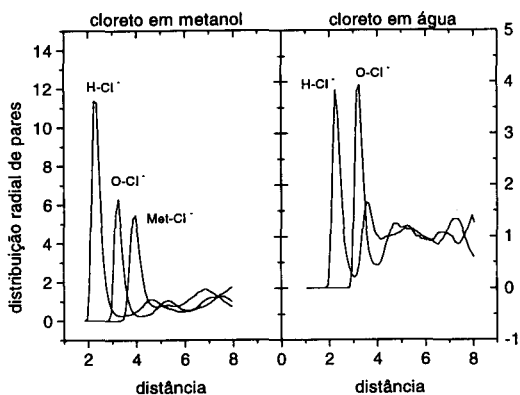


Figura 3. Distribuição radial de pares para o íon cloreto em metanol e em água. (distância em Angstrom)

com dados experimentais para a energia livre de transferência de íons do meio aquoso para metanol e acetonitrila: a transferência de  $\text{Na}^+$  para metanol requer 1,96 kcal/mol, e para acetonitrila 5,98 kcal/mol<sup>2</sup>. Entretanto esta observação deve ser tomada com cautela, visto que para íons mais pesados ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ) os dados experimentais mostram que a solvatação em acetonitrila é favorecida. Este dado experimental indicam que para íons maiores, a estruturação de moléculas de solvente em regiões próximas ao soluto é menos intensa, o que levaria a um predomínio de contribuições de longo alcance, ou seja, da contribuição de Born. Neste caso, a acetonitrila deve favorecer a solvatação destes cátions pois sua constante dielétrica é maior que a do metanol. Finalmente, para obter os dados da figura 1, os parâmetros de Lennard-Jones utilizados para calcular a interação do íon com o solvente são condizentes com um íon semelhante a  $\text{Na}^+$ , sendo portanto justificável a solvatação mais estável do íon pelo metanol. A interação do cátion ocorre preferencialmente com o sítio oxigênio ( $q_{\text{O}} = -0,70e$ ) no metanol e com o sítio nitrogênio ( $q_{\text{N}} = -0,430e$ ) na acetonitrila<sup>16</sup>. Desde que, comparativamente ao nitrogênio, a carga sobre o oxigênio é mais negativa, a interação deste sítio com cátions é mais intensa. Esta interação é intensificada à medida que o raio iônico do cátion diminui, pois neste caso a distância de aproximação média íon-molécula de solvente é menor.

Os dados discutidos neste exemplo comprovam uma vez mais a importância das interações específicas entre soluto e solvente para determinar a magnitude da energia de solvatação. Mostram também como estas interações, em misturas binárias, contribuem para determinar a composição da camada de solvatação na proximidade do soluto.

### DEPENDÊNCIA DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO COM O RAIÃO IÔNICO

Segundo o modelo de Born, equação 1, a energia livre de solvatação deve variar linearmente com o inverso do raio será a mesma para íons com raios iguais e cargas de sinais opostos. Este resultado iônico. Para investigar esta dependência efetuamos cálculos no ensemble isotérmico e isobárico ( $N = 256$  moléculas a  $T = 298\text{K}$  e  $p = 1,0$  atm) para um íon hipotético ( $q = +1$ ) imerso em acetonitrila. A teoria de perturbação foi utilizada para variar o parâmetro de Lennard-Jones  $\sigma$  nos limites  $\sigma = 2,0 \Rightarrow \sigma = 6,0$ . Podemos assumir que existe uma relação linear direta entre o raio do íon e o valor de  $\sigma$ . Apresentamos na figura 4 os resultados obtidos. Estes dados mostram que existe uma variação aproximadamente linear entre  $[1/\sigma]$  (ou o inverso do raio do íon) e a energia livre de solvatação. Portanto, os resultados calculados com o modelo molecular utilizando a teoria de

perturbação termodinâmica concordam muito bem com a previsão qualitativa do modelo de Born<sup>3</sup>.

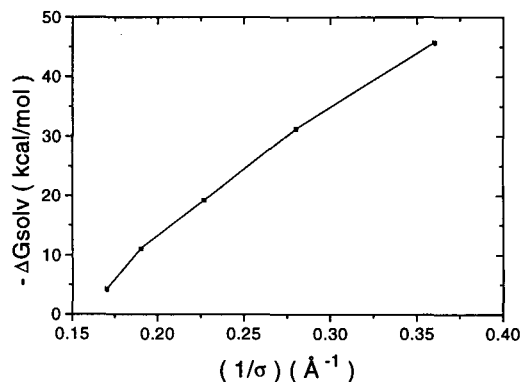


Figura 4. Variação da energia livre de solvatação com o inverso do parâmetro de Lennard-Jones  $\sigma$ . ( $\sigma =$  raio de íons).

Nota: a origem de coordenadas foi escolhida arbitrariamente e o valor da energia de solvatação para um raio infinito não pode ser obtido por uma extrapolação simples dos dados apresentados acima.

### DEPENDÊNCIA DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO COM A TEMPERATURA

Resultados experimentais indicam que a constante dielétrica e da água aumenta com a diminuição da temperatura:  $\epsilon = 55,41$  a 373K,  $\epsilon = 78,9$  a 298K e  $\epsilon = 87,8$  a 273K. Logo, segundo o modelo de Born, equação 1, espera-se que a energia livre de hidratação de um íon seja mais negativa à medida que a temperatura do meio aquoso diminua. Neste cálculos investigamos a adequação da teoria de perturbação termodinâmica para reproduzir o efeito da temperatura na energia de solvatação. Para este fim, calculamos a variação da energia livre de solvatação, em função da carga de um íon, para duas temperatura diferentes. Como solvente utilizamos 256 moléculas de água representadas pelo modelo TIP4P<sup>13</sup>. Os cálculos foram efetuados no ensemble  $NpT$  a  $T = 298\text{K}$  e  $T = 273\text{K}$ . Com auxílio do parâmetro de acoplamento  $\lambda$  a carga do íon foi perturbada dentro dos limites  $q_{\text{inicial}} = +1$  e  $q_{\text{final}} = 0$ , segundo o procedimento apresentado na exemplo anterior. Apresentamos na tabela 3 os resultados obtidos em função do parâmetro  $\lambda$  para as duas temperaturas. Os dados mostram que a variação de energia livre é maior para a temperatura mais baixa, o que está em acordo com o esperado a partir de dados experimentais<sup>2</sup> e é também previsto pelo modelo de Born. Este resultado é explicado considerando-se a amostragem das moléculas em torno da região próxima ao soluto. As configurações geradas pelo algoritmo de Metropolis, segundo a função de distribuição  $[\exp(-\beta\Delta E)]$ , dependem da temperatura do sistema: a uma temperatura mais baixa, as configurações com maior energia (mais repulsivas) contribuem menos para a energia média, o que resulta na maior estabilidade do sistema soluto-solvente. Sabe-se da termodinâmica clássica que a variação da energia livre de Gibbs com a temperatura, a pressão constante, fornece a variação de entropia. Salientamos portanto, que esta sensibilidade da metodologia que estamos discutindo a efeitos de temperatura, pode ser utilizada para calcular a variação de entropia em processos químicos.

### CONCLUSÕES

Discutimos neste trabalho um modelo para calcular a energia livre de solvatação de íons e moléculas neutras. Neste modelo, as moléculas de solvente próximas ao soluto são representadas explicitamente e a energia livre de solvatação é calculada com a teoria de perturbação termodinâmica implementada

**Tabela 3.** Efeito da temperatura sobre a energia livre de solvatação: variação de energia livre para a perturbação  $q = +1 \Rightarrow q = 0$  em meio aquoso, cálculo efetuado no ensemble  $NpT$  a  $T = 298\text{K}$ ,  $T = 273\text{K}$  e  $p = 1,0$  atm. Resultados em kcal/mol.

perturbação $\lambda_i \rightarrow \lambda(i+1)$	$T=298\text{K}$	$T=273\text{K}$
	$\Delta\Delta G_i$	$\Delta\Delta G_i$
0,0 $\rightarrow$ 0,1	17,41 $\pm$ 0,70	17,83 $\pm$ 0,12
0,1 $\rightarrow$ 0,2	15,47 $\pm$ 0,70	16,92 $\pm$ 0,10
0,2 $\rightarrow$ 0,3	14,07 $\pm$ 0,40	14,54 $\pm$ 0,50
0,3 $\rightarrow$ 0,4	12,93 $\pm$ 0,42	12,98 $\pm$ 0,30
0,4 $\rightarrow$ 0,5	10,73 $\pm$ 0,30	10,70 $\pm$ 0,70
0,5 $\rightarrow$ 0,6	8,89 $\pm$ 0,40	8,71 $\pm$ 0,50
0,6 $\rightarrow$ 0,7	6,87 $\pm$ 0,10	6,84 $\pm$ 0,40
0,7 $\rightarrow$ 0,8	5,55 $\pm$ 0,40	5,22 $\pm$ 0,30
0,8 $\rightarrow$ 0,9	3,31 $\pm$ 0,30	3,39 $\pm$ 0,30
0,9 $\rightarrow$ 1,0	1,81 $\pm$ 0,40	2,06 $\pm$ 0,40
Total ( $\Delta G_{RC}$ )	97,04	99,19

com o método de Monte Carlo. Para um soluto iônico, a interação com moléculas mais distantes é considerada através de uma energia livre efetiva obtida com o modelo de Born. Para moléculas neutras, a correção de longo alcance foi descartada. O resultado obtido para a energia livre de hidratação da molécula de metano está em ótimo acordo com dados teóricos e experimentais da literatura. A energia livre de solvatação do íon cloreto em água foi calculada e o resultado obtido está em ótima concordância com dados teóricos e experimentais da literatura. Uma investigação da dependência da energia livre de solvatação em função da carga do íon foi realizado para os solventes metanol e acetonitrila. Os dados obtidos mostram uma grande sensibilidade da energia livre de solvatação com relação a variações na carga do íon. O gráfico da energia livre em função da carga mostra um comportamento aproximadamente quadrático desta com a carga do íon, o que é esperado a partir do modelo de Born. Para íons negativos observa-se que a energia livre de solvatação é mais negativa no solvente metanol, o que está em acordo com dados experimentais sobre a estabilidade de íons negativos em solventes próticos. Para íons positivos, a estabilidade em metanol é também maior, o que está também de acordo com dados experimentais. A estabilização de íons positivos em metanol pode ser correlacionada com as carga utilizadas na equação 5: a carga sobre o átomo de oxigênio ( $q = -0.70e$ ) é maior que a carga sobre o átomo de nitrogênio ( $q = -0.430e$ ) da acetonitrila. Obtivemos resultados para a variação da energia livre de solvatação de um íon em função do raio iônico. O gráfico obtido para a energia livre em função do inverso do raio iônico apresenta o comportamento linear previsto pelo modelo de Born. Investigamos a capacidade da teoria de perturbação termodinâmica em reproduzir o efeito da temperatura na variação de energia livre de hidratação. Obtivemos resultados concordantes com os dados experimentais, ou seja, que a energia livre de hidratação desloca-se para valores mais negativos à medida que a temperatura do solvente diminui. Os cálculos e exemplos discutidos neste trabalho ilustram a qualidade dos resultados obtidos com a teoria de perturbação termodinâmica. O procedimento apresentado pode ser facilmente utilizado para calcular a energia livre de solvatação para íons e moléculas neutras poliatómicas, pois o modelo não impõe restrições quanto a geometria e números de átomos do soluto. Esta versatilidade confere ao modelo utilizado uma grande potencialidade para investigar processos químicos<sup>17,18</sup>, onde destacamos a aplicações em cálculos da variação da energia livre ao longo de uma coordenada de reação<sup>19,20</sup>.

Na equação 5 assumimos que a interação soluto-solvente é redutível a uma superfície de potencial clássica. Alternativas

para considerar o cálculo da interação soluto-solvente utilizando métodos de Química Quântica tem sido discutidas na literatura<sup>21-24</sup>. A substituição da energia calculada pela equação 5 por um cálculo direto utilizando métodos de Química Quântica é tecnicamente possível, embora o custo computacional envolvido seja elevado. Esta implementação dará ao presente formalismo uma grande potencialidade para tratar processos químicos em solução. Estudos nesta direção estão em andamento em nosso laboratório e serão apresentados no futuro.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o auxílio financeiro da FAPESP, *Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo*. LBS e LFB agradecem ao CNPq, *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*, pela concessão de bolsas de estudo. Parte dos cálculos apresentados neste trabalho foram executados com recursos computacionais do CENAPAD-UNICAMP.

#### REFERÊNCIAS

- Richards, W. G.; 'Computer Aided-Molecular Design', IBC Tech. Ser. Ltd., London, 1989.
- Marcus, Y.; 'Ion Solvation', John Wiley & Sons Ltda., Chichester, 1985.
- Bockris, J. O'M.; Reddy, A. K.; 'Modern Electrochemistry' vol. 1, Plenum/Rosetta Edition, New York, 1977.
- Born, M.; *Z. Physik* **1920**, *1*, 45.
- Bernal, J. D.; Fowler, R. W.; *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 515.
- Hill, T.; 'An Introduction to Statistical Thermodynamics', Dover Pub., Inc. New York, 1986.
- Allen, M. P.; Tildesley D. J.; 'Computer Simulation of Liquids', Clarendon Press, Oxford, 1987.
- Van Gusteren, W. F.; Berendsen, H. J. C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 992.
- Gomide Freitas, L. C.; Botelho, L. F.; *Quím. Nova* **1994**, *17*, 489. (número especial dedicado a L. E. Boltzmann).
- Zwanzig, R. W.; *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1420.
- Programa Diadorim, escrito em linguagem Fortran por Luiz Carlos Gomide Freitas, 1992.
- Programa RasMol, versão 2.4, escrito por Roger Sayle, Biomolecular Structures Group, Glaxo Research & Development, UK, 1994.
- Jorgensen, W. L.; Chandrasekhar, J.; Madura, J. D.; Impey, R.; Klein, M. L.; *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926.
- Jorgensen, W. L.; Blake, J. F.; Buckner, J. K.; *Chem. Phys.* **1989**, *129*, 193.
- Ben-Naim, A.; 'Solvation Thermodynamics', Plenum Press, New York, 1987.
- Jorgensen, W. L.; Briggs, J. M.; Contreras, M. L.; *J. Chem. Phys.* **1990**, *94*, 1683.
- Jorgensen, W. L.; *CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY* **1991**, *4*, 91.
- Van Gusteren, W. F.; Weiner, P. K.; 'Computer Simulation of Biomolecular Systems', Escom, Leiden, 1989.
- Pearlman, D.; *J. Chem. Phys.* **1994**, *98*, 1487
- Hartough, D. S.; Merz Jr., K. M.; *J. Chem. Phys.* **1995**, *99*, 384.
- Gomide Freitas, L. C.; Longo, R. L.; Simas, A. M.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 189.
- Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127.
- Cramer, C. J.; Thuhlar, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8305.
- Gao, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7796.