

# SEMAQ2018 - UFSC

## Modelagem Molecular

### Bernardo de Souza

**bernardo.souza@ufsc.br**



## Introdução

O objetivo desse curso é introduzir, ainda que de forma bem simplificada, algumas ideias e práticas da Química Computacional. Queremos tentar resolver problemas típicos da Química e fazer previsões sobre resultados experimentais usando os conceitos da Física Quântica desenvolvidos no último século. Isto atualmente ainda não funciona de forma geral, para todos os casos, mas funciona muito bem dentro de certos limites conhecidos, como você vai ver.

De todos os métodos que podemos usar para realizar essa “modelagem molecular”, vamos estudar aqui somente dois casos simples: a mecânica molecular e o DFT. A mecânica molecular é baseada na física clássica do oscilador harmônico e funciona bem como método rápido e eficiente. Já o DFT é de fato uma forma de resolver a física real dos sistemas moleculares, ainda que com algumas aproximações bastante grandes, já que não conhecemos a forma exata do funcional de correlação e troca.

Vamos aprender sobre os dois métodos já praticando, para que você possa já ir aprendendo com os próprios resultados obtidos. Siga as orientações abaixo e boa diversão!

# 1ª Parte - Mecânica Molecular

O primeiro método para realizar “Química Computacional” que vamos aprender é o mais, simples, mas não menos importante conhecido como **Mecânica Molecular (MM)**. Ele se baseia em modelos da **física clássica para ligações e ângulos**, e por isso o nome.

A ideia é que, numa aproximação bem simples, podemos tratar as ligações químicas como um **sistema massa-mola** (Figura 1 abaixo), onde a força entre dois átomos se dá pelo quadrado da distância entre o comprimento de ligação atual  $r$  e o comprimento “ideal”  $r_0$ , multiplicado por alguma constante de mola  $k_b$ . Assume-se também o mesmo para ângulos de ligação e algo similar para ângulos diedros. As repulsões entre as cargas parciais dos átomos também podem ser incluídas de forma clássica e um termo de Lennard-Jones normalmente é incluído para modelar ligações intermoleculares.

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{i < j} \sum 4\varepsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{i < j} \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}} \\
 & + \sum_{\text{bonds}} \frac{1}{2} k_b (r - r_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} k_a (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{torsions}} k_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]
 \end{aligned}$$

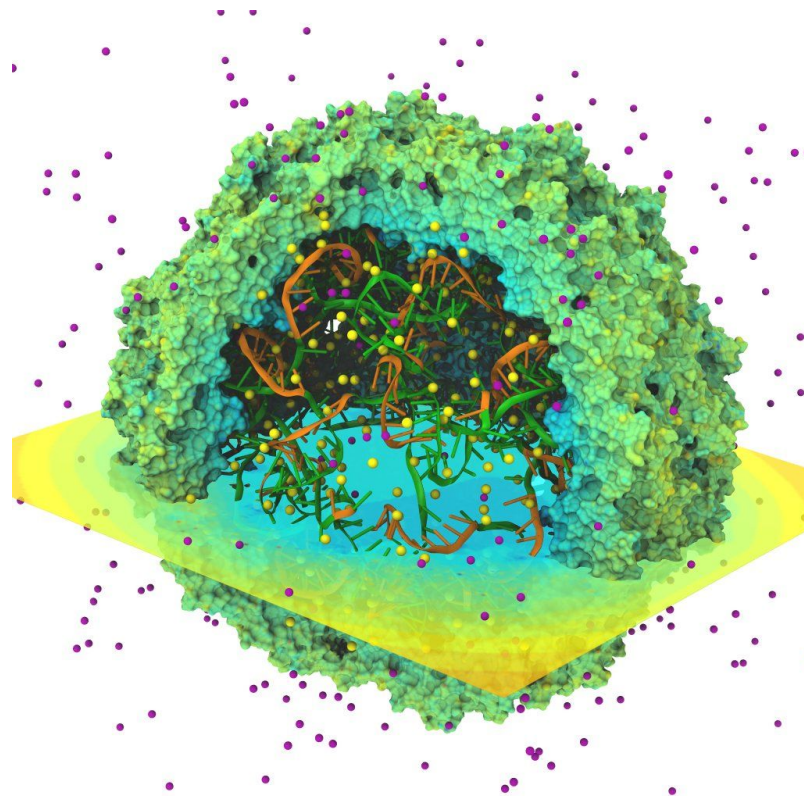
**Figura 1.** Esquema de forças usado na mecânica molecular.

As constantes de mola necessárias são obtidas de forma que os resultados do **cálculo coincidam com algum resultado experimental**, normalmente **calores de formação** de alguns compostos. Assim, se

assumirmos que as mesmas constantes continuam sendo válidas para qualquer composto, podemos prever as energias de qualquer molécula desenhada. Cada conjunto de constantes determinadas e seus modelos para interações é o que é conhecido como **campo de força**, our *force field*, em Inglês.

Tendo uma equação que nos dá a energia em função das coordenadas da molécula, podemos calcular **seu gradiente**, e sua **Hessiana** (análogos à primeira e à segunda derivada) e, assim, realizamos uma “otimização de geometria”, buscando qual a geometria que tem o **mínimo possível de energia**. Esse processo é muito importante, pois leva à possibilidade de calcular as geometrias de moléculas nunca antes sintetizadas. De fato, geometrias de proteínas, membranas celulares, polímeros, DNAs e outros sistemas de muitos átomos atualmente só podem ser tratados por esses métodos simplificados, já que resolver as equações da Quântica seria um problema excessivamente complicado.

Esse método bastante simples pode ser melhorado com diversos tipos de refinamento, mas ainda é uma aproximação bastante grande à Equação de Schödinger. Na segunda parte, veremos como é possível tratar os problemas da Química de forma mais exata, porém a um custo computacional maior.



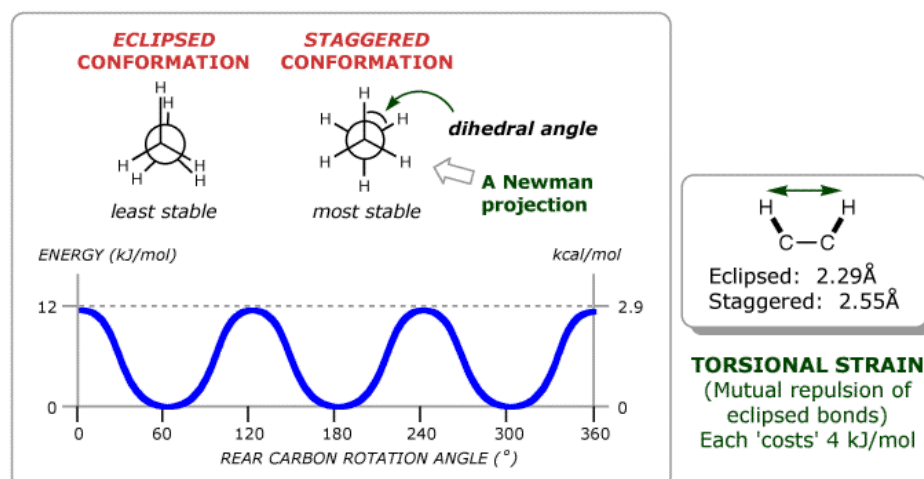
**Figura 2.** Um vírus inteiro modelado por Mecânica Molecular.

# Atividades Práticas

\*Para as atividades a seguir, em todos os casos, use o campo de força MMFF94.

## Prática 1 - Calculando uma barreira de rotação.

O primeiro desafio será calcular a barreira de rotação para a isomerização do etano, entre as formas estrelada e eclipsada. O valor experimental é de 12 kJ/mol.



### Otimização e rotação de ligação simples

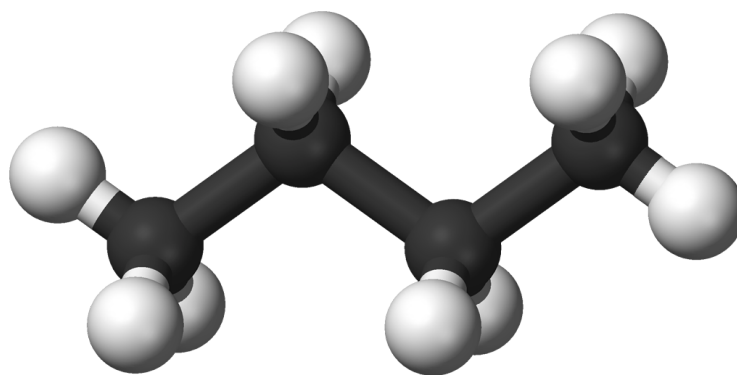
1. Desenhe etano na sua forma mais estável e obtenha sua energia em Extensões - Mecânica Molecular - Calcular Energia.
2. Vá em Exibir - Propriedades - Propriedades das Torções e gire um dos ângulos diedros por 20°. Recalcule a energia em Extensões - Mecânica Molecular - Calcular Energia.
3. Faça isso para vários pontos, e construa um gráfico como o indicado na figura acima.
4. Qual o valor da barreira encontrado?

### **Inferência sobre propriedades**

5. A partir desta informação, quanto seria o “custo” de cada repulsão causada pelas ligações C-H?
6. Quantos isômeros de etano você esperaria encontrar experimentalmente?

## Prática 2 - Isômeros e Equilíbrio.

Agora vamos fazer um experimento similar, mas com o butano. Cuidado, porque existem diferenças significativas.



### Otimização e cálculo de barreira

1. Desenhe butano na sua forma mais estável (acima) e obtenha sua energia.
2. Faça um gráfico similar ao anterior, girando o ângulo diedro C-C-C e calculando a energia a cada 10°.

### Prevedo isômeros

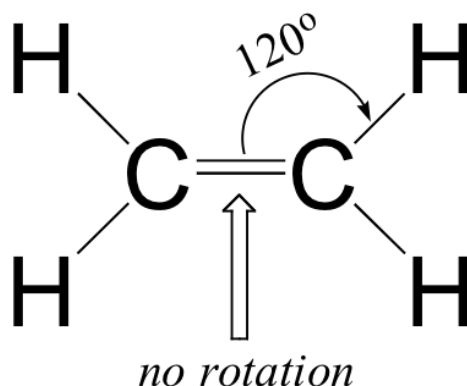
3. A partir deste gráfico, quantos isômeros estáveis do butano devem existir experimentalmente?
4. Qual a barreira de rotação completa? O valor experimental é de 25 kJ/mol.

### Estimando constante de equilíbrio

5. Considerando que a constante de equilíbrio pode ser calculada a partir da equação  $K_{eq} = \exp(-\Delta G_r/RT)$ , e aproximando nossa diferença de energia como  $\Delta G$ , qual deve ser a constante para o processo  $\text{But}_{\text{gauche}} \rightleftharpoons \text{But}_{\text{anti}}$  a 298K?
6. A partir da constante, quanto de cada isômero deve existir nesta temperatura?

## Prática 3 - Energia de uma ligação dupla.

Embora a rotação no caso do etano seja “livre”, no caso das ligações duplas ela é bem mais restrita. Vamos testar o caso do eteno.



### Otimização e cálculo de barreiras

1. Otimize a estrutura para o eteno e obtenha sua energia.
2. Agora gire o ângulo H-C-C-H e calcule a barreira de energia.
3. Sabendo que a energia térmica média à temperatura ambiente é em torno de 84 kJ/mol, essa rotação deve ocorrer nestas condições?

### Comparação com resultado experimental

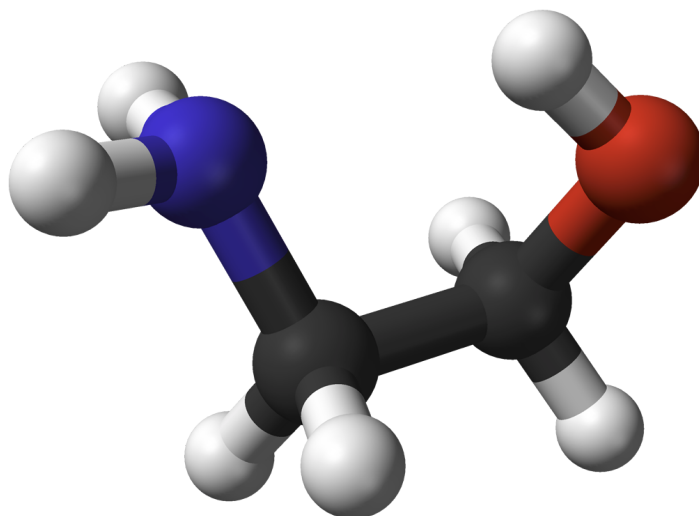
4. O valor experimental desta barreira é de aproximadamente 272 kJ/mol. Como ficou seu valor calculado? Você poderia explicar o por que de tanta diferença?

### Estimativa de proporção de isômeros

5. Por fim, calcule a diferença de energia entre os isômeros cis e trans do 2-buteno. O valor experimental é 1 kcal/mol. Deve haver mistura entre os isômeros à temperatura ambiente? Por quê?

## Prática 4 - Ligações de Hidrogênio.

A seguir, vamos fazer algumas práticas relacionadas à ligações de hidrogênio.



### Otimização de geometria e cálculo de barreira

1. Desenhe e otimize a estrutura da etanolamina, como mostrada acima. Obtenha a energia.
2. Gire o ângulo N-C-C-O aos poucos e construa um gráfico como anteriormente. Qual o valor aproximado da energia de ligação de hidrogênio para esta molécula?
3. Em geral, ligações deste tipo têm entre 5-15 kcal/mol, seu resultado faz sentido?

### Testando outras possibilidades

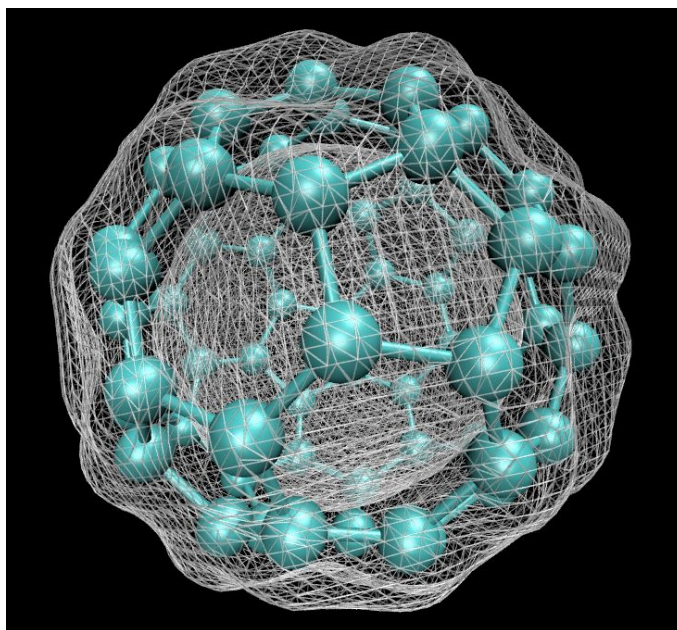
4. Agora inverta a estrutura inicial, colocando o N-H como doador e o O como aceitador da ligação de hidrogênio.
5. Recalcule o valor da energia para a ligação de hidrogênio. O valor foi maior ou menor? Isto é o esperado?



## 2ª Parte - Cálculos usando DFT.

O método conhecido como DFT tem esse nome pois é o acrônimo de *Density Functional Theory*, em Inglês, ou **Teoria do Funcional de Densidade**, em Português. O método atual foi desenvolvido por Walter Kohn, Pierre Hohenberg e Lu Jeu Sham no anos 60 e levou ao prêmio Nobel de Química de 1998. Ele tem como objetivo resolver problemas da Física Quântica usando a física real dos sistemas, como descritos pela Equação de Schrödinger (ES), de uma forma um pouco mais simplificada.

A ideia é, ao invés de se resolver a ES em si, que pode ser bastante complexa para sistemas moleculares, encontrar qual o conjunto de orbitais que leva a uma **densidade eletrônica ótima**, ou seja, aquela que tem a menor energia num determinado conjunto de critérios. Quando fazemos um cálculo usando DFT, o que fazemos na prática é escolher como vamos descrever todo o conjunto de interações, ou o **Hamiltoniano** do nosso sistema, que depende diretamente da densidade eletrônica, e buscamos encontrar qual a densidade eletrônica que tem o mínimo de energia possível sob essas condições.



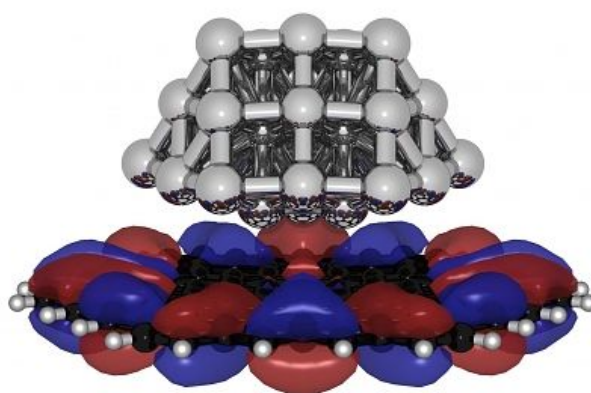
**Figura 3.** Uma imagem da “densidade eletrônica” na molécula de fulereno.

Para encontrar essa densidade eletrônica ótima, assumimos que esta pode ser calculada a partir de **orbitais moleculares**, o análogo para

moléculas de orbitais atômicos. Assim, variamos esses orbitais moleculares e calculamos a energia usando o Hamiltoniano até que consigamos obter o conjunto de orbitais que gera a densidade correspondente à menor energia possível. Assim, obtemos na prática a **função de onda** junto com a densidade e podemos calcular qualquer propriedade da molécula como momento de dipolo, cargas, o espectro infravermelho e etc. De fato, tudo o que podemos medir experimentalmente pode também ser calculado, basta conhecer as equações certas.

O problema com o DFT é que nosso Hamiltoniano depende de um termo chamado **Funcional de Correlação e Troca**, que serve para calcular as interações entre os elétrons e, na prática, a equação exata para este funcional é desconhecida. O que usamos são diversos funcionais propostos por pesquisadores ao longo dos anos, que melhor ou pior se adequam aos resultados experimentais.

Apesar desta dependência da escolha do funcional, o DFT é um método quântico, que leva em consideração os efeitos necessários como o comportamento **onda-partícula do elétrons** e dá como resultado uma função de onda que pode ser usada mais tarde para calcular qualquer outra coisa que seja interessante. No caso, vamos usar o software livre **ORCA** para realizar os cálculos com DFT, usando o funcional conhecido como **BP86** e os orbitais atômicos usados vão ser as funções chamadas de **DEF2-SVP**. Na verdade, esses são os defaults (padrões) do ORCA, então nem precisamos especificar nada.

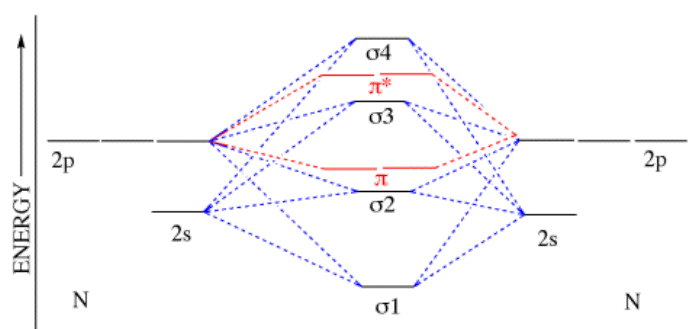


**Figura 3.** Modelo de interação entre nanopartícula e grafeno, estudado por DFT.

# Atividades Práticas

\*Para as atividades a seguir, em todos os casos, vamos usar os padrões do ORCA. Só usaremos as keywords `!OPT FREQ LARGEPRINT`, o que na prática significa usar DFT, com o funcional BP86 e a base DEF2-SVP para resolver a Equação de Schrödinger.

## Prática 5 - Um cálculo simples para o N<sub>2</sub>.



### Otimização de geometria e comprimentos de ligação

1. Otimize a estrutura do N<sub>2</sub>, usando `!OPT`. OBS.: Não se esqueça de usar `LARGEPRINT` para poder plotar os orbitais.
2. Qual o comprimento de ligação calculado? Compare com o valor experimental em:

<http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/nitrogen-compounds>

### Visualização de orbitais

3. Use o ChemCraft para visualizar seus orbitais moleculares (itens 4 e 5 abaixo). Compare com o diagrama que é normalmente ensinado ([en.wikipedia.org/wiki/Molecular\\_orbital\\_diagram](http://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_orbital_diagram)). Faz sentido? Qual é o HOMO e qual é o LUMO?
4. Para visualizar os orbitais moleculares, clique em Tools - Orbitals - Render molecular orbitals. Se aparecer uma tela em branco, só clique OK. Agora, você pode ver uma lista de orbitais moleculares calculados. Selecione aqueles que você quiser clicando na caixa e clique em OK. Para melhorar a qualidade das figuras, você pode movimentar as barras da seção "Cube density and size" logo abaixo.

5. Após os orbitais serem processados, uma nova lista vai aparecer no quadro à esquerda. Ali vão aparecer o número do orbital, a sua ocupação (Occ., o número de elétrons nele) e sua energia em unidades atômicas (chamadas também de Hartree).
6. Compare os orbitais calculados com os esperados da teoria. Existe alguma diferença?

### **Cálculo aproximado de energia de ionização**

7. Assumindo que a energia de ionização ( $E_i$ ) seja igual a  $-E_{\text{HOMO}}$ , como a  $E_i$  teórica se compara com a experimental?

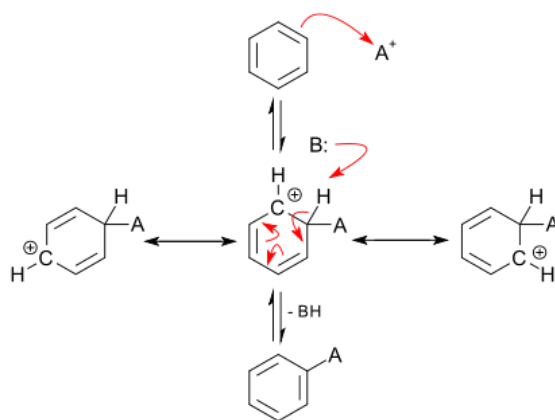
<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C7727379&Mask=20>

Porque existem essa diferença? Deveria ser igual?

8. Agora vamos calcular a energia de ionização correta, que é a diferença  $E_i = E(\text{neutra}) - E(\text{cátion})$ . Calcule as duas energias, faça a diferença. Ficou melhor? Por quê?

## Prática 6 - Prevendo os produtos de substituição eletrofílica aromática.

\*Para acelerar os cálculos aqui, use as keywords !OPT MINI CONV



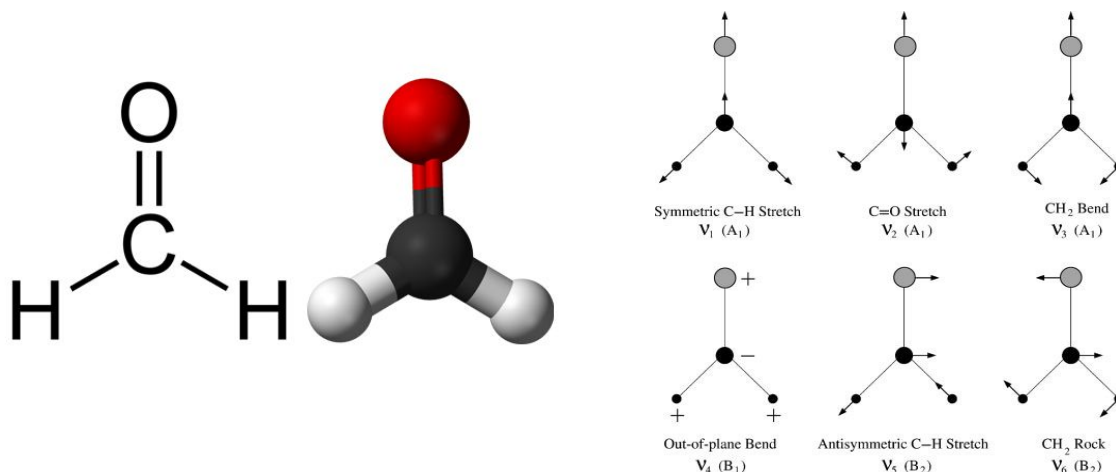
### Otimização e medida das cargas

1. Otimize a estrutura do benzeno e anote as cargas parciais de Mulliken dos carbonos. Isso pode ser obtido ao final do cálculo, na seção "MULLIKEN ATOMIC CHARGES" do output. Anote também a energia total que pode ser obtida em "FINAL SINGLE POINT ENERGY".
2. Agora otimize a estrutura do fenol, anote as carga dos carbonos novamente e a energia.
3. Repita este exercício com o nitrobenzeno.

### Prevendo o produto

4. Com as cargas dos carbonos em mãos, onde é mais provável que ocorra a substituição por um eletrófilo, segundo a previsão teórica? Isso corresponde ao esperado?
5. Vamos fazer mais um teste. Calcule as energias do orto-nitrofenol e do meta-nitrofenol. Agora estime o  $\Delta E_{\text{reação}}$  fazendo  $E_{\text{nitrofenol}} - E_{\text{fenol}}$  para os dois casos. Qual valor deu mais positivo, ou seja, qual deve dar o menor rendimento?

## Prática 7 - Simulando o espectro de infravermelho do formaldeído.



### Otimização e cálculo de frequências

1. Otimize a estrutura do formaldeído e calcule suas frequências vibracionais usando, usando !OPT FREQ. OBS.: Não se esqueça de usar LARGEPRINT para poder plotar os orbitais.
2. Abra o arquivo de output no ChemCraft. Alí vão constar as frequências vibracionais calculadas. Compare com os valores experimentais em:

<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C50000&Mask=800#Electronic-Spec>

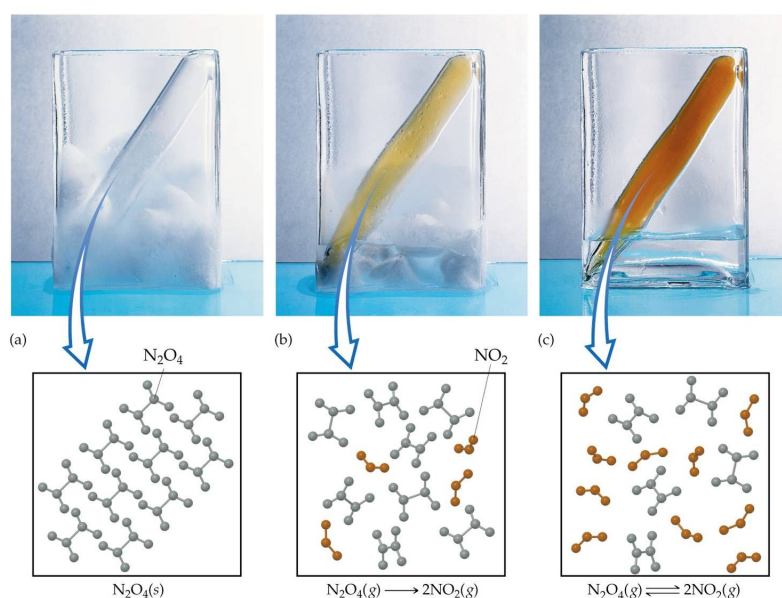
### Visualização de modos vibracionais

3. Clique em cima de cada um dos modos vibracionais e veja o movimento dos átomos. Se preferir, selecione a caixa “Show displacement vectors” para ver os vetores que correspondem ao movimento de cada átomo.
4. Se quiser visualizar o “espectro” de IV simulado, clique na opção “Show spectrum” abaixo e clique em “IR intensities”. Será colocado na tela então um gráfico com a energia de absorção em cm<sup>-1</sup> e a intensidade. Veja que a transição que corresponde à vibração C=O, de fato é a mais intensa, como é observado experimentalmente. O gráfico gerado mostra a intensidade de Absorção no IV, enquanto que no experimento medimos a “Transmitância”, ou seja, o que não foi absorvido, por isso estão diferentes.

## Prática 8 - Cálculo de uma $K_{eq}$ : o caso do $\text{NO}_2$ .

Agora vamos usar a informação da energia livre de Gibbs e usar isso para calcular uma constante de equilíbrio da forma mais correta. O  $\text{NO}_2$  é conhecido por sofrer uma reação de acoplamento em fase gasosa para formar o  $\text{N}_2\text{O}_4$ . Veja como a constante calculada é diferente se usarmos somente a diferença de energia, ou a energia livre de Gibbs.

*\*Preste atenção na multiplicidade e na carga usados no input!*



### Otimização e Estimativa de $K_{eq}$ a partir de $\Delta E_r$

1. Optimize a estrutura do  $\text{NO}_2$  e do  $\text{N}_2\text{O}_4$  usando B3LYP e a base DEF2-SVP.
2. A partir da diferença de energia, calcule a constante de equilíbrio estimada. O valor experimental a 298 K em fase gasosa é de 6.5 para a reação de formação do  $\text{N}_2\text{O}_4$ . Quão próximo ficou seu valor?

### Calculado $K_{eq}$ usando o $\Delta G_r$

3. Agora, usando as mesmas geometrias, calcule as frequências vibracionais. Compare as frequências com os valores experimentais:

<https://webbook.nist.gov/cgi/formula?ID=B4000062&Mask=800> ( $\text{NO}_2$ )

<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C10544726&Mask=800#Electronic-Spec> ( $\text{N}_2\text{O}_4$ , nosso caso é o estado  $a_g$ )

4. Com a energia livre de Gibbs, agora calcule a constante novamente. Ficou melhor?
5. Faça o mesmo calcule com uma base mais simples, como a MINI. Qual a diferença no erro? Veja como a base pode fazer diferença nesse caso.