

AVALIAÇÃO DE MÉTODOS QUÍMICO-QUÂNTICOS PARA A PREDIÇÃO DE PROPRIEDADES ELETRÔNICAS E ESTRUTURAIS

EVALUATION OF CHEMICAL-QUANTITY METHODS FOR THE PREDICTION OF ELECTRONIC AND STRUCTURAL PROPERTIES

José Diogo de Lisboa Dutra¹, Wendel Augusto Lino de Jesus Melo², Ricardo de Oliveira Freire³, Manoel Alves Machado Filho^{4,5}

^{1,2,3} Universidade Federal de Sergipe, ⁴ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, ⁵ Faculdade Maurício de Nassau – Vitória da Conquista

Resumo

O desenvolvimento da química computacional ocorreu, sobretudo, nos últimos 40-50 anos paralelamente ao desenvolvimento dos computadores. Dada a dimensão assumida pela química computacional nos dias atuais, é bastante comum a ocorrência de trabalhos em que a teoria complementa o experimento. Dessa forma, a teoria acaba fornecendo informações valiosas para o entendimento de fenômenos complicados de serem explicados apenas com base na observação. Em decorrência da vastidão de níveis de teoria existentes, esse artigo de revisão tem por objetivo apresentar, descrever e discutir a aplicação de diferentes tipos de métodos computacionais para estudar os mais variados problemas voltados à química. No artigo é feita uma descrição bastante breve sobre os diferentes níveis de teoria, apresentando quando necessário, as equações básicas que são pertinentes para o seu entendimento. Através de um levantamento bibliográfico atualizado, é possível obter informações importantes sobre quais métodos utilizar em determinadas situações. Dentre os dados que serão discutidos, ênfase é dada em entalpia de formação e de isomerização de sistema ligados covalentemente ou por interações não covalentes.

Palavras-chave: Química Computacional, Interações Não Covalentes, Entalpia de Reação e de Formação, Métodos Semiempíricos Quânticos, Métodos ab initio, DFT.

Abstract

The development of computational chemistry occurred mainly in the last 40-50 years in parallel with the development of computers. Given the size assumed by computational chemistry in the present day, it is quite common the occurrence of works in which the theory complements the experiment. In this way, the theory ends up providing valuable information for the understanding of complicated phenomena to be explained only on the basis of observation. Due to the vastness of existing levels of theory, this review article aims to present, describe and discuss the application of different types of computational methods to study the most varied problems related to chemistry. In the article, a very brief description is given about the different levels of theory, presenting, when necessary, the basic equations that are pertinent to their understanding. Through an updated bibliographic survey, it is possible to obtain important information about which methods to use in certain situations. Among the

data that will be discussed, emphasis is given on enthalpy of formation and isomerization of covalently bound system or non-covalent interactions.

Keywords: Computational Chemistry, Non-Covalent Interactions, Enthalpy of Reaction and Formation, Semiempirical Quantum Methods, Methods ab initio, DFT.

Introdução

Embora a química computacional seja comumente designada de química teórica, existe uma pequena diferença quanto as suas conotações. Para David Young, o termo “química teórica” pode ser definido como a descrição matemática da química [1]. Segundo Errol Lewars, a “química computacional” pode ser definida como “um conjunto de técnicas para investigar problemas químicos através do uso do computador” [2]. Consequentemente, o termo química computacional é geralmente utilizado quando um método matemático está suficientemente bem desenvolvido que pode ser automatizado para aplicação num.

A química computacional teve sua origem juntamente com o desenvolvimento da teoria quântica, nas primeiras décadas do século XX, no entanto, seu grande salto deu-se paralelamente ao desenvolvimento dos computadores nos últimos 40-50 anos. Atrelado a esse fato, programas computacionais mais sofisticados e de melhor poder de processamento foram desenvolvidos. As aplicações de técnicas computacionais que antes eram restritas apenas a especialistas da área de química computacional passaram a ser acessíveis a especialistas de qualquer área, pois os avanços na área da informática permitiram a produção de programas facilmente manuseados.

A química computacional tornou-se tão popular e acessível atualmente que é bastante comum à publicação de dados experimentais juntamente com cálculos teóricos [3]. É tanto que em muitos casos, os revisores exigem que conclusões de estudos experimentais sejam sustentadas com cálculos de química quântica [4]. Nos dias atuais as investigações teóricas são bastante comuns em publicações compreendendo todo o espectro da química [5].

A química teórica e computacional possibilita a realização de estudos em que a teoria complementa o experimento na elucidação e compreensão de problemas a nível atômico e molecular, como por exemplo, predição de propriedades espectroscópicas [6, 7] e de parâmetros geométricos [8, 9], exploração de mecanismos de reação [10, 11], determinação de energia de interações fracas [12], e por fim, auxílio na projeção e síntese de novas moléculas [13]. Assim, constata-se que a química computacional surge como uma ferramenta para complementar, mediante contribuições para os mais diversos seguimentos da química.

Embora os métodos computacionais possam apresentar grande aplicabilidade no que diz respeito à explicação de fenômenos químicos, dispõe-se de uma grande variedade de níveis de teoria

que podem ser utilizados para realizar tais estudos. Dada essa vastidão de diferentes métodos, esse artigo de revisão tem por objetivo apresentar, descrever e discutir a aplicação de diferentes tipos de métodos computacionais para estudar os mais variados problemas voltados à química. Este trabalho de revisão busca não fazer uma avaliação classificatória dos diferentes métodos e sim apresentar os pontos fortes dos métodos abordados tal como uma caixa de ferramenta.

De maneira genérica, a química quântica busca a obtenção de propriedades eletrônicas de sistemas a nível atômico e molecular através da solução aproximada da equação de Schrödinger. Embora atualmente se disponha de computadores potentes bem como de algoritmos sofisticados, a equação de Schrödinger para a maioria dos sistemas químicos de interesse prático ainda não pode ser resolvida exatamente, inevitavelmente, algum erro é introduzido quando as soluções desta equação são aproximadas. Por isso, a avaliação da precisão de cálculos de química quântica é de importância crítica.

Neste artigo de revisão busca-se apresentar como a química computacional (QC) vem sendo explorada nos mais diversos ramos da ciência. Com este trabalho, espera-se que pesquisadores e estudantes despertem o interesse em conhecer conceitos de química computacional, visando tirar proveito das ferramentas teóricas disponíveis e compreender os resultados relatados na literatura que fazem uso de tais ferramentas, de modo a adquirirem uma noção introdutória desse fascinante ramo a química.

Geralmente quanto mais sofisticado o método, maior o custo computacional. Diante disso, faz-se necessário conhecer os principais métodos de química computacional, bem como a sua fundamentação teórica. Assim, é possível fazer uma avaliação correta sobre qual método utilizar em determinadas situações como também interpretar e avaliar o poder da predição dos resultados. A seguir será feita uma breve descrição dos métodos computacionais mais usados.

Métodos Computacionais

De maneira geral, os métodos computacionais quânticos são divididos em quatro classes:

- i) **Métodos Hartree-Fock**, estes resolvem a equação de Schrödinger calculando todas as possíveis integrais de dois elétrons, entretanto negligencia grande parte da correlação eletrônica [14];
- ii) **Métodos pós Hartree-Fock**, diferentemente dos métodos Hartree-Fock introduzem a contribuição provinda da correlação eletrônica [15];
- iii) **Semiempíricos quânticos**, estes tomam como base o arcabouço matemático dos métodos Hartree-Fock, entretanto algumas integrais de dois elétrons são substituídas por parâmetros ajustados a dados experimentais durante seu processo de desenvolvimento [16];

- iv) Os métodos baseados na **teoria do funcional da densidade** fazem uso da densidade eletrônica como entidade básica e não a função de onda como as demais classes de métodos quânticos [17].

A precisão acessível pelos métodos computacionais depende particularmente do número de átomos que o sistema apresenta. Atualmente moléculas com até 10 átomos podem ser tratadas precisamente por teoria “*coupled cluster*” (pós Hartree-Fock), em torno de 100 átomos com teoria da perturbação Møller-Plesset (MP2, pós Hartree-Fock), aproximadamente 1000 átomos com teoria do funcional da densidade (DFT) e, além disso, apenas com métodos semiempíricos quânticos e métodos de campo de força. A esmagadora maioria dos cálculos atuais na faixa de 100 átomos faz uso de DFT [4].

O objetivo desta seção é fornecer uma breve descrição sobre os diferentes níveis de teoria, apresentando quando necessário, as equações básicas que são pertinentes para o entendimento do respectivo método.

Métodos Hartree-Fock

Devido a sua capacidade de apresentar soluções aceitáveis para problemas de muitos elétrons, métodos Hartree-Fock ainda são utilizados como base ou o ponto de partida para os outros métodos, quer seja por correções na sua estrutura ou por aproximações adicionadas com a finalidade de diminuir o tempo computacional.

De acordo com a mecânica clássica, a energia total de partículas interagentes é dada pela soma das contribuições cinéticas e potenciais do sistema. Schrödinger, no entanto, forneceu outra interpretação para esse problema. Ele buscou descrever uma partícula quântica por meio de uma função de onda que são definidas como autofunções de um operador Hamiltoniano formado pela soma de operadores lineares de energia cinética e potencial, de acordo com a equação 1.

$$H\Psi = E\Psi \quad \text{Equação 1}$$

A partir da eq. 1, nota-se que alguns requisitos são necessários para que o tratamento eletrônico seja efetivado: i) definir o operador Hamiltoniano (H), ii) determinar a função de onda apropriada e por fim iii) examinar os possíveis parâmetros variacionais [18].

A definição detalhada do operador Hamiltoniano depende fisicamente do sistema que é descrito pela equação de Schrödinger. Para sistemas contendo diferentes partículas interagentes como prótons e elétrons em moléculas, o operador Hamiltoniano assume uma forma muito complexa que leva

em consideração a interação de todas essas partículas num mesmo sistema. No entanto, uma forma comum de simplificar esse problema é utilizando a aproximação de Born-Oppenheimer, que desprezando efeitos relativísticos, separa o movimento nuclear do eletrônico, resultando numa equação que pode ser resolvida apenas para a parte eletrônica. Considerando M núcleos nas posições $\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_M$, então a energia do estado fundamental, E , pode ser expressa como uma função das posições destes núcleos, $E(\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_M)$. Embora a função de onda eletrônica seja uma função de cada das coordenadas de todos os N elétrons, é possível aproximar Ψ como o produto de N funções de 1 elétron, $\Psi = \Psi_1(\mathbf{r})\Psi_2(\mathbf{r}), \dots, \Psi_N(\mathbf{r})$ (produto Hartree).

A função de onda para um sistema multieletrônico tem que obedecer ao princípio da exclusão de Pauli e ser antissimétrica, isto é, a função de onda adequada deve mudar o sinal com relação a permuta de dois elétrons quaisquer. Uma função de onda com tais características pode ser construída por meio do determinante de Slater, segundo expressão abaixo.

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_a(x_1) & \chi_a(x_2) & \cdots & \chi_a(x_N) \\ \chi_b(x_1) & \chi_b(x_2) & \cdots & \chi_b(x_N) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_N(x_1) & \chi_N(x_2) & \cdots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad \text{Equação 2}$$

onde os termos χ 's representam as chamadas funções spin-orbitais, uma vez que constituem o orbital ϕ por uma função de spin (α ou β) [14].

Tais spin-orbitais são autofunções do conhecido operador de Fock, conforme assinalado abaixo:

$$F(i)\chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad \text{Equação 3}$$

A grandeza ε_i corresponde à energia orbital do respectivo spin-orbital. O operador de Fock é definido da seguinte maneira:

$$F(i) = \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{r_{iA}} \right] + \sum_{j=1}^N [J_j(i) - K_j(i)] \quad \text{Equação 4}$$

em que os termos $J_b(i)$ e $K_b(i)$ derivam da parcela referente a integral de dois elétrons, ou melhor da interação elétron-elétron e são chamados de operadores de Coulomb (apresenta análogo clássico, isto é, equivale a repulsão eletrônica) e de Troca (associado com a função de onda antissimétrica), respectivamente. As definições do operador de Coulomb e Troca estão apresentados nas equações 6 e 7.

$$J_a(1) = \int \chi_a^*(x_1) \chi_a(x_1) r_{12}^{-1} dx_2 \quad \text{Equação 6}$$

$$K_a(1) = \int \chi_b^*(x_1) \chi_a(x_1) r_{12}^{-1} dx_2 \quad \text{Equação 7}$$

A energia eletrônica total do sistema, neste caso, torna-se:

$$E = \sum_{a=1}^N \varepsilon_a - \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \left\langle \chi_a \left| \sum_{b=1}^N (J_b - K_b) \right| \chi_a \right\rangle \quad \text{Equação 8}$$

Ao resolver a equação de autovalor de Hartree-Fock nota-se que a energia eletrônica total não será igual à soma das energias dos orbitais. Como as energias dos estados eletrônicos ocupados dependem das funções que incluem a energia de repulsão entre um dado elétron e todos os demais, essa soma vai implicar na contabilização dobrada da energia de repulsão elétron-elétron, necessitando de uma correção para compensar.

Analisando a equação 6 e 7 nota-se que os operadores J e K mantêm dependência com as autofunções. Dessa forma, a equação de autovalor/autofunção (equação 3) é passível de ser resolvida apenas por meio de métodos iterativos. Dessa forma, é necessário determinar os parâmetros que serão variados de modo a promover os ciclos iterativos. Tais parâmetros variacionais devem ser escolhidos possibilitando a minimização da energia do sistema, segundo o “*Princípio Variacional*”. Na prática, esses parâmetros são escolhidos até que a consistência dos resultados seja alcançada: (SCF, do inglês *Self-Consistent Field*).

Um dos problemas em aplicar o método de Hartree-Fock consistia na escolha das funções matemáticas que poderiam ser utilizadas para representar os orbitais de Hartree-Fock. A contribuição de Roothan [19] foi mostrar como, introduzindo um conjunto de funções de base conhecidas, a equação diferencial poderia ser convertida a um conjunto de equações algébricas que fossem resolvidas por técnicas matriciais convencionais. Nesse sentido, existem dois tipos de funções de bases: aquelas do

tipo Slater (STO – do inglês, “*Slater Type Orbital*”) e o do tipo Gaussiana (GTO – do inglês, “*Gaussian Type Orbitals*”), conforme assinalado nas equações 9 e 10, respectivamente:

$$\phi^{STO} = N x^a y^b z^c e^{-\zeta r} \quad \text{Equação 9}$$

$$\phi^{GTO} = N x^a y^b z^c e^{-\alpha r^2} \quad \text{Equação 10}$$

A utilização de funções gaussianas (GTO) visa minimizar os problemas com o cálculo das integrais. Usa-se a terminologia base mínima quando uma função STO é utilizada para cada um dos orbitais atômicos ocupados, dupla zeta (“*double ζ*”) quando são utilizadas duas funções e assim por diante. Funções gaussianas contraídas são aquelas escritas como uma combinação linear de funções gaussianas primitivas conforme a equação 11.

$$\phi^{CGF} = \sum_r k_{rp} \phi_r^{GTO} \quad \text{Equação 11}$$

Em que os coeficientes k_{rp} são os parâmetros que podem ser modificados de tal maneira que a energia do sistema seja minimizada. Entretanto os parâmetros exponenciais também são passíveis de serem ajustados (ζ para funções Slater e α para funções Gaussianas).

A adição da polarização em funções de base implica em adicionar funções do tipo d aos átomos compreendidos nas linhas que abrangem do Li até F e funções do tipo p ao H. Como exemplo, supondo o átomo de H sujeito a um campo eletromagnético uniforme, a densidade eletrônica é atraída na direção do campo e o orbital 1s torna-se assimétrico. A adição de funções de polarização visa acomodar tal efeito, ou seja, a adição de funções de polarização visa auxiliar a distorção da nuvem eletrônica em ambiente molecular, o qual constitui um parâmetro importante, sobretudo, na descrição das ligações química.

Quando são inseridos componentes difusos nas funções de base, um grau extra de anisotropia é permitido [14], por exemplo, orbitais p em diferentes direções podem ter efetivamente tamanhos diferentes. Diferentemente das funções de polarização, as quais alteram significativamente as propriedades moleculares, no caso das funções difusas são adicionadas apenas funções com o mesmo momento angular da base original.

Normalmente, o símbolo (*) equivale a adição de orbitais d aos átomos pesados (todos aqueles diferentes do H), à medida que (**) significa que os átomos de hidrogênio também têm orbitais do tipo p adicionados. Quanto às funções difusas, o símbolo (+) corresponde à adição de funções difusas do

tipo *s* e *p* aos átomos pesados enquanto que (++) implica na adição também de funções difusas do tipo *s* ao átomo de H.

Métodos pós-Hartree-Fock

Dentre as fontes de erros presentes no método Hartree-Fock, a mais problemática diz respeito à energia de correlação. Esses métodos consideram as interações eletrônicas apenas como valores médios, os quais não conseguem levar em consideração a tendência que os elétrons apresentam em afastar-se de modo a reduzir a repulsão entre eles, para além das interações de *spin-spin* [18]. A energia de correlação eletrônica é definida como a diferença entre a energia exata numa aproximação não relativista e a calculada na aproximação de Hartree-Fock não relativista. Métodos como o de interação de configurações (CI), os métodos perturbativos e os *coupled cluster* sugeriram com o intuito de incorporar de alguma forma a correlação eletrônica.

O método CI consiste na rota mais simples para a construção de uma função de onda de grande precisão. Nesses métodos a função de onda é construída através de uma combinação linear de determinantes de Slater. O determinante de Slater para o estado fundamental bem com os determinantes com um ou mais elétrons em estados virtuais são incluídos na expansão. O procedimento consiste em otimizar os coeficientes da combinação linear usando um procedimento variacional.

Entretanto, o número de determinantes passíveis de serem formados é bastante grande, pois para um conjunto de $2K$ spin-orbitais e N elétrons, o número de determinantes de Slater é dado por:

$$\binom{2K}{N} = \frac{(2K)!}{N!(2K-N)!} \quad \text{Equação 12}$$

A matriz *full CI* é tão grande que é necessário adotar algumas aproximações. Na prática esta matriz só pode ser resolvida para sistemas muito pequenos. Embora, muitos determinantes possam ser eliminados, fazendo uso do fato de não haver mistura de funções de onda de spins diferentes. Em geral, as excitações restringem-se a simples ou simples e duplas.

O método da perturbação (teoria da perturbação de Møller-Plesset [20]) é um método alternativo ao método variacional para a determinação da energia de correlação. O método perturbativo aplica-se a situações em que o hamiltoniano verdadeiro do sistema (H) consiste na soma de um termo correspondente a um hamiltoniano conhecido não perturbado H^0 e de um termo muito menor, H' , considerado uma perturbação ao primeiro.

$$H = H^0 + H' \quad \text{Equação 13}$$

O hamiltoniano H' é dado por,

$$H' = \sum_i \left[V_{ee}(i) - \sum_{b=1}^N (J_b - K_b) \right] \quad \text{Equação 14}$$

A energia também é a soma da energia correspondente ao hamiltoniano não perturbado e dos termos da perturbação de várias ordens.

$$E = E^0 + E' + E'' + \dots \quad \text{Equação 15}$$

Por outro lado, a ideia básica envolvida nos métodos denominados *coupled cluster*, como o próprio nome sugere, consiste no tratamento de um sistema de muitos elétrons separados em vários aglomerados de poucos elétrons. Em seguida, as interações entre os elétrons do mesmo aglomerado são calculadas para então acoplar as interações entre os diferentes aglomerados. O grande problema desses métodos é o elevado custo computacional.

Métodos Semiempíricos Quânticos

Os modernos métodos *semiempíricos* surgiram da incapacidade computacional dos métodos *ab initio* de tratar sistemas de interesse, ainda na década de 1950. Esses cálculos, que não reproduziam dados experimentais satisfatoriamente, eram tediosos quando não inacessíveis.

A grande variedade dos métodos *semiempíricos* atualmente disponíveis traz consigo uma potencialidade em reduzir o tempo computacional gasto no tratamento de sistemas moleculares contendo uma grande quantidade de átomos e na obtenção de propriedades que exigem um grande esforço computacional. Em geral, são métodos que limitam-se aos elétrons de valência, não considerando os elétrons do caroço, que de fato pouco contribuem para o comportamento químico das moléculas.

Com respeito ao tempo computacional, podemos enquadrar os métodos *semiempíricos* como sendo muito mais lentos que os métodos de mecânica molecular e muito mais eficientes computacionalmente que os métodos *ab initio* ou DFT [21].

Pode-se definir os métodos *semiempíricos* como aqueles que, de uma maneira geral, procuram resolver de forma autoconsistente, aproximações às equações de Hartree-Fock-Roothaan, utilizando

para tanto, parâmetros derivados de resultados experimentais e/ou por ajuste numérico para tornar factível a resolução das equações [22].

Uma das aproximações utilizadas nos métodos *semiempíricos* é a aproximação ZDO (*Zero Differential Overlap*) que consiste em considerar como sendo nulo o produto de dois orbitais atômicos diferentes, simplificando consideravelmente as equações de Hartree-Fock-Roothaan.

Inicialmente os métodos *semiempíricos* foram criados para tratar sistemas quânticos contendo anéis aromáticos ou onde apenas elétrons π eram considerados no cálculo de propriedades. Com a finalidade de expandir a utilização dos métodos *semiempíricos*, pesquisadores começaram a propor novos métodos.

Pople e colaboradores publicaram uma série de artigos [23-28] propondo novos métodos que utilizavam diferentes aproximações – CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*), INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) e NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) – cada um deles com diferentes níveis de aproximações integrais e agora levando em consideração todos os elétrons de valência.

A aproximação CNDO, muito conhecida por ser a primeira da série de aproximações geradora de importantes métodos *semiempíricos*, desconsidera todas as integrais de repulsão eletrônica que possuam produtos envolvendo orbitais distintos. Uma séria deficiência deste método é a atração demonstrada por dois átomos neutros mesmo quando separados por muitos angstroms [29].

Apesar dos grandes avanços e com o grande número de trabalhos que foram desenvolvidos a partir dos trabalhos de Pople, a busca constante por métodos que cada vez mais viessem reproduzir com exatidão as propriedades de sistemas moleculares fizeram com que, em 1969, Dewar e colaboradores rompessem o primeiro paradigma no desenvolvimento dos métodos *semiempíricos*.

Pople e colaboradores procuravam desenvolver seus métodos preocupando-se com a capacidade do método em reproduzir resultados obtidos via cálculos *ab initio*. Por outro lado, Dewar se empenhou em desenvolver um novo método que fosse capaz de calcular propriedades de interesse, tais como energia de ligação e calores de formação e, desta forma, surgiu o MINDO/1 (*Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap Version 1*) [30], baseado nas aproximações INDO [31] que, depois da inclusão de geometria molecular em sua parametrização, deu lugar as versões MINDO/2 [32] e MINDO/3 [33].

Em 1977 Dewar e colaboradores conseguiram elaborar um novo método *semiempírico*, o MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) [34] agora, baseado nas aproximações NDDO e que será ponto de partida para os mais modernos métodos *semiempíricos* existentes.

No método MNDO, as integrais monoatômicas de repulsão eletrônica são derivadas de dados experimentais. O fato de o MNDO ser baseado numa aproximação NDDO conferiu maior robustez ao método, visto que esse é representante de uma metodologia mais sofisticada. Outra vantagem é a

utilização apenas de parâmetros monoatômicos. Uma desvantagem é que o uso de funções de base formada apenas por orbitais *s*, *p* impediu que o MNDO fosse aplicado à maioria dos metais de transição que necessitam de um conjunto de bases contendo orbitais do tipo *d*.

Em 1985, com a iniciativa de superar os problemas ainda enfrentados pelo método MNDO como, por exemplo, à descrição das ligações de hidrogênio e energias de ativação superestimadas pelo método MNDO, um novo método foi elaborado a partir do MNDO, o chamado AM1 (*Austin Model*) [35]. O grande destaque desse método com relação ao seu antecessor foi a inclusão de funções Gaussianas esféricas nas integrais de repulsão *core-core*, com a expectativa de que o problema apresentado pelo MNDO em superestimar a repulsão entre os átomos fosse superado.

Com o objetivo de contornar os problemas advindos dos métodos *semiempíricos* por deficiências no processo de parametrização, Stewart cuidou de aprimorar a técnica de parametrização e publicou o método PM3 (*Parametric Method 3*) [36, 37]. Este método também é baseado no MNDO, com seu Hamiltoniano idêntico ao do AM1, conservando assim o mesmo formalismo matemático. A principal diferença reside na obtenção do conjunto de parâmetros bem como no tipo de parametrização utilizada. Enquanto no AM1 alguns parâmetros foram obtidos por meio de intuição química ou derivados diretamente de dados experimentais, no PM3 os parâmetros foram ajustados de forma a reproduzir esses dados experimentais usando um procedimento automatizado de parametrização.

É notável o quanto os métodos AM1 e PM3 possuem posição de destaque na literatura científica e figuram entre os mais utilizados. Como exemplo disso podemos citar o método AM1, que possui, desde a sua publicação até o presente momento, mais de 13500 mil citações (fonte: “*Web of Science*”), sendo colocado assim na posição de um dos trabalhos mais citados na área de química teórica no mundo. O método PM3, mais recente que o AM1, também já figura com mais de 10500 mil citações (fonte: “*Web of Science*”).

Podemos citar ainda um método de cálculo de orbitais moleculares *semiempíricos* cuja proposta foi apresentar grande confiabilidade na predição de propriedades de sistemas de interesse biológico. O método RM1 [38] possui a mesma estrutura algébrica, formulação matemática e número de parâmetros do AM1, porém, utilizando um minucioso e elaborado procedimento de parametrização para se obter um conjunto de parâmetros mais robusto. O método RM1, apesar de atualmente só apresentar parâmetros para 10 átomos, ele corrigiu alguns problemas de seus antecessores como a carga líquida nos átomos de nitrogênio superestimada pelo PM3 [16].

Outro método razoavelmente recente e também baseado no MNDO foi uma o chamado PM6 (*Parametric Method 6*) [39]. Esse método trouxe como novidade, diante dos seus antecessores, a introdução, na energia de repulsão *core-core*, de um parâmetro diatômico da parcela exponencial da integral. Parâmetro esses que só foram aplicados aos átomos componentes dos 1º e 2º períodos da tabela periódica. Apesar da melhoria das propriedades geométricas, os erros de calor de formação e

potencial de ionização aumentaram um pouco com relação aos antecessores. O grande diferencial do PM6, sem dúvidas, foi ser parametrizado para todos os átomos da tabela periódica com exceção da maioria dos lantanídeos e dos actinídeos.

Em 2013, o prof. James Stewart desenvolveu o mais recente método semiempírico quântico, o *Parametric Method 7*, PM7 [40]. O PM7 foi desenvolvido buscando expandir a faixa de aplicabilidade dos métodos semiempíricos e também corrigir alguns problemas conhecidos de seu antecessor, o método PM6, tais como: a repulsão reduzida ou inexistente entre certos pares de átomos, o mais importante Na – Na, Br – N, Br – O, Br – Br, S – N, S – S, S – O, S – Cl, I – N, I – O, I – I e alguns problemas com relação a modelagem de estruturas cristalinas. Para o desenvolvimento do PM7 algumas modificações foram introduzidas no formalismo NDDO, como por exemplo, foram adicionados novos limites para o valor da interação núcleo-núcleo bem como para o valor da integral de repulsão elétron-elétron.

Outra versão recente de métodos semiempíricos é a desenvolvida por Weber & Thiel [41] com as chamadas correções de ortogonalização. De uma forma geral, sabe-se que uma das primeiras aproximações usadas em métodos semiempíricos, as aproximações ZDO, introduz duas deficiências em métodos que a utilizam: na análise conformacional e no cálculo do potencial de ionização.

Nos métodos *ab initio* ao se tentar resolver as equações de autovalores e autovetores para obter a energia do sistema é utilizada uma base simetricamente ortogonalizada em substituição ao conjunto de orbitais atômicos formados por funções reais e não ortogonalizada. Já nos métodos semiempíricos que utilizam a aproximação ZDO utiliza-se uma base de orbitais atômicos que não são simetricamente ortogonais. Uma tentativa de correção é feita para que a diferença entre o hamiltoniano corrigido e o não corrigido seja aproximadamente exato e ao mesmo tempo fosse tão simples quanto flexível para tornar o processo de ajuste semiempírico factível [42].

Os métodos da família OMx usam esse tipo de correção em diversos níveis. O método OM1 contém apenas parcelas de um e dois centros nessas correções enquanto o método OM2 já possui parcelas de três centros para elementos que dependem das integrais de ressonância. Essas contribuições de três centros refletem o ambiente estereoquímico de cada ligação química, assumindo importante papel na descrição conformacional das moléculas [41].

Métodos Baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Esta seção tem por objetivo apresentar de maneira clara e breve as equações mais básicas e importantes para o entendimento da teoria do funcional da densidade (DFT). A DFT consiste em uma classe de métodos bem sucedidos para encontrar soluções para a equação fundamental que descreve o comportamento quântico de átomos e moléculas, a equação de Schrödinger. A quantidade de interesse

mais próxima da “realidade física” é a densidade de elétrons em uma posição particular no espaço, $n(\mathbf{r})$.

$$n(r) = 2 \sum_i \Psi_i^*(r) \Psi_i(r)$$

Equação 16

A densidade eletrônica embora seja função somente de três coordenadas espaciais, ela contém uma grande quantidade de informações obtidas a partir da função de onda (dependente de $3N$ coordenadas) que é solução da equação de Schrödinger, que é uma função. A vantagem em definir a densidade eletrônica como observável químico quântico é que ela, diferentemente da função de onda multieletrônica, possibilita uma formulação conceitual mais acessível em termos de química descritiva [43].

Toda a teoria do funcional da densidade baseia-se em dois teoremas matemáticos fundamentais provados por Kohn e Hohenberg [44] e da derivação por Kohn e Sham do conjunto de equações, as famosas equações de Kohn-Sham, na década de 60 [45, 46].

A energia do estado fundamental, E , é um funcional único da densidade eletrônica, $E = E[n(r)]$. Este teorema assegura que a densidade eletrônica é funcional único do potencial externo [47] o qual corresponde basicamente ao potencial elétron-núcleo. Todas as propriedades, incluindo a energia e a função de onda do estado fundamental, são determinadas pela densidade eletrônica do estado fundamental.

A densidade eletrônica que minimiza a energia do funcional total é a densidade eletrônica verdadeira correspondente à solução completa da equação de Schrödinger. Segundo o teorema, desde que se conheça o funcional “verdadeiro”, pode-se variar a densidade eletrônica até que a energia seja minimizada, $E = \min E[n(r)]$ [47]. Embora não se conheça o funcional “verdadeiro”, este segundo teorema dar indícios de como encontrá-lo.

A teoria do funcional da densidade pode então ser resumida na seguinte sequência:

$$n(r) \rightarrow \psi(r_1, \dots, r_N) \rightarrow v(r)$$

Caso o sistema seja definido pela energia potencial $v(r)$, resolvendo a equação de Schrödinger (SE) para este potencial, de modo a obter ψ , pode-se então determinar os observáveis segundo a sequência abaixo [48]:

$$v(r) \xrightarrow{SE} \psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \xrightarrow{\langle \psi | \dots | \psi \rangle} observáveis$$

Para viabilizar a aplicação prática da teoria do funcional da densidade pode-se escrever a equação de Khon-Sham na seguinte forma de equação de autovalor-autovetor.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V^{\text{eff}}(r) \right] \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r) \quad \text{Equação 17}$$

onde o potencial efetivo é dado por

$$V^{\text{eff}}(r) = V_c(r) + V_{xc}(r) \quad \text{Equação 18}$$

A primeira parcela, $V_c(r)$, corresponde à soma do potencial de Hartree mais o potencial externo (núcleo-elétron), sendo dado pela equação 18.

$$V_c(r) = \int \frac{\rho(r')}{|r - r'|} dr' + V_{\text{ext}}[\rho(r)] \quad \text{Equação 18}$$

e V_{xc} é o potencial desconhecido de troca e correlação.

O único caso em que o potencial de troca e correlação é conhecido exatamente é para o gás de elétron homogêneo. Nesta situação a densidade eletrônica é constante em todo o espaço. A aproximação que usa somente a densidade local para definir o funcional de troca e correlação aproximado é chamado de “*Local Density Approximation*” (LDA), ver equação 19.

$$V_{xc}^{LDA}(r) = V_{xc}^{gas}[n(r)] \quad \text{Equação 19}$$

O desenvolvimento de funcionais que representem mais adequadamente a natureza consiste em tarefa bastante complexa e uma das mais importantes áreas de pesquisa na comunidade química quântica. A melhor classe de funcionais desenvolvidos depois do funcional LDA usa informações tanto da densidade local quanto do gradiente, esta aproximação define os métodos “*Generalized Gradient*

Approximation” (GGA), ver equação 20. A maneira como o gradiente da densidade é incluída define os diferentes funcionais GGA [15].

$$V_{XC}^{GGA}(r) = V_{XC}^{LDA}[n(r), \nabla n(r)] \quad \text{Equação 20}$$

Outra classe de funcionais vastamente utilizados para os mais diversos propósitos, são os funcionais de correlação Lee-Yang-Parr (LYP) e o de Perdew (P86) os quais são caracterizados como funcionais de correlação de gradiente generalizado. Os funcionais híbridos normalmente misturam o funcional de troca com os funcionais de troca e correlação de gradiente generalizado, tal como faz o funcional B3LYP [49], o qual consiste no funcional DFT mais popular para o tratamento de moléculas isoladas, sendo expresso pela combinação do funcional de correlação LYP com o funcional B3 para troca. O funcional B3LYP é definido por:

$$V_{XC}^{B3LYP} = V_{XC}^{LDA} + \alpha_1(E^{troca} - V_X^{LDA}) + \alpha_2(V_X^{GGA} - V_X^{LDA}) + \alpha_3(V_C^{GGA} - V_C^{LDA}) \quad \text{Equação (21)}$$

Para maiores detalhes sobre diversos tipos de funcionais de densidade recomenda-se [15] como material de apoio.

Métodos Corrigidos para Interações Não Covalentes

Em geral, os métodos DFT produzem resultados muito razoáveis para problemas químicos típicos, entretanto para moléculas maiores, ou quando os sistemas não ligados de forma covalente entram em cena, as forças de dispersão de London tornam sua capacidade de predição pouco aplicável. Portanto, uma forma padronizada de correção na dispersão empírica, conhecida como DFT-D foi introduzido. A ideia principal por parte do método DFT-D [50] é adicionar correções de dispersão após o cálculo de energia total convergida, como mostrado na equação 22:

$$E_{DFT-D} = E_{DFT} + E_{disp} \quad \text{Equação 22}$$

A parcela referente à contribuição da energia de dispersão encontra-se mostrada na equação 23, sendo o parâmetro C_6^{ij} dado pela equação 24.

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dump}(R_{ij}) \quad \text{Equação 23}$$

$$C_6^{ij} = 2 \frac{C_6^i C_6^j}{C_6^i + C_6^j} \quad \text{Equação 24}$$

em que N_{at} é o número de átomos no sistema, C_6 denota coeficientes de dispersão para o par de átomos ij , S_6 é um parâmetro multiplicativo global e R_{ij} é a distância interatômica. Uma função, f_{dump} é adicionada para evitar singularidades (ver equação 25). Essa função introduz mais um parâmetro ajustável, o α . A quantidade R_0 é obtida a partir da soma dos raios de van der Waals do par atômico envolvido.

$$f_{dump}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-\alpha \left(\frac{R_{ij}}{R_0} - 1 \right)}} \quad \text{Equação 25}$$

Fazendo uso dessas mesmas correções para interações não covalentes propostas por Grimme [50], McNamara & Hillier [51] também incluíram essas modificações nos métodos semiempíricos quânticos AM1 e PM3, derivando os novos métodos AM1-D e PM3-D. Como conjunto de referência para o desenvolvimento dos métodos semiempíricos corrigidos, McNamara e Hillier utilizaram o banco de dados conhecido como S22, o qual contém energias de interações provenientes de cálculos *ab initio* de alto nível (MP2 e CSSD(T)). Resultados para um conjunto formado pelas 22 estruturas provenientes do banco de dados S22 juntamente com 134 provenientes do banco de dados JSCH-2005 [52], os quais constituem moléculas de importância biológica, compreendendo pares de bases de DNA, pares de aminoácidos mostraram que o erro médio absoluto (E.M.A.) para o AM1-D e PM3-D foi de 1,1 e 1,2 kcal mol⁻¹, respectivamente, o qual consistiu em uma melhora significativa quando comparados aos valores calculados pelos métodos AM1 (E.M.A = 8,6 kcal mol⁻¹) e PM3 (E.M.A = 8,2 kcal mol⁻¹).

O método PM6-DH foi o primeiro método semiempírico a apresentar correção para ligação de hidrogênio [53] no qual a função de correção de energia é função da distância e ângulo assim como das cargas dos átomos envolvidos na ligação de hidrogênio. Para corrigir os problemas dessa primeira versão, foi desenvolvido pelo mesmo grupo o método a correção de segunda geração DH2 [54]. A principal modificação consistiu principalmente em a dupla contagem da dispersão de energia já descrita pelo método subjacente. Além de parametrizada para o método PM6, a correção DH2 também

foi estendida para os métodos AM1, OM3 e SCC-DFTB. No mesmo ano, Korth [55] desenvolveu a correção de terceira geração (DH+) buscando corrigir dois problemas do DH, um com relação ao uso de cargas parciais calculadas pelo método subjacente na função de correção e o outro com relação a definição dos átomos doadores e aceptadores de ligação de hidrogênio.

Recentemente, Rezac & Hobza [56] incluíram correções avançadas para melhorar a descrição de dispersão e de interação de hidrogênio nos seguintes métodos semiempíricos quânticos: PM6, RM1, OM3, PM3, AM1 e SCC-DFTB. Aos métodos desenvolvidos foi adicionada a terminologia D3H4. Como conjunto de referência foi utilizado o conjunto de referência S66x8 (composto por 66 complexos não covalentes cujas energias de interações foram calculadas com o método CCSD(T)/CBS) [57]. Neste trabalho, o potencial de correção para ligação de hidrogênio foi completamente reformulado, justamente como apresentada na equação 26.

$$E_{HB} = c \times f_{rad}(r_{DA}) \times f_{ang}(\alpha_{DHA}) \times f_{PT}(r_{DH}, r_{AH}) \times f_{charge} \times f_{wat}$$

Equação 26

f_{rad} corresponde a parte radial que determina a força da correção a partir da distância doador-aceitador (r_{DA}) escalado pelo parâmetro c , pelo termo angular (f_{ang}) e pelo termo de transferência de próton (f_{PT}). Nota-se a dependência do termo f_{PT} com a distância entre o doador e o aceitador (r_{AH}). f_{wat} é adicionado quando moléculas de água atuam como doadores de hidrogênio e f_{charge} para tornar a correção mais forte quando há grupo carregados. Para maiores detalhes de cada termo apresentado, recomenda-se consultar a referência [56]. Essas modificações possibilitaram, pela primeira vez, que métodos corrigidos pudessem ser utilizados sem quaisquer restrições para otimização de geometria e simulações de dinâmica molecular. Para a correção de dispersão, foram adotados os últimos desenvolvimentos em DFT-D, usando o formalismo D3 por Grimme [58], os quais apresentam diversas melhorias em relação primieiro. Os métodos D3H4 alcançaram erros médios absolutos da ordem de 1 kcal mol⁻¹ para a maioria dos conjuntos de referência testados. Evidente que resultados dessa magnitude são bastante próximos aos obtidos por métodos mais custosos como o DFT-D ou MP2. Dentre os métodos desenvolvidos PM6-D3H4, DFTB-D3H4 e RM1-D3H4 apresentaram os melhores resultados.

Inclusive, na formulação do método PM7 [40] foram feitos aprimoramentos na busca pela melhor descrição da dispersão de ligações de hidrogênio, além de contar com uma melhor representação das interações de longo alcance de modo geral, para tanto, foi utilizada a mesma ideia explorada para o desenvolvimento dos métodos que trazem correções para o método PM6 quanto ao tratamento de interações intermoleculares, a saber: PM6-DH2, PM6-DH+ e PM6-D3H4.

Avaliação Comparativa dos Diferentes Níveis de Teoria

Como visto, existe uma grande quantidade de métodos de química computacional para o cálculo de estrutura eletrônica. Assim, antes de escolher um método a ser usado para um problema específico, é útil testar alguns níveis de teoria tomando como referência valores experimentais ou resultados provenientes de cálculos de alto nível para sistemas semelhantes. É claro que essa tarefa não é trivial, pois além do poder computacional necessário para testar os métodos computacionalmente mais caros, uma demanda de tempo razoável é preciso para realizar essa grande quantidade de avaliações comparativas.

Diante disso, esta seção é dedicada à abordagem comparativa das diferentes classes de métodos quânticos, de modo a servir como guia quando o pesquisador estiver à procura do método mais adequado para tratar determinados problemas químicos. Para tanto, serão considerados três tópicos que é de grande importância para a comunidade que faz uso da química computacional como uma ferramenta para a solução de problemas químicos. O primeiro tópico diz respeito à avaliação dos métodos para realizar previsão de entalpia de formação e de reação de sistemas ligados covalentemente, dado que esses parâmetros assumem importância para estimativa de estabilidades relativas e em estudo de análise conformacional. O segundo tópico trata da avaliação comparativa dos métodos para o tratamento da energia de interações não covalentes, as quais assumem importância principal para os compostos de interesse para a bioquímica.

Propriedades Termoquímicas de Sistemas Ligados Covalentemente

Nesta seção é apresentado o desempenho de algumas classes de métodos computacionais com relação ao cálculo da entalpia de formação e de algumas reações. Serão discutidos oito estudos de casos, abrangendo os mais diversos tópicos da química, a saber:

- i) Cálculo de estabilidade relativa de espécies isoméricas de fulereno;
- ii) Predição de entalpia de isomerização de hidrocarbonetos puros e substituídos;
- iii) Cálculo da entalpia da reação compreendida na atividade captadora de espécies radicalares do flavonoide morina;
- iv) Estimativa de entalpia de formação de diversas classes de moléculas orgânicas tomando como referência dados experimentais;
- v) Cálculo da entalpia de isomerização da reação de conversão de espécies substituídas de naftaleno e de seus derivados;
- vi) Avaliação do desempenho do funcional híbrido B3LYP em comparação com as demais classes de métodos computacionais tomando como referência um conjunto abrangente de moléculas orgânicas;

- vii) Comparados para sistemas modelos simples e estendidos contendo zinco no sítio ativo.
- viii) Por fim, no último estudo de caso necessariamente não é feita uma avaliação comparativa de diferentes níveis de teoria e sim uma combinação de diferentes métodos a fim de conectar propriedades moleculares a “bulk” de sistemas poliméricos.

Uma forma típica de avaliar níveis de teoria menos precisos quanto à capacidade preditiva de propriedades termoquímicas é por meio de comparações com dados provenientes de métodos mais exatos. Quando a propriedade de interesse é a energia relativa, por exemplo, entre confômeros, isômeros, intermediários ou estados de transição, o domínio de energia é sempre o mesmo e corresponde ao intervalo de 0 – 20 kcal mol⁻¹. Nesses casos, a precisão química confiável é a mesma independentemente do tamanho sistema [5]. Comumente, um erro de aproximadamente 1 kcal mol⁻¹ é considerado como sendo pequeno o suficiente para muitos propósitos, mas para muitos problemas de análise conformacional, erros da ordem de 0,1 – 0,3 kcal mol⁻¹ parecem aceitáveis [5]. Dessa forma, para obter resultados com tamanha precisão, o método computacional tem que ser suficientemente capaz de prever efeitos físicos para uma vasta classe de moléculas.

O fulereno consiste em uma das formas alotrópicas do carbono de maior aplicabilidade no campo científico [59, 60]. Estudos químicos computacionais buscaram avaliar a confiabilidade dos métodos semiempíricos mais utilizados, MNDO, AM1 e PM3, através da comparação de estabilidades relativas de diferentes espécies isoméricas de fulerenos, tomando como referência resultados DFT [61, 62]. No trabalho de Chen & Thiel [61], foi mostrado que os métodos semiempíricos avaliados reproduziram razoavelmente bem as energias relativas calculadas pelo método B3LYP/6-31g(d) para 153 isômeros de C₁₁₆ – C₁₀₂. A concordância entre os resultados semiempíricos com os dados de referência DFT foram geralmente maior para fulerenos grandes (C₆₀ – C₁₀₂) do que para aqueles menores (C₂₀ – C₅₀). Entretanto, Xu e colaboradores [62] avaliaram a confiabilidade dos mesmos métodos semiempíricos para o tratamento de propriedades eletrônicas de fulerenos maiores (C₁₁₆ – C₁₂₀). Cálculos obtidos com o método B3LYP/6-31g(d) também foram tomados como referência. Para estes sistemas, os métodos semiempíricos não se comportaram bem frente os valores de energias relativas calculadas com o método DFT. Os autores atribuíram a possibilidade dos parâmetros dos três métodos semiempíricos não serem adequados para o tratamento eletrônico de alguns fulerenos grandes. Essencialmente, comparações sistemáticas deste tipo visam clarificar a precisão que se pode esperar da aplicação de cálculos semiempíricos na química dos fulerenos e com isso direcionar melhor a utilização dos métodos mais confiáveis.

Métodos computacionais também encontram vasta área de aplicabilidade no que diz respeito ao estudo de reação de isomerização de compostos orgânicos. Neste sentido, em um trabalho bastante, Rayne & Forest [63] avaliaram a capacidade preditiva desde métodos semiempíricos a pós-Hartree-

Fock em estimar entalpia de reações de isomerização de hidrocarbonetos puros (H) e contendo nitrogênio (HN), oxigênio (HO), enxofre (HS) e halogênio (HX) como átomos substituintes. Os valores de entalpia de isomerização ($\Delta_{\text{isom}}H^\circ_{(\text{g})}$) usados como referência foram estimados a partir das entalpias de formação padrão ($\Delta_f H^\circ_{(\text{g})}$, 298K, 1 atm) experimental das espécies químicas envolvidas. Dentre todos os métodos avaliados, os métodos semiempíricos AM1 (E.M.A._(H) = 6,7 kcal mol⁻¹, E.M.A._(HN) = 3,9 kcal mol⁻¹ e E.M.A._(HO) = 8,0 kcal mol⁻¹), PM3 (E.M.A._(H) = 4,2 kcal mol⁻¹, E.M.A._(HN) = 4,1 kcal mol⁻¹ e E.M.A._(HO) = 5,5 kcal mol⁻¹) apresentaram os maiores erros na previsão do $\Delta_{\text{isom}}H^\circ_{(\text{g})}$. Os métodos PM6 e PDDG, mantendo um custo computacional muito baixo, ofereceram desempenho modesto na predição do $\Delta_{\text{isom}}H^\circ_{(\text{g})}$ comparáveis aos valores obtidos pelos funcionais de densidade B3LYP, entretanto, a capacidade de prever $\Delta_{\text{isom}}H^\circ_{(\text{g})}$ para hidrocarbonetos puros, foi maior para os métodos PM6 (E.M.A._(H) = 3,1 kcal mol⁻¹) e PDDG (E.M.A._(H) = 2,2 kcal mol⁻¹) que para os funcionais da densidade B3LYP (E.M.A._(H) = 5,5 kcal mol⁻¹). Os métodos pós-Hartree-Fock avaliados (CBS-Q//B3 e G4MP2) assim como o funcional da densidade M062X apresentaram os maiores níveis de precisão na previsão do $\Delta_{\text{isom}}H^\circ_{(\text{g})}$, denotando erro médio absoluto da ordem de 1,2 kcal mol⁻¹ para as diferentes classes de hidrocarbonetos puros e substituídos. Evidentemente, que a troca de um custo computacional excessivamente maior quando comparado a todos os outros métodos. Resultado interessante obtido por Rayne & Forest é que o aumento do conjunto de base de 6-311++g(d,p) para 6-311+g(3df,3p) não surtiram efeitos sobre os valores da entalpia de isomeria da reação para os funcionais de densidade B3LYP e M062X.

Em um trabalho recentemente, o método semiempírico PM6 foi avaliado tomando como referência resultados provenientes de cálculo usando o funcional da densidade M05-2X/6-311++g(d,p) em fase gasosa, água, DMSO e benzeno [64]. Neste trabalho, Markovic e colaboradores [64] estudaram a atividade captadora de espécies radiculares do flavonoide morina (3,5,7,20,40-pentahidróxilflavona), o qual apresenta devido as suas propriedades antioxidantes apresenta ações de importância biológica/farmacológica tais como, anti-inflamatória e anticancerígena. Interessantemente, foi mostrado que o método PM6, embora mantendo um custo computacional baixo, foi capaz de reproduzir os resultados obtidos com cálculos DFT.

Uma das propriedades termoquímicas de maior importância para a química é a entalpia de formação. Por isso, os métodos computacionais têm sido cada vez mais utilizados para prever esta propriedade para as mais variadas classes de compostos. Neste sentido, Stewart [65] realizou uma comparação de alguns métodos semiempíricos NDDO (MNDO, AM1, PM3, e PM5) com os funcionais de densidade B88LYP e B88-PW91 utilizando os conjuntos de função de base “double zeta”, DZVP e “triple zeta”, TZVP. Como referência foram utilizados valores de formação calculados com os reportados no banco de dados NIST. A aplicação dos métodos limitou-se aos sistemas em que erros sistemáticos grandes foram removidos. Os menores erros médios absolutos foram de 5 kcal mol⁻¹ para

os métodos DFT e menores que 4 kcal mol⁻¹ para os métodos semiempíricos. Dentre os métodos semiempíricos avaliados, o MNDO apresentou o pior E.M.A. (12,01 kcal mol⁻¹), enquanto que os métodos PM3 (7,51 kcal mol⁻¹) e PM5 (6,25 kcal mol⁻¹) apresentaram capacidade preditiva parecida com os métodos B88-LYP//DZVP (6,92 kcal mol⁻¹) e B88-PW91//DZVP (6,55 kcal mol⁻¹). Neste trabalho, Stewart identificou as classes de estruturas que não foram bem previstas pelos métodos avaliados, a saber: MNDO (sulfatos), AM1 (polimetilenos, poliésteres), PM3 (sulfanos), PM5 (adamantanos e adamantanos substituídos) e DFT (sulfatos e grupos cianetos).

Budyka e colaboradores [66] estudaram a reação de conversão de espécies substituídas de naftaleno e de seus derivados, conforme apresentadas na figura 1. Neste trabalho os autores buscaram comparar as entalpias de isomerização previstas por métodos semiempíricos e DFT. O parâmetro avaliado consistiu na estabilidade relativa das três formas isoméricas (isômero E, Z e a forma de anel fechado) do 1- e 2-estiril-naftaleno e de seus derivados azo, 2- e 4-estiril-quinolina. Para estes sistemas, o método PM3 previu calores da reação de isomerização bastante próximos aos obtidos com o método DFT (B3LYP/6-31G*), enquanto que os métodos PM6 e RM1 especialmente subestimaram esses valores. De maneira geral os métodos semiempíricos reproduziram as tendências das estabilidades dos diferentes isômeros em dependência da estrutura da estiril-naftaleno e estiril-quinolina.

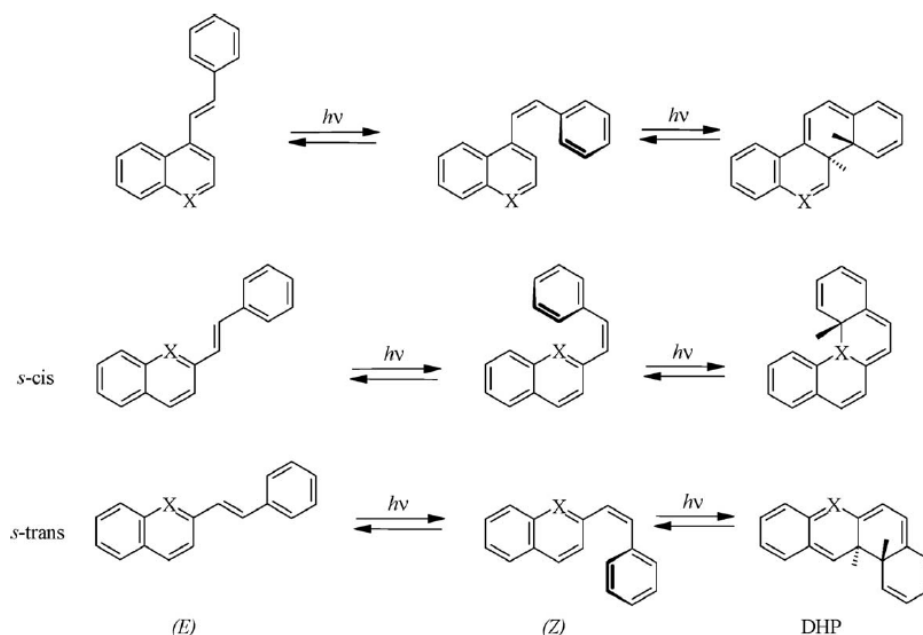


Figura 1. Fotoisomerização e fotociclicação do 1- e 2- estiril-naftaleno (C = CH) e 2- e 4- estiril-quinolina (X = N).

O funcional híbrido da densidade B3LYP tornou um método padrão para o estudo da química orgânica em fase gasosa. A popularidade dos métodos DFT decorre do menor custo computacional

frente a metodologias pos-Hartree-Fock, principalmente. Enquanto que, o escalonamento do custo computacional com o número de funções de base (N) é N^4 para B3LYP, para alternativas tais como o MP2 ou MP4 seus custos vão a N^5 a N^7 , respectivamente. Nesse contexto, Tirado-Rives & Jorgensen [67] realizaram testes envolvendo o funcional híbrido da densidade B3LYP utilizando o conjunto de base 6-31G (d), 6-31G (d, p), e 6-31+G(d,p). Este estudo abrangeu 622 compostos orgânicos neutros de camada fechada contendo os elementos C, H, N e O. Os parâmetros utilizados como referência para o processo de avaliação foram calores de formação experimentais e entalpia de isomerização (referentes a 34 reações) também experimental. O conjunto de base 6-31+g(d,p) mostrou os menores erros médio absoluto para calor de formação ($2,4 \text{ kcal mol}^{-1}$) e entalpia de isomerização ($1,9 \text{ kcal mol}^{-1}$), enquanto o conjunto de base 6-31G(d) denotou erro de $3,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $2,7 \text{ kcal mol}^{-1}$, para calor de formação e entalpia de isomerização, respectivamente. O trabalho também visou quantificar o ganho em exatidão que pode ser conseguido quando métodos semiempíricos NDDO são utilizados. Dessa forma, cálculos fazendo uso do método PDDG/PM3 foram comparados com aqueles obtidos pelo funcional B3LYP. Os erros médios absolutos obtidos com o método PDDG/PM3 para os 622 calores de formação e 34 de isomerização foram de $2,8$ e $2,3 \text{ kcal mol}^{-1}$, dessa forma, vantagem negligenciável em exatidão para os métodos B3LYP aparecem na ausência de correção de dispersão.

O zinco, depois do ferro, é o segundo metal de transição mais abundante em sistemas biológicos, sendo um importante cofator em todas as classes de enzima. Assim, Frison & Ohanessian [68] estudaram tanto modelos pequenos de sítio ativo de zinco coordenado a O (H_2O e OH^-) e N (NH_3 e Imidazol) como modelos estendidos, visando tratar sistemas mais realísticos. Critérios estruturais como energéticos foram utilizados visando à avaliação do desempenho dos métodos de a fim de orientar a finalidade tais métodos. Frison & Ohanessian objetivaram a realização de uma avaliação sistemática dos métodos químico-quânticos para compostos de zinco de importância biológica. Neste trabalho foram avaliados os seguintes conjuntos de base, 6-31g*, 6-311+g**, 6-311+g(2d,2p) e aug-cc-pVTZ combinadas com diferentes bases de Wachters [69] para o Zn. Os níveis de teoria avaliados foram: PM3, Hartree-Fock, MP2, e CCSD(T) e por fim quatro funcionais da densidade, BP96, B3LYP, mPW1PW9 e MPW1K. Quanto a otimização de geometria, os métodos MP2, os funcionais de densidade B3LYP e mPW1PW91 com conjunto de base “triple-zeta” com função de polarização em todos os átomos e funções difusas nos átomos pesados deram os melhores resultados. O método PM3 não rendeu geometrias precisas, entretanto, ele permite, como todos os outros métodos, estudar a variação de geometria dentre de uma série similar de compostos, apesar de, em alguns casos, especialmente quando as interações de longo alcance estão presentes, algumas grandes discrepâncias são encontradas. Os métodos B3LYP ou MP2 com conjuntos de base menores produziram resultados similares ao obtidos com o método PM3. Os métodos PM3 e HF não possibilitaram o cálculo das propriedades energéticas de forma confiável frente aos resultados obtidos com os cálculos de alto nível.

Outra frente de trabalhos envolvendo o tratamento teórico de propriedades químicas consiste em combinar diferentes metodologias teóricas a fim de explicar o fenômeno químico observado. A conexão de propriedades moleculares a propriedades de “bulk” não é uma tarefa fácil porque os métodos de função de onda que incluem correlação eletrônica embora precisos são impraticáveis para sistemas com tamanho modesto. Não é então surpreendente, que quase todos os cálculos de sistemas oligoméricos grandes, e em grandes moléculas ou agrupamentos gerais atômicas (de algumas centenas a alguns milhares de átomos), foram empregues métodos semiempíricos, tais como AM1 ou PM3.

Embora os métodos semiempíricos tratem bem geometrias, o mesmo não acontece com propriedades eletrônicas, tais como *gap* HOMO-LUMO para polímeros. Dessa forma, Derosa [70] propôs um procedimento que combina métodos DFT com semiempíricos para estimar propriedades eletrônicas e geométricas de polímero conjugados usando apenas um pequeno conjunto de oligômeros. A propriedade eletrônica investigada foi o *gap* HOMO-LUMO, pois esta propriedade assume importância quando se estuda polímeros condutores. Então, a partir de geometrias otimizadas com metodologias semiempíricas (AM1, PM3 e MNDO), as propriedades geométricas e eletrônicas de dois importantes polímeros, trans-poliacetileno e poli (2-metóxi-5-(2,9-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno) usando o funcional da densidade B3PW91 (com sete diferentes conjunto de base (“double” e “triple zeta”) com uma combinação de funções de polarização e difusas) foram comparados com resultados que não partiram de geometrias semiempíricas. A figura 2 ilustra esses dois sistemas investigados.

De maneira geral, Derosa [70] ambas as geometrias DFT e semiempíricas apresentaram boa concordância entre si e com dados experimentais para o trans-poliacetileno. Um aspecto bastante interessante desse estudo é que a escolha do método semiempírico ou do conjunto de base não afetou significativamente os resultados, com isso, pode-se optar em selecionar as ferramentas computacionais que demandam menor tempo computacional, assim como, conjuntos de base de dimensão pequena. Para cálculos DFT puros, uma extrapolação exponencial entre o *gap* HOMO-LUMO e o número de monômeros (*n*) da cadeia foi encontrada para concordar com os valores experimentalmente aceitos. Entretanto quando geometrias semiempíricas foram usadas, os resultados de *gap* HOMO-LUMO deram resultados melhores. Uma importante conclusão é que a tendência assintótica TDDFT (teoria do funcional da densidade dependente do tempo) apresentou os mesmos resultados que as energias de excitação obtidas com o método TIDFT (teoria do funcional da densidade independente do tempo).

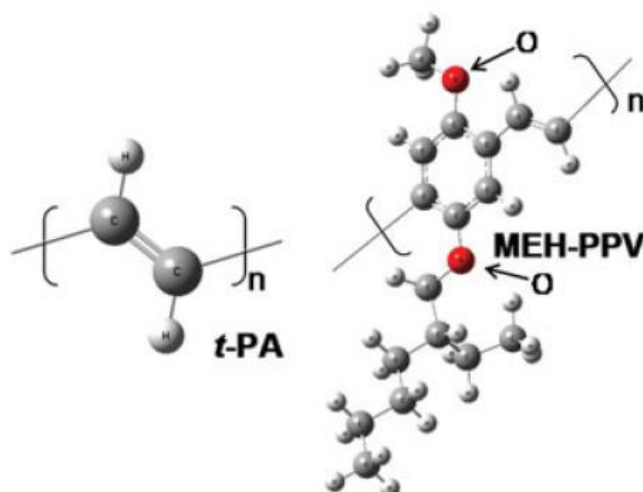


Figura 2. Estrutura molecular do trans-poliacetileno e do poli (2-metóxi-5-(2,9-etil-hexiloxi)-1,4-fenilenovinileno).

Interações Não Covalentes

A química supramolecular busca projetar compostos que desempenhem certas propriedades específicas como automontagem, reconhecimento molecular, transporte, dentre outras propriedades [71]. A classificação de um composto como supramolécula ocorre quando a formação de ligações entre suas subunidades perturba suas propriedades eletrônicas [72]. No entanto, para a formação de supramoléculas não basta apenas que as várias espécies moleculares se liguem umas com as outras, é necessário certo controle na organização e especificidade da formação dessas ligações. Essas ligações ocorrem quase sempre no nível de interações não covalentes ou de uma forma mais genérica no nível das interações intermoleculares.

A natureza dessas interações definirá a potencialidade e funcionalidade das estruturas formadas. Por exemplo, no caso de subunidades de porfirina ou ftalocianina as interações intermoleculares se dão de forma mais pronunciadas, favorecendo o melhor empilhamento das subunidades e aumentando a condutividade elétrica devido a presença de um sistema PI deslocalizado em todas a extensão das subunidades empilhadas [73].

Por outro lado, a importância na descrição de fenômenos gerados pelas chamadas energias de interação intermolecular é vista na projeção e descrição estrutural de fármacos. A descrição dos fatores que governam a interação da estrutura química de um composto com um receptor biológico traz luz a um vasto campo de estudo de relação estrutura-atividade inerente as principais técnicas de desenvolvimento e aplicabilidade de novos fármacos.

As chamadas interações de natureza covalentes são características principalmente por descreverem a estrutura molecular em um nível primário, como as distâncias e ângulos de ligações. No

entanto, na chamada arquitetura macromolecular, presente na grande parte de compostos de domínio da bioquímica, as estruturas moleculares são caracterizadas em níveis terciários e quaternários que são definidos por meio das interações chamadas de não covalentes [74]. Essa estrutura é de fundamental importância para o entendimento das funções bioquímicas e comportamentos das biomacromoléculas em seus sistemas. O grau de afinidade e especificidade encontrada numa interação bioquímica ligante-receptor desse tipo é determinado quase que exclusivamente por forças intermoleculares de diversas naturezas, quais sejam: eletrostáticas, de dispersão, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e ligações covalentes [75, 76].

Dentro da bioquímica, especificamente no tratamento de compostos com grandes quantidades de átomos como os polipeptídios, constata-se uma tendência em apresentarem níveis diferentes de organização estrutural que serão definidos pela natureza da interação química. Assim, a arquitetura dos polipeptídios tende a ser estruturadas basicamente em interações fracas, não covalentes, principalmente ligação de hidrogênio, embora alguns resultados recentes sugerirem contribuições significativamente mais importantes de outros fatores, como interações dispersivas de van der Waals [77-79].

Nesta seção serão apresentados alguns exemplos de avanços e comunicações recentes envolvendo cálculos e estudos de interações intermoleculares fracas por métodos de química computacional. Esses estudos comparativos fizeram usos de métodos desde o nível *ab initio* mais simples, passando por métodos que utilizam funções de onda semiempíricas, método que usam funcionais de densidade, cálculos pós Hartree-Fock que utilizam correlação eletrônica até cálculos mais atuais do tipo *Coupled Cluster* que associados a conjunto de bases completo são os considerados *ab initio* de alto nível.

O tratamento de compostos como proteínas e polipeptídios consiste em uma tarefa desafiadora para a maioria dos métodos computacionais. Esses compostos químicos contam principalmente com interações não covalentes em suas estruturas. Os métodos computacionais de certa forma requerem algum tipo de parametrização e podem necessariamente não apresentarem desempenho satisfatório para sistemas completamente atípicos. Nesse contexto, recentemente Lupan e colaboradores [80] buscaram examinar como as geometrias alfa-hélice de estruturas secundárias de pequenas proteínas (3CLN e 1ALG) e polipeptídios (Gly₁₀, Gly₅₀, Ile₁₀ e Ile₅₀) poderiam ser descritas por métodos computacionais. Os métodos químico-quânticos avaliados foram: semiempíricos (PM3, PM6), DFT (M062X/6-31g**, M062/6-311+g**, BP86/6-31G**) e *ab initio* (HF/3-21G*). As otimizações de geometria foram realizadas tanto no vácuo como com o modelo do solvente contínuo. De maneira geral, os métodos que se apresentaram bem com estruturas de proteínas grandes, mostraram-se incapazes de descrever adequadamente a estrutura da alfa-hélice. Dentre os métodos DFT avaliados, o funcional M06 apresentou os melhores resultados, sobretudo nos cálculos incluindo solvatação. Quanto aos semiempíricos avaliados o método PM6 apresentou resultados equivalentes aos DFT, embora a

distância média das ligações de hidrogênio obtidas usando estes métodos foram tipicamente 0,2 e 0,6 angstroms maiores do que os valores esperados para as estruturas esperadas.

Korth & Thiel [81] utilizaram um banco de dados de referência para determinar se os métodos OMx são tão precisos e robustos como os métodos DFT-GGA no tratamento de interações não covalentes de moléculas orgânicas. O GMTKN24 [82], o qual consiste em um banco de dados para “benchmarking” termoquímico, cinético e de interações não covalentes de grupos principais foi usado com a finalidade de avaliar os métodos da teoria do funcional de densidade. Um subconjunto obtido a partir do banco de dados principal contendo apenas átomos de C, O, N e H foi selecionado e cálculos com métodos do tipo MNDO (AM1 e PM6) e NDDO (OM1, OM2 e OM6) foram realizados. Os autores encontraram que a família de métodos OMx superou os principais métodos semiempíricos estabelecidos como o AM1 e o PM6 para o tratamento de interações não covalentes do conjunto de moléculas em questão. Além disso, o trabalho afirma a existência de robustez dos métodos OMx’s no tratamento de interações incomuns entre moléculas artificiais, sugerindo a importância do melhoramento do método semiempírico como um todo, tal como a família de métodos com correções de ortogonalização, ao invés de apenas um refinamento de parâmetros.

Na tentativa de superar as limitações presentes na maioria dos conjuntos de referência para as interações não covalentes quanto ao tamanho dos sistemas, Risthaus & Grimme [83] usando os valores experimentais de afinidades de ligação que foram corrigidos para produzir energias de interação em fase gasosa (em vez de entalpia de interação livres em solução). O conjunto de propriedades tomado como referência foi derivado de um novo banco de dados composto por 12 complexos supramoleculares ligados por interações não covalentes (S12L). Sete diferentes métodos baseados na teoria do funcional da densidade desenvolvido especialmente para o tratamento de dispersão foram avaliados, a saber: DFT-D3, DFT-D2, DFT-NL, XDM, dDsC, TS-vdW, M06-L. O método MP2 bem como algumas de suas variantes mostraram-se insuficientes para prever a energia de interação dos complexos estudados, enquanto que alguns métodos semiempíricos de orbitais moleculares corrigidos D3 testados apresentaram desempenho razoavelmente bem.

Algumas diferentes classes de métodos semiempíricos também foram testadas por Risthaus & Grimme [83]. O método “*tight-binding*” baseado na teoria do funcional da densidade com correção de terceira ordem (DFTB3), métodos do tipo NDDO com correções de ortogonalização (OM2 e OM3) ou corrigido para interação de dispersão e ligação de hidrogênio (PM6-DH2) assim como um campo de força para interações intermolecular (VDW379) foram testados. Os métodos OM2-D3 e OM3-D3, denotando erro médio absoluto para as interações de dispersão da ordem de 3,8 e 4,1 kcal mol⁻¹, respectivamente, apresentaram desempenho tão confiantes quanto os obtidos com os métodos DFT. Mesmo fazendo uso de uma fração de custo computacional muito pequena frente a métodos pós-Hartree-Fock, os métodos DFTB3-D3 (E.M.A. = 5,5 kcal mol⁻¹) e PM6-DH2 (E.M.A = 6,2 kcal mol⁻¹)

também forneceram resultados similares aos SCS-MP2 ($E.M.A = 6,2 \text{ kcal mol}^{-1}$), porém muito menores do que os obtidos com MP2 ($16,5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Talvez o ponto mais relevante deste estudo tenha sido o fato de que a maioria dos métodos DFT para tratar dispersão apresentou bom desempenho, não só para os pequenos complexos, mas também para os grandes complexos supramoleculares avaliados. O conjunto de bases de valência de qualidade triplo ζ foi claramente suficiente para os cálculos exploratório.

Hobza [84] buscou trazer os destaques atuais nos avanços de projetos de desenvolvimento de novos métodos de teoria de funções de onda aplicáveis aos complexos de interações não covalentes de diversos tamanhos. Desde os pequenos com até 100 átomos, para os quais métodos *ab initio* se mostram altamente precisos até as estruturas com milhares de átomos, para os quais os métodos semiempíricos são dominantes. O trabalho de Hobza também fez uso de técnicas computacionais para tratar interações não covalentes e apresentou um banco de dados de “*benchmark*” para energias de interações e geometrias que podem ser úteis para esse fim. O banco de dados S66, por exemplo, apresentou não apenas dados de energia de interação para geometrias de equilíbrio, como também diversos dados de energia de interações para geometria de não equilíbrio o que representa uma poderosa ferramenta para parametrização e verificação de novas técnicas computacionais desenvolvidas para tratar interações não covalentes. O autor também apresentou o tempo relativo de cálculo para complexo com interações não covalente de tamanho médio e mostraram que para a metodologia CCSD(T)/CBS e o MP2.5 este tempo é de aproximadamente 2000:1. Para sistemas contendo até 200 átomos, o MP2.5 representou o método proporcionou as energias de interação mais precisas para complexos. Uma precisão menor é alcançada com o método SCS-MI-MP2 aplicável a complexos consideravelmente maiores. Os métodos semiempíricos com correção na energia de dispersão proporcionaram uma precisão comparada aos métodos mais custos, tais como o MP2/CBS. Para sistemas contendo mais de 1000 átomos, o método semiempírico PM6-DH2 foi o recomendado.

Ainda dentro do contexto dos métodos semiempíricos e suas modificações, Hozba e colaboradores apresentaram recentemente um *letter* [85] em que foram feitas comparações de métodos baseados no PM6 incluindo correções para interações não covalentes com o atual método PM7, que contém tais modificações incluídas em sua formulação. Para tanto, os autores utilizaram banco de dados disponíveis na literatura para realizar um “*benchmark*” de propriedades relacionadas a interações não covalentes e que não se limitaram apenas a energia de interação, mas também a dados referentes a mudanças conformacionais e geometrias. Foram utilizados os métodos corrigidos PM6-DH+, PM6-DH2, PM6-D3H4X. Embora todos os métodos apresentaram uma melhoria significativa nas descrições de interações de tal tipo, nenhum deles foi inequivocamente recomendado. O PM7 apresentou sérias limitações na energia de interações calculadas para dispersão de complexos ligados a cluster de água. Em um conjunto de dados de complexos binários, o PM7 teve erros apenas ligeiramente mais altos que

os obtidos com o método PM6 com correção na dispersão pós SCF (PM6-D3H4X). Ainda assim, devido a melhoria encontradas na descrição de moléculas isoladas, como Stewart reportou [40], o PM7 é uma ferramenta mais robusta disponível para descrição e modelagem de uma larga faixa de espécies.

Considerações Finais

Apesar dos métodos semiempíricos quânticos serem um dos níveis de teoria a conter um maior número de aproximações, em vários trabalhos foi mostrado que eles apresentam exatidão parecida com a de muitos funcionais da densidade, principalmente com relação a cálculo estruturais e de calores de formação de moléculas orgânicas. Isso se dá em decorrência da presença de moléculas orgânicas simples serem uma constante no procedimento de desenvolvimento dos métodos semiempíricos.

De todos os métodos semiempíricos avaliados, o MNDO apresentou os piores resultados para praticamente todos os estudos de caso em que ele foi avaliado. O moderno PM6 apresentou-se como o mais robusto. Mesmo dispondo do poder computacional dos dias atuais, sistemas contendo centenas de átomos ainda não são factíveis de serem tratados com os métodos de alto nível. Dessa forma, recomenda-se o uso do PM6 como o método semiempírico mais adequado. Apenas testes futuros darão informações sobre a capacidade preditiva do novíssimo método PM7. De maneira geral, os métodos semiempíricos podem, sem problemas, ser utilizados para a realização de testes preliminares ou fornecendo estruturas de partidas para serem tratadas com métodos mais extados.

Embora alguns testes tenham revelado que a mudança do conjunto de funções de base não alteram significativamente os resultados, é recomendável à utilização de bases menores para a realização de estudos preliminares, pois de maneira geral bases maiores levaram aos melhores resultados.

Normalmente resultados provenientes de cálculos CCSD(T) são tomados como dados de referência. Como cálculos *coupled cluster* costumam demandar muito mais tempo computacional que os demais métodos quânticos, conjuntos de referência construídos a partir de cálculos CCSD(T) são de grande utilidade tanto para a avaliação quanto para o desenvolvimento de novos modelos corrigidos. Por isso, esses conjuntos de “*benchmark*” tem tido tanto sucesso na química computacional.

Métodos semiempíricos com correção de dispersão demonstraram exatidão parecida com a de métodos DFT corrigidos na maioria dos trabalhos analisados. Assim, sempre que possível, é altamente recomendável à utilização de métodos com correção de dispersão quando o sistema requerer.

Referências

1. Young, D.C., *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. 2001: John Wiley & Sons. 370.
2. Lewars, E.G., *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics* 2010: Springer.
3. Borden, W.T., *Current Applications of Computational Chemistry in JACS-Molecules, Mechanisms, and Materials*. Journal of the American Chemical Society, 2011. **133**(38): p. 14841-14843.
4. Neese, F., et al., *Accurate Theoretical Chemistry with Coupled Pair Models*. Accounts of Chemical Research, 2009. **42**(5): p. 641-648.
5. Schwabe, T., R. Huenerbein, and S. Grimme, *Large Molecules - Small Energies: Challenges for Contemporary Quantum Chemistry*. Synlett, 2010(10): p. 1431-1441.
6. Praveen, P.L. and D.P. Ojha, *Structure and electronic absorption spectra of nematogenic alkoxy cinnamic acids - a comparative study based on semiempirical and DFT methods*. Journal of Molecular Modeling, 2012. **18**(4): p. 1513-1521.
7. Zhao, X.Y., et al., *Structural Assignment of 6-Oxy Purine Derivatives through Computational Modeling, Synthesis, X-ray Diffraction, and Spectroscopic Analysis*. Journal of Physical Chemistry B, 2010. **114**(20): p. 6968-6972.
8. Kong, J., P.V. Schleyer, and H.S. Rzepa, *Successful Computational Modeling of Isobornyl Chloride Ion-Pair Mechanisms*. Journal of Organic Chemistry, 2010. **75**(15): p. 5164-5169.
9. Bae, Y.S., et al., *Strategies for Characterization of Large-Pore Metal-Organic Frameworks by Combined Experimental and Computational Methods*. Chemistry of Materials, 2009. **21**(20): p. 4768-4777.
10. Nakamura, T., A. Takegami, and M. Abe, *Generation and Intermolecular Trapping of 1,2-Diaza-4-silacyclopentane-3,5-diyls in the Denitrogenation of 2,3,5,6-Tetraaza-7-silabicyclo 2.2.1 hept-2-ene: An Experimental and Computational Study*. Journal of Organic Chemistry, 2010. **75**(6): p. 1956-1960.
11. de Souza, M.A.F., et al., *Selectivity and Mechanisms Driven by Reaction Dynamics: The Case of the Gas-Phase OH-+CH₃ONO₂ Reaction*. Journal of the American Chemical Society, 2012. **134**(46): p. 19004-19010.
12. Mu, X.J., et al., *Experimental and Computational Studies Reveal an Alternative Supramolecular Structure for Fmoc-Dipeptide Self-Assembly*. Biomacromolecules, 2012. **13**(11): p. 3562-3571.
13. Duarte, M.J., et al., *New potential antihistaminic compounds. Virtual combinatorial chemistry, computational screening, real synthesis, and pharmacological evaluation*. Journal of Medicinal Chemistry, 2005. **48**(4): p. 1260-1264.
14. Szabo, A. and N.S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory* 1996: Dover Publications, Incorporated.
15. Cramer, C.J., *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. 2 ed 2004, New Yorks: John Wiley & Sons. 596.
16. Simas, A.M. and G.B. Rocha, *Métodos Semi-empíricos de Estrutura Eletrônica em Química Quântica*. In *Métodos de Química Teórica E Modelagem Molecular* Nelson H. Morgon; Kaline Coutinho. (Org.). *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular* 2007, São Paulo, SP: Editora Livraria da Física.
17. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry* 1999, New York: John Wiley & Sons. 429.
18. Alcácer, L., *Introdução à Química Quântica Computacional* 2007, Portugal: Ist Press.
19. Roothaan, C.C.J., *A Study of 2-Center Integrals Useful in Calculations on Molecular Structure.1*. Journal of Chemical Physics, 1951. **19**(12): p. 1445-1458.
20. Møller, C. and M.S. Plesset, *Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems*. Physical Review, 1934. **46**(7): p. 618-622.

21. Reynolds, C.H., *Semiempirical MO methods: the middle ground in molecular modeling*. Theochem-Journal of Molecular Structure, 1997. **401**(3): p. 267-277.
22. Stewart, J.J.P., *Rewiews in Computational Chemistry*, Ed. K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd Vol. Vol. 1. 1990, New York: VCH Publishing.
23. Pople, J.A., D.P. Santry, and G.A. Segal, *Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures*. Journal of Chemical Physics, 1965. **43**(10): p. S129-+.
24. Pople, J.A. and G.A. Segal, *Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory .2. Calculations with Complete Neglect of Differential Overlap*. Journal of Chemical Physics, 1965. **43**(10): p. S136-+.
25. Pople, J.A. and G.A. Segal, *Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. 3. CNDO Results for AB2 and AB3 Systems*. Journal of Chemical Physics, 1966. **44**(9): p. 3289-&.
26. Pople, J.A., D.I. Beveridg, and P.A. Dobosh, *Approximate Self-consistent Molecular-Orbital Theory. 5. Intermediate Neglect of Differential Overlap*. Journal of Chemical Physics, 1967. **47**(6): p. 2026-&.
27. Gordon, M.S. and J.A. Pople, *Approximate Self-Consistent Molecular-Orbital Theory. 6. INDO Calculated Equilibrium Geometries*. Journal of Chemical Physics, 1968. **49**(10): p. 4643-&.
28. Santry, D.P. and G.A. Segal, *Approximate Self-Consistent Molecular Orbital Theory. 4. Calculations on Molecules Including Elements Sodium through Chlorine*. Journal of Chemical Physics, 1967. **47**(1): p. 158-&.
29. Leach, A.A., *Molecular Modelling Principles and Aplications*1996, London: Longman.
30. Baird, N.C. and M.J.S. Dewar, *Round States of Sigma-Bonded Molecules. 4. MINDO Method and its Application to Hydrocarbons*. Journal of Chemical Physics, 1969. **50**(3): p. 1262-&.
31. Ridley, J.E. and M.C. Zerner, *Triplet-States Via Intermediate Neglect of Differential Overlap - Benzene, Pyridine and Diazines*. Theoretica Chimica Acta, 1976. **42**(3): p. 223-236.
32. Dewar, M.J.S. and Haselbac.E, *Ground States of Sigma-Bonded Molecules. 9. MINDO-2 Method*. Journal of the American Chemical Society, 1970. **92**(3): p. 590-+.
33. Bingham, R.C., M.J.S. Dewar, and D.H. Lo, *Ground-States of Molecules. 25. MINDO-3 - Improved Version of MINDO Semiempirical SCF-MO Method*. Journal of the American Chemical Society, 1975. **97**(6): p. 1285-1293.
34. Dewar, M.J.S. and W. Thiel, *Ground-States of Molecules. 38. MNDO Method - Approximations and Parameters*. Journal of the American Chemical Society, 1977. **99**(15): p. 4899-4907.
35. Dewar, M.J.S., et al., *The Development and Use of Quantum-Mechanical Molecular-models. 76. AM1 - A New General-Purpose Quantum-Mechanical Molecular-Model*. Journal of the American Chemical Society, 1985. **107**(13): p. 3902-3909.
36. Stewart, J.J.P., *Optimization of Parameters for Semiempirical Methods. 1. Method*. Journal of Computational Chemistry, 1989. **10**(2): p. 209-220.
37. Stewart, J.J.P., *Optimization of Parameters for Semiempirical Methods. 2. Applications*. Journal of Computational Chemistry, 1989. **10**(2): p. 221-264.
38. Rocha, G.B., et al., *RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I*. Journal of Computational Chemistry, 2006. **27**(10): p. 1101-1111.
39. Stewart, J.J.P., *Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements*. Journal of Molecular Modeling, 2007. **13**(12): p. 1173-1213.
40. Stewart, J.J.P., *Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters*. Journal of Molecular Modeling, 2013. **19**(1): p. 1-32.
41. Weber, W. and W. Thiel, *Orthogonalization corrections for semiempirical methods*. Theoretical Chemistry Accounts, 2000. **103**(6): p. 495-506.

42. Kollmar, C. and M.C. Bohm, *An Analysis of the Zero Differential-Overlap Approximation - Towards An Improved Semiempirical MO Method Beyond It*. Theoretica Chimica Acta, 1995. **92**(1): p. 13-47.
43. Kryachko, E.S. and E.V. Ludeña, *Energy Density Functional Theory of Many-Electrons Systems*1990, Dordrecht: Kuwer Academic Publishers.
44. Hohenberg, P. and W. Kohn, *Inhomogeneous Electron Gas*. Physical Review B, 1964. **136**(3B): p. B864-&.
45. Kohn, W. and L.J. Sham, *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. Physical Review, 1965. **140**(4A): p. 1133-&.
46. Sham, L.J. and W. Kohn, *1-Particle Properties of an Inhomogeneous Interacting Electron Gas*. Physical Review, 1966. **145**(2): p. 561-&.
47. Sholl, D.S. and J.A. Steckel, *Density Functional Theory: A Practical Introduction*2009, New Jersey: John Wiley & Sons.
48. Capelle, K., *A bird's-eye view of density-functional theory*. Brazilian Journal of Physics, 2006. **36**(4A): p. 1318-1343.
49. Lee, C.T., W.T. Yang, and R.G. Parr, *Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron-Density*. Physical Review B, 1988. **37**(2): p. 785-789.
50. Grimme, S., *Accurate Description of Van Der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections*. Journal of Computational Chemistry, 2004. **25**(12): p. 1463-1473.
51. McNamara, J.P. and I.H. Hillier, *Semi-Empirical Molecular Orbital Methods Including Dispersion Corrections for the Accurate Prediction of the Full Range of Intermolecular Interactions in Biomolecules*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2007. **9**(19): p. 2362-2370.
52. Jurecka, P., et al., *Benchmark Database of Accurate (MP2 And CCSD(T) Complete Basis Set Limit) Interaction Energies of Small Model Complexes, DNA Base Pairs, and Amino Acid Pairs*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2006. **8**(17): p. 1985-1993.
53. Rezac, J., et al., *Semiempirical Quantum Chemical PM6 Method Augmented by Dispersion and H-Bonding Correction Terms Reliably Describes Various Types of Noncovalent Complexes*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2009. **5**(7): p. 1749-1760.
54. Korth, M., et al., *A Transferable H-Bonding Correction for Semiempirical Quantum-Chemical Methods*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2010. **6**(1): p. 344-352.
55. Korth, M., *Third-Generation Hydrogen-Bonding Corrections for Semiempirical QM Methods and Force Fields*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2010. **6**(12): p. 3808-3816.
56. Rezac, J. and P. Hobza, *Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2012. **8**(1): p. 141-151.
57. Rezac, J., K.E. Riley, and P. Hobza, *S66: A Well-balanced Database of Benchmark Interaction Energies Relevant to Biomolecular Structures*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2011. **7**(8): p. 2427-2438.
58. Grimme, S., et al., *A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu*. Journal of Chemical Physics, 2010. **132**(15).
59. Komatsu, K., M. Murata, and Y. Murata, *Encapsulation of molecular hydrogen in fullerene C 60 by organic synthesis*. Science, 2005. **307**(5707): p. 238-240.
60. Kurotobi, K. and Y. Murata, *A Single Molecule of Water Encapsulated in Fullerene C-60*. Science, 2011. **333**(6042): p. 613-616.
61. Chen, Z.F. and W. Thiel, *Performance of semiempirical methods in fullerene chemistry: relative energies and nucleus-independent chemical shifts*. Chemical Physics Letters, 2003. **367**(1-2): p. 15-25.

62. Xu, L., W. Cai, and X. Shao, *Performance of the semiempirical AM1, PM3, MNDO, and tight-binding methods in comparison with DFT method for the large fullerenes C-116-C-120*. Journal of Molecular Structure-Theochem, 2007. **817**(1-3): p. 35-41.
63. Rayne, S. and K. Forest, *Gas phase isomerization enthalpies of organic compounds: A semiempirical, density functional theory, and ab initio post-Hartree-Fock theoretical study*. Journal of Molecular Structure-Theochem, 2010. **948**(1-3): p. 102-107.
64. Markovic, Z., et al., *PM6 and DFT study of free radical scavenging activity of morin*. Food Chemistry, 2012. **134**(4): p. 1754-1760.
65. Stewart, J.J.P., *Comparison of the accuracy of semiempirical and some DFT methods for predicting heats of formation*. Journal of Molecular Modeling, 2004. **10**(1): p. 6-12.
66. Budyka, M.F. and I.V. Oshkin, *Comparative Semiempirical and DFT Study of Styrylnaphthalenes and Styrylquinolines and Their Photocyclization Products*. International Journal of Quantum Chemistry, 2011. **111**(14): p. 3673-3680.
67. Tirado-Rives, J. and W.L. Jorgensen, *Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2008. **4**(2): p. 297-306.
68. Frison, G. and G. Ohanessian, *A comparative study of semiempirical, ab initio, and DFT methods in evaluating metal-ligand bond strength, proton affinity, and interactions between first and second shell ligands in Zn-biomimetic complexes*. Journal of Computational Chemistry, 2008. **29**(3): p. 416-433.
69. Wachters, A.J., *Gaussian Basis Set for Molecular Wavefunctions Containing Third-Row Atoms*. Journal of Chemical Physics, 1970. **52**(3): p. 1033-&.
70. Derosa, P.A., *A Combined Semiempirical-DFT Study of Oligomers Within the Finite-Chain Approximation, Evolution from Oligomers to Polymers*. Journal of Computational Chemistry, 2009. **30**(8): p. 1220-1228.
71. Lehn, J.M., *Perspectives in Supramolecular Chemistry - from Molecular Recognition Towards Molecular Information-Processing and Self-Organization*. Angewandte Chemie-International Edition in English, 1990. **29**(11): p. 1304-1319.
72. Balzani, V., et al., *From a Molecular to a Supramolecular Photochemistry*. Coordination Chemistry Reviews, 1993. **125**(1-2): p. 75-88.
73. Newcomb, T.P., et al., *Designed Synthesis of a radical Cation Salt of Ni(TMP) - Structural, Magnetic, and Charge-Transport Properties of bis 5,10,15,20-tetramethylporphyrinato)nickel(ii) hexafluorophosphate*. Journal of the American Chemical Society, 1989. **111**(18): p. 7078-7084.
74. Hobza, P. and K. Muller-Dethlefs, *Non-Covalent Interactions: RSC Theoretical and Computational Chemistry Series* 2009, Cambridge: The Royal Society of Chemistry.
75. Wolff, M.E., *Burger's medicinal chemistry and drug discovery* 1995, Nova Iorque: John Wiley & Sons.
76. Taylor, J.B. and P.D. Kennewell, *Introductory medicinal chemistry* 1981, Nova Iorque: John Wiley & Sons.
77. Rossi, M., et al., *Secondary Structure of Ac-Ala(n)-LysH(+) Polyalanine Peptides (n=5, 10, 15) in Vacuo: Helical or Not?* Journal of Physical Chemistry Letters, 2010. **1**(24): p. 3465-3470.
78. Hua, S., et al., *Cooperativity in Long alpha- and 3(10)-Helical Polyalanines: Both Electrostatic and van der Waals Interactions Are Essential*. Journal of Physical Chemistry B, 2011. **115**(39): p. 11462-11469.
79. Tkatchenko, A., et al., *Unraveling the Stability of Polypeptide Helices: Critical Role of van der Waals Interactions*. Physical Review Letters, 2011. **106**(11).
80. Lupan, A., et al., *Performance comparison of computational methods for modeling alpha-helical structures*. Journal of Molecular Modeling, 2013. **19**(1): p. 193-203.
81. Korth, M. and W. Thiel, *Benchmarking Semiempirical Methods for Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions: OMx Methods Are Almost As Accurate and Robust As DFT-*

- GGA Methods for Organic Molecules*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2011. 7(9): p. 2929-2936.
82. Goerigk, L. and S. Grimme, *Efficient and Accurate Double-Hybrid-Meta-GGA Density Functionals-Evaluation with the Extended GMTKN30 Database for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2011. 7(2): p. 291-309.
83. Risthaus, T. and S. Grimme, *Benchmarking of London Dispersion-Accounting Density Functional Theory Methods on Very Large Molecular Complexes*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2013. 9(3): p. 1580-1591.
84. Hobza, P., *Calculations on Noncovalent Interactions and Databases of Benchmark Interaction Energies*. Accounts of Chemical Research, 2012. 45(4): p. 663-672.
85. Hostas, J., J. Rezac, and P. Hobza, *On the performance of the semiempirical quantum mechanical PM6 and PM7 methods for noncovalent interactions*. Chemical Physics Letters, 2013. 568: p. 161-166.