

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CÂMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM CIÊNCIAS MOLECULARES

**O USO DE HIDROGÊNIO MOLECULAR
PODE REDUZIR A CITOTOXICIDADE DO
RADICAL HIDROXIL EM MEIO AQUOSO?
INVESTIGAÇÃO COMBINADA DE DINÂMICA
MOLECULAR E TEORIA DO ESTADO DE
TRANSIÇÃO**

EDUARDO CAMPOS VAZ

ANÁPOLIS, GO

2018

EDUARDO CAMPOS VAZ

**O USO DE HIDROGÊNIO MOLECULAR
PODE REDUZIR A CITOTOXICIDADE DO
RADICAL HIDROXIL EM MEIO AQUOSO?
INVESTIGAÇÃO COMBINADA DE DINÂMICA
MOLECULAR E TEORIA DO ESTADO DE
TRANSIÇÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Área de concentração: Química

Orientador: Valter Henrique Carvalho Silva

**Anápolis – GO
2018**

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CED24u Campos Vaz, Eduardo
O USO DE HIDROGÊNIO MOLECULAR PODE REDUZIR A
CITOTOXICIDADE DO RADICAL HIDROXIL EM MEIO AQUOSO?
INVESTIGAÇÃO COMBINADA DE DINÂMICA MOLECULAR E TEORIA
DO ESTADO DE TRANSIÇÃO / Eduardo Campos Vaz; orientador
Valter Henrique Carvalho Silva. -- Anápolis, 2018.
67 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Mestrado
Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus-Anápolis CET,
Universidade Estadual de Goiás, 2018.

1. PIMD. 2. Constante da velocidade da reação. 3. d-TST. 4. H₂+OH.
I. Henrique Carvalho Silva, Valter, orient. II. Título.

**HIDROGÊNIO MOLECULAR REDUZ CITOTOXICIDADE DO RADICAL
HIDROXIL? UMA ABORDAGEM DE DINÂMICA MOLECULAR E TEORIA DO
ESTADO DE TRANSIÇÃO**


EDUARDO CAMPOS VAZ

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do
Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da
Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários
para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

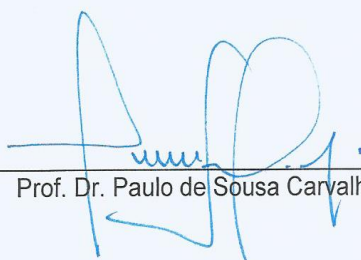
Aprovada em 29/06/2018 por:



Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva (Orientador/UEG)



Profa. Dra. Nayara Dantas Coutinho (SENAI)



Prof. Dr. Paulo de Sousa Carvalho Júnior (UFMS)

ANÁPOLIS – GO

RESUMO

A grande presença de radicais livres em nosso corpo pode desencadear doenças de diversas formas. O hidrogênio molecular tem certa especificidade em sua atuação reacional, sendo que os radicais hidroxil são preferencialmente reduzidos por este. Estudos acerca do uso de hidrogênio molecular com aplicação à área da medicina tem se tornado cada vez mais popular. A utilização do gás composto pelos átomos mais simples conhecidos criou um interesse de pesquisadores acerca do uso deste, sendo já constatado a eficácia do tratamento em diversos tipos de doenças. Sendo assim, por meio deste trabalho, foi utilizada dinâmica molecular, métodos *ab initio* e Teoria do Estado de Transição (TST) para avaliar o comportamento da reação entre o hidrogênio molecular (H_2) e os radicais hidroxil (OH^\cdot) em um sistema aquoso e na fase gasosa. A presença do sistema aquoso juntamente da temperatura se faz necessária para haver a possibilidade de uma análise análoga ao corpo humano. Foi utilizada dinâmica quântica para investigação reacional devido ao efeito de tunelamento presente na reação e alguns métodos de correção para caracterização da taxa de reação, como *d*-TST e Bell-58. Foi observado em todos os métodos de análise utilizados a direta influência do sistema aquoso no aumento da velocidade da reação mesmo sobre regime de tunelamento profundo. Espera-se que com os resultados deste projeto possa contribuir com a comunidade médica e a comunidade social em geral para o aprimoramento de um possível futuro método de tratamento de doenças.

Palavras chave: *Path-Integral Molecular Dynamics*, constante de velocidade da reação, *d*-TST, reação H_2+OH .

ABSTRACT

The huge presence of free radicals in our body can trigger diseases of various forms. Molecular hydrogen has a specificity in its reactional performance, and the hydroxyl radicals are preferably reduced by it. Studies on the use of molecular hydrogen with the application on the medical area have become increasingly popular. The use of the gas composed by the simplest known atoms created interest of researchers in the use of this gas, being already verified the effectiveness of the treatment in several types of diseases. Thus, through this work, molecular dynamics, *ab initio* methods and Transition State Theory (TST) were used combined to evaluate the behavior of the reaction between molecular hydrogen (H_2) and hydroxyl radicals ($OH\cdot$) in an aqueous system and in the gas phase. The presence of the aqueous system together with the temperature is necessary to create a possibility of an analysis similar to the human body. We used quantum dynamics for reaction investigation due to the tunneling effect present in the reaction and some correction methods for characterization of the reaction rate, such as *d*-TST and Bell-58. We observed in all methods of analysis the direct influence of the aqueous system on the increase of reaction speed even on deep tunneling effect by the Arrhenius plot. We hope that with the results of this project we can contribute with the medical community and the social community in general to the improvement of a possible method of treatment of diseases in the future.

Keywords: *Path-Integral Molecular Dynamics*, rate constant, *d*-TST, H_2+OH reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Perfil temporal (2007-2015) de países onde houve estudos de hidrogênio molecular com foco medicinal. Adaptado de (ICHIHARA et al., 2015).	15
Figura 2 – Espécies utilizadas nos estudos. Adaptado de (ICHIHARA et al., 2015).	16
Figura 3 – Representação de uma reação unimolecular em equilíbrio.	20
Figura 4 – Caminho energético hipotético da reação em equilíbrio proposta na Figura 3.	21
Figura 5 – Diagrama de Arrhenius para a proposta do comportamento de <i>d</i> -Arrhenius, em função do parâmetro de deformação <i>d</i>	28
Figura 6 – Representação dos caminhos possíveis para um processo quântico. Adaptado de (TUCKERMAN, 2002),	39
Figura 7 – Representação do centroid e dos beads conectados por um potencial harmônico. Adaptado de (MARKLAND, 2016).	42
Figura 8 – Representação das estruturas iniciais da dinâmica, com suas distâncias intermoleculares destacadas, e gráfico de distância interatômica vs passos, para as cinco configurações da fase gasosa.	48
Figura 9 – Representação do comportamento do sistema para as configurações C1 e C4 ao sofrer interações (demarcadas pelo tracejado) com as vizinhanças.	50
Figura 10 – Representação das estruturas iniciais da dinâmica, com suas distâncias intermoleculares destacadas, e gráfico de distância interatômica vs passos, para as cinco configurações da fase aquosa com uma molécula de H ₂ O.	51
Figura 11: Representação da interação (demarcada pelo tracejado) do sistema C1 com as vizinhanças.	52
Figura 12 – Configuração estrutural inicial do sistema C2 e da formação do produto, respectivamente.	53
Figura 13 – Configuração estrutural inicial do sistema C5 e da formação do produto, respectivamente.	54
Figura 14 – Representação das estruturas iniciais da dinâmica, com suas distâncias intermoleculares destacadas, e gráfico de distância interatômica vs passos, para as cinco configurações da fase aquosa com duas moléculas de H ₂ O.	55
Figura 15 – Representação da interação (demarcada pelo tracejado) dos sistemas C1, C4 e C5 com as vizinhanças.	56

Figura 16 – Diagrama de Arrhenius para a reação H_2+OH com a constante cinética da reação calculada através de *d*-TST e Bell-58 juntamente de resultados experimentais obtidos na literatura..... 59

Figura 17 – Diagrama de Arrhenius para a reação H_2+OH com a constante de velocidade da reação calculada por *d*-TST e Bell-58, especificamente na região da temperatura corpórea. 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de frequência e de propriedades termodinâmicas das reações no estado gasoso e em meio aquoso	58
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO – Aproximação de Born-Oppenheimer

CC – *Coupled Cluster*

CI – *Configuration Integrals*

DFT – *Density Functional Theory*

DM – Dinâmica Molecular

DMAI – Dinâmica molecular *ab initio*

DMBO – Dinâmica molecular de Born-Oppenheimer

DMC – Dinâmica molecular clássica

DMCP – Dinâmica molecular de Car-Parrinello

DME – Dinâmica molecular de Ehrenfest

d-TST – *Deformed Transition State Theory*

H₂ – Hidrogênio molecular

HF – Hartree-Fock

MP – Møller-Plesset *perturbation theory*

NK – Células *natural killer*

O· – Radical óxido

O₂· – Radical superóxido

OH· – Radical Hidroxil

ONOO· – Radical peroxinitrito

PBE – Funcional Perdew-Burke-Ernzerhof

PIMD – *Path-Integral Molecular Dynamics*

TET – Teoria do Estado de Transição

TIR – Tempo Imaginário de Reação

TST – *Transition State Theory*

WKB – Aproximação Wentzel-Kramers-Brillouin

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais e aos meus irmãos pelo apoio que me dão desde o início da minha vida acadêmica, pela compreensão das idas e vindas a Anápolis que tive que fazer e pela preocupação que tiveram comigo voltando tarde da noite. Gostaria também de agradecer ao restante da minha família por compreender as faltas que tive nos encontros familiares, nas viagens e nas comemorações.

Em segundo lugar gostaria de agradecer aos meus fiéis amigos que me incentivaram durante toda a minha trajetória, depositam orgulho sobre mim, aumentaram meus ânimos nas fases difíceis e espareceram minha cabeça quando eu precisava. A injustiça não será feita citando nomes para não ficar ninguém de fora, mas todos que me apoiaram sabem muito bem quem são e carrego sempre perto a mim.

Gostaria de agradecer também ao meu orientador Dr. Valter Henrique Carvalho Silva por me receber como seu orientando, me transmitiu muito conhecimento e sempre contribuiu efetivamente para a formação que estou buscando ter.

Agradeço à Universidade Estadual de Goiás pela estrutura e apoio por meio de bolsa Auxílio Evento sendo assim possível apresentar minha pesquisa em eventos de impacto internacional. Agradeço ao supercomputador da Universidade Estadual de Goiás ao qual foi de suma importância para realizar os cálculos de pesquisa. Agradeço também à CAPES e a FAPEG pelo auxílio e financiamento da pesquisa durante todo o processo.

"Dos passos que dei, restaram pegadas e história

Dos desafios que lutei obtive discernimento

Das tentativas que errei consegui conhecimento

Para que na vida que viverei me reste pessoas amadas e glória"

– Autoria própria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
2.1	HIDROGÊNIO MOLECULAR APLICADO À MEDICINA.....	15
2.1.1	Citotoxicidade.....	17
2.1.2	Redução de radicais OH [•]	18
2.1.3	Reação H ₂ +OH [•] além da medicina.	19
2.2	CINÉTICA QUÍMICA E SUA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.	20
2.2.1	Teoria do Estado de Transição	23
2.2.2	Tunelamento quântico na química	25
2.2.3	Teoria do Estado de Transição Deformada (<i>d</i> -TST).....	26
2.2.4	As Correções de Bell.....	29
2.3	A MECÂNICA QUÂNTICA	31
2.3.1	A Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO).....	32
2.3.2	Teoria do Funcional da Densidade (DFT).....	34
2.4	DINÂMICA MOLECULAR	36
2.4.1	Dinâmica Molecular Clássica	36
2.4.2	Dinâmica Molecular <i>Ab Initio</i>	37
2.4.3	Dinâmica Molecular por Integrais de Trajetória	39
3	PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL.....	45
3.1	DINÂMICA MOLECULAR	45
3.2	CÁLCULOS ESTÁTICOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA.....	45
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	47
4.1	<i>PATH-INTEGRAL</i> MOLECULAR DYNAMICS.....	47
4.2	ANÁLISES DE CONSTANTE CINÉTICA VIA MÉTODOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA ..	58
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

1 INTRODUÇÃO

Um grupo de pesquisadores, em 1975, identificou pela primeira vez efeitos terapêuticos utilizando o hidrogênio molecular na forma gasosa. (DOLE; WILSON; FIFE, 1975; OHNO et al., 2012; OSTOJIC, 2015). Sendo que o início do estudo se deu com roedores de maneira que, recentemente, já foram realizados estudos com seres humanos (DOLE; WILSON; FIFE, 1975; ICHIHARA et al., 2015; OSTOJIC, 2015).

O grande impacto do estudo do uso do hidrogênio molecular se deu após uma publicação na revista *Nature* em 2007. Sendo que entre 2007 e 2015 houve um grande crescimento de estudos utilizando o hidrogênio molecular com finalidades terapêuticas (ICHIHARA et al., 2015; OHSAWA et al., 2007).

O uso do hidrogênio molecular no tratamento de doenças pode se dar de algumas maneiras diferentes, entretanto na maioria dos casos a manipulação é feita por inalação (HUANG et al., 2010), e resultados já foram obtidos oriundos da aplicação para tratamentos (HUANG et al., 2010; OHNO et al., 2012; OHTA, 2011; SOBUE et al., 2015). Dentre doenças com grande impacto na vida humana, e que obtiveram melhoras ao seres tratadas com o hidrogênio molecular, podemos citar: infarto cerebral; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; glaucoma; infarto no miocárdio; dentre outras (OHTA, 2011).

Uma das principais – se não a principal – atuações do hidrogênio molecular como tratamento médico é: a redução do radical hidroxil presente no corpo humano (ICHIHARA et al., 2015). Sendo que é possível uma ampla aplicação do hidrogênio molecular além da medicina, tais como combustível (BRITO et al., 2018), controlador da camada de ozônio (LAM; DAVIDSON; HANSON, 2013; NGUYEN; STANTON; BARKER, 2011), reação modelo (ZHAO; GUO, 2015), dentre outras aplicações (MANTHE; MATZKIES, 2000; MEISNER; KÄSTNER, 2016; NAKAYAMA et al., 2018).

Entretanto, ainda não há um consenso, ou mesmo uma análise concreta, do mecanismo envolvido na redução do radical hidroxil pelo hidrogênio molecular no corpo humano. Sabe-se que, por ter envolvimento de átomos com pouca massa, há a

presença do efeito de tunelamento nesta reação. Todavia o comportamento ou influência do corpo humano nesta análise é desconhecido.

Com o objetivo de avaliar a influência da reação do hidrogênio molecular com radicais hidroxil em fase gasosa e meio aquoso – além da dependência de temperatura, o que simularia as condições do corpo humano – realizou-se análises teóricas de taxa de reação por meio de cálculos de Teoria do Funcional de Densidade. Fez-se análises por meio de comparação com resultados experimentais de taxas de reação, e usou-se o diagrama de Arrhenius para possibilitar a identificação do melhor funcional e função de base utilizados, além da aplicação das correções de tunelamento (BELL, R. P., 1958; CARVALHO-SILVA et al., 2017). Estas taxas de reação teóricas são de suma importância para o estudo dessa reação, uma vez que cálculos teóricos acerca desta são escassos.

Combinadamente às taxas de reação utilizou-se de dinâmica molecular para observar o comportamento molecular do sistema. Desta maneira, por se tratar de um sistema com presença de efeito de tunelamento, fez-se necessário a utilização de uma dinâmica molecular quântica, neste caso a *Path Integral Molecular Dynamics* (MARKLAND, 2016; MARX, Dominik; PARRINELLO, 1996; TUCKERMAN, 2002), capaz de descrever o comportamento quântico do sistema. Adicionalmente possibilitou-se visualizar a influência das moléculas de água no comportamento do sistema. Sendo assim, a investigação combinada pôde fornecer os resultados de interesse para a pesquisa, abrangendo métodos para melhor qualificar as análises.

Nos próximos tópicos serão abordadas informações acerca do hidrogênio molecular, sua aplicação médica e fora da medicina conjuntamente da apresentação de alguns conceitos importantes para o estudo da reação. No tópico subsequente serão debatidos os formalismos matemáticos da cinética química, Teoria do Estado de Transição, tunelamento quântico na química e o uso dos modelos de correções da Teoria do Estado de Transição Deformada e do modelo de Bell. Sequencialmente serão apresentados alicerces da mecânica quântica e algumas aproximações utilizadas para se obter resoluções da equação de Schrödinger para átomos não-hidrogenoides. Posteriormente serão introduzidos conceitos clássicos de dinâmica molecular e exemplificação de conceitos não-clássicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

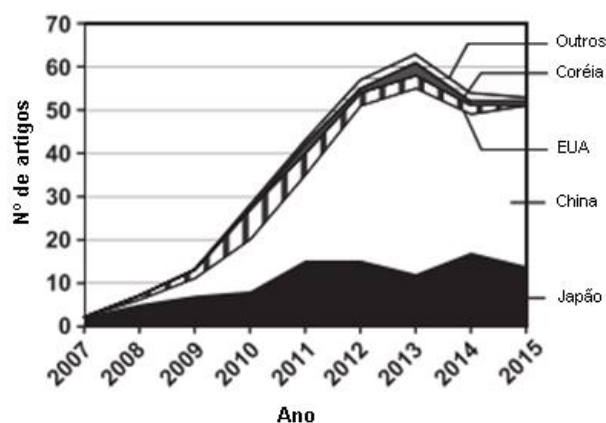
2.1 HIDROGÊNIO MOLECULAR APLICADO À MEDICINA

O hidrogênio molecular (H_2) é um gás composto por dois elétrons e dois prótons, sendo este o mais simples dentre os gases (OHNO et al., 2012). Em 1975, na Universidade Baylor e na Universidade A&M do Texas foram relatados os primeiros estudos biomédicos acerca do uso deste gás (DOLE; WILSON; FIFE, 1975; OSTOJIC, 2015).

Os primeiros estudos foram feitos em ratos com pouca quantidade de pêlos devido a um tipo de câncer de pele decorrente de um carcinoma de células escamosas. Os ratos foram expostos a uma mistura gasosa hiperbárica de oxigênio e hidrogênio (2,5% e 97,5% v/v, respectivamente) em uma pressão de 8 atmosferas e foi reportado uma redução na quantidade de células tumorais (DOLE; WILSON; FIFE, 1975; OSTOJIC, 2015). A partir deste resultado, sugeriu-se a importância do uso deste gás em outras diferentes condições médicas (OSTOJIC, 2015).

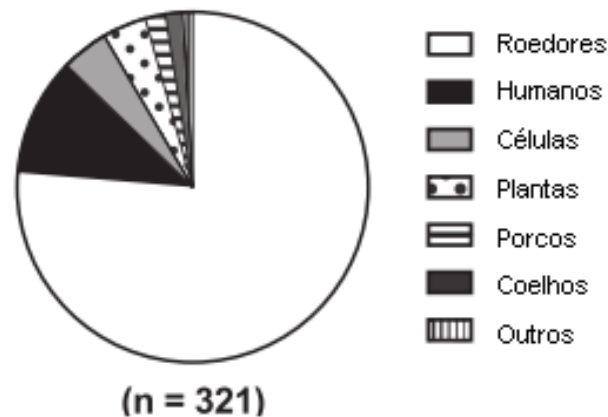
Após 32 anos dos primeiros estudos do uso de hidrogênio molecular, em 2007, houve um grande marco científico após a publicação de um artigo deste assunto na *Nature Medicine* (OHSAWA et al., 2007). Em 2015 foi publicado um artigo de cienciometria reportando o impacto das pesquisas e publicações antes e depois da publicação de *Ohsawa et al.* Sendo que entre 2007 e 2015 foram publicados 321 artigos sobre o assunto, de acordo com o banco de dados *MEDLINE* (ICHIHARA et al., 2015).

Figura 1 – Perfil temporal (2007-2015) de países onde houve estudos de hidrogênio molecular com foco medicinal. Adaptado de (ICHIHARA et al., 2015).



Cerca de três quartos dos artigos publicados, realizaram estudos em ratos e roedores, entretanto, a aplicação de H₂ com fim medicinal em seres humanos tem crescido a cada ano. Entre 2008 e 2015 foram relatados um total de 32 artigos em que seres humanos foram utilizados para tratamento. Além de mamíferos, também foram reportados 13 artigos sobre o efeito em plantas, o que mostra a ampla gama de aplicabilidade do hidrogênio molecular (ICHIHARA et al., 2015).

Figura 2 – Espécies utilizadas nos estudos. Adaptado de (ICHIHARA et al., 2015).



O grande avanço, como já mencionado, foi na publicação de 2007, a qual foi observado uma diminuição significativa no volume de infarto cerebral de ratos que foram colocados em uma câmara de gás com concentração variando de 2% até 4% v/v de hidrogênio. Eles atribuíram este efeito devido à atividade específica do hidrogênio molecular de neutralização do radical hidroxil (OH[•]) que é considerado um agente citotóxico (OHNO et al., 2012; OHSAWA et al., 2007).

Nos primórdios da pesquisa esperava-se que o hidrogênio se comportasse como um gás inerte dentro de células de mamíferos (IUCHI et al., 2016). Entretanto foi reportado que além da neutralização de radicais OH[•], também havia reações de neutralização com radical peroxinitrito (ONOO[•]), radical oxido (O[•]) e superóxido (O₂^{•-}) (ICHIHARA et al., 2015; IUCHI et al., 2016; OHNO et al., 2012; OHSAWA et al., 2007). Com base nos resultados, sugeriu-se que o hidrogênio molecular no corpo humano pode ser considerado como um agente antioxidante (ICHIHARA et al., 2015; IUCHI et al., 2016).

Dentre os resultados já reportados, vários tipos de doenças já foram efetivamente tratadas por meio do uso de hidrogênio molecular, sendo quantificado um total de 63 tipos (HUANG et al., 2010; OHNO et al., 2012; OHTA, 2011). Dentre

os 63 tipos, 21 foram tratados com a inalação, enquanto que o restante se divide em administração via inalação, intraperitoneal ou infusão por gotejamento (ICHIHARA et al., 2015).

Recentemente houve também a aplicação do hidrogênio molecular na hemodiálise para diminuição de mortes e eventos maléficos decorrentes de problemas cardiovasculares. Os problemas cardiovasculares partem, principalmente, de um estresse oxidativo do corpo humano – devido à presença dos radicais livres – e também de inflamação nos músculos cardiovasculares. Percebeu-se então que além da neutralização destes radicais, o hidrogênio molecular também atuava como um anti-inflamatório nos pacientes (NAKAYAMA et al., 2018).

2.1.1 Citotoxicidade

A citotoxicidade é a propriedade intrínseca nociva de uma substância em relação às células (HORTON; MATHEW, 2015). Células citotóxicas são aquelas que conseguem eliminar outras células por meio da liberação de algumas substâncias nocivas, tem-se como exemplo, no corpo humano temos os linfócitos T citotóxicos e as células *natural killer* (NK). Essas células são responsáveis por destruir células hospedeiras quando estão infectadas por vírus, bactérias ou algum outro parasita maléfico para o sistema celular (HORTON; MATHEW, 2015; NAKASHIMA-KAMIMURA et al., 2009).

A formação de radicais livres no corpo humano também é possível por meio da autooxidação de agentes citotóxicos como 6-hidroxi-dopamina, 6-aminodopamina, 6,7-dihidroxi-triptamina e ácido dialúrico. Sendo que a liberação destes radicais também é maléfica para o corpo (COHEN; HEIKKILA, 1974). O controle da liberação destes radicais pode ser feito tanto pelo próprio corpo, por meio de compostos, tendo como exemplo: ácido ascórbico, e 5-hidroxi-dopamina. Estes inibem a autooxidação dos agentes citados, assim como neutraliza os radicais quando ultrapassa limites aceitáveis para a saúde humana. Para a saúde humana deve-se levar em consideração a diferença entre número de células maléficas vs número de células *killer*, tal como o consumo de moléculas de O₂ do corpo humano pelos radicais (COHEN; HEIKKILA, 1974; OHSAWA et al., 2007).

2.1.2 Redução de radicais OH·

O alicerce de todo o estudo se baseia na reação de neutralização entre o H₂ e OH·, sendo uma reação radicalar (OHNO et al., 2012).



Por se tratar de uma reação simples, e com alta aplicabilidade, o estudo acerca dela está sendo desenvolvido cada vez com mais frequência. E para análises mais profundas é preciso realizar medição das taxas da reação, sendo que esta fornece dados para a aplicabilidade de uma determinada reação, dependendo de sua velocidade (MANTHE; MATZKIES, 2000).

As constantes cinéticas (k) do radical OH· com outras moléculas são, em grande maioria, da ordem de 10⁹~10¹⁰ M⁻¹.s⁻¹. Enquanto que as taxas de reação do mesmo radical OH· com moléculas de H₂ são da ordem de 10⁷ M⁻¹.s⁻¹ (OHNO et al., 2012). A ordem de magnitude da velocidade de reação com o hidrogênio na fase gasosa é extremamente baixa, dessa forma surge a importância de análises da reação em um sistema aquoso.

Por meio de resultados apresentados por Bhattacharya e colaboradores, notou-se a presença de um efeito isotópico alto nesta reação (BHATTACHARYA; PANDA; MEYER, 2010). O efeito isotópico em cinéticas de reações é mensurado por meio da variação da velocidade de reação em um sistema químico quando há a troca de um átomo, diretamente envolvido na etapa determinante da reação, por um de seus isótopos (TALUKDAR et al., 1996).

A presença de efeito isotópico primário pode estar diretamente ligado à presença de uma reação via tunelamento, principalmente quando há envolvimento de átomos com pouca massa, como o hidrogênio (BHATTACHARYA; PANDA; MEYER, 2010). O tunelamento é um efeito quântico em que os reagentes mesmo com energia menor do que a energia de barreira do estado de transição conseguem gerar produtos (NGUYEN; STANTON; BARKER, 2011). Este tópico será abordado de maneira mais aprofundada na seção 2.4.2. O tunelamento ocorre com mais facilidade quando se tem uma alta contribuição do efeito isotópico (BHATTACHARYA; PANDA; MEYER, 2010; TALUKDAR et al., 1996).

O estudo na fase gasosa, mostrou que a constante cinética foi, efetivamente, elevada por meio de uma excitação vibracional na ligação H-H, a qual dissocia com o curso da reação. Já excitações na ligação O-H não mostrou nenhuma alteração na taxa da reação (BHATTACHARYA; PANDA; MEYER, 2010)

2.1.3 Reação H_2+OH^{\cdot} além da medicina.

Além da aplicação medicinal, o hidrogênio molecular em concentrações entre 4%~75% v/v pode ser usado como combustível (OHNO et al., 2012). Adicionalmente, a grande abundância de H_2 na atmosfera serve como controlador da concentração de OH^{\cdot} , o qual é o maior agente oxidante da camada troposférica. O aumento da concentração de H_2 (devido à queima de combustíveis fósseis e biomassa) pode, significativamente, reduzir a concentração de OH na atmosfera (LAM; DAVIDSON; HANSON, 2013; NGUYEN; STANTON; BARKER, 2011). Esta reação tem sido estudada intensivamente e extensivamente devido à sua simplicidade, como já mencionado. Devido a este motivo é utilizada também como modelo de estudo para outras reações, de quatro átomos, de neutralização ou substituição (ZHAO; GUO, 2015).

Alguns pesquisadores também propuseram e corroboraram novas teorias por meio do uso desta reação. Autores realizaram um acoplamento na Teoria de Perturbação Vibracional de Segunda Ordem para estruturas de transição por meio da implementação da Teoria do Estado de Transição Semi-Clássica, ao se aplicar na reação do H_2+OH foi possível obter resultados satisfatórios (NGUYEN; STANTON; BARKER, 2011).

Autores também utilizaram da reação para avaliar o efeito da temperatura na superfície de energia potencial (MEISNER; KÄSTNER, 2016), para verificar o impacto da constante cinética em regimes rotacionais do comportamento reacional (MANTHE; MATZKIES, 2000), para estudos de hidrogênio molecular em fase condensada (BRITO et al., 2018), e também para a conversão de energia solar em energia utilizável, tratando o hidrogênio molecular análogo a um material fotossensível (LIU et al., 2018)

2.2 CINÉTICA QUÍMICA E SUA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.

Para melhor compreensão de um sistema reacional é de suma importância o conhecimento da velocidade de reação. A velocidade da reação é diretamente dependente da temperatura e da natureza dos reagentes (DENISOV; SARKISOV; LIKHTENSHEĬN, 2003).

Pode-se exemplificar uma reação genérica:



no qual A e B são os reagentes, a e b são as constantes estequiométricas. Sendo assim, a velocidade da reação pode ser descrita da seguinte maneira:

$$V = -k [A]^a [B]^b \quad (3)$$

onde [A] e [B] são as concentrações dos reagentes e k é constante cinética. O sinal negativo implica que os reagentes estão sendo consumidos à medida que a reação acontece (CÂNDIDO; MUNDIM, 2012; DENISOV; SARKISOV; LIKHTENSHEĬN, 2003).

O estudo e compreensão do conceito e da quantificação da velocidade de uma reação química instiga cientistas desde os últimos séculos. Mas foi Van't Hoff um dos pioneiros a estudar essa propriedade em 1884 publicando seu livro intitulado "Estudos de Dinâmica Química" (VAN'T HOFF, 1884), o qual fornece conceitos sólidos acerca desse tema.

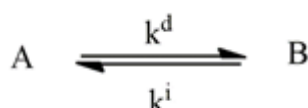
Foi proposto por Van't Hoff a chamada "constante de equilíbrio da reação" (K_{eq}). O mesmo fez essa proposta por meio de um tratamento termodinâmico e enunciou que em uma reação a sua temperatura varia de acordo com a equação:

$$\frac{d \ln K_{eq}}{dT} = -\frac{\Delta E^\circ}{RT^2} \quad (4)$$

onde ΔE° é a variação da energia interna da reação, R é a constante dos gases ideais, K_{eq} é a constante de equilíbrio e T é a temperatura.

Partindo da hipótese de uma reação unimolecular em equilíbrio:

Figura 3 – Representação de uma reação unimolecular em equilíbrio.



sendo que A representa os reagentes e B os produtos, k^d e k^i são as constantes cinéticas de velocidade da reação direta e da reação inversa, respectivamente. A constante de equilíbrio dessa reação é dada por:

$$K_{eq} = \frac{[A]_{eq}}{[B]_{eq}} = \frac{k^d}{k^i} \quad (5)$$

onde pode-se supor que em qualquer reação em equilíbrio, a constante de equilíbrio pode ser calculada pela razão das constantes de velocidade da reação.

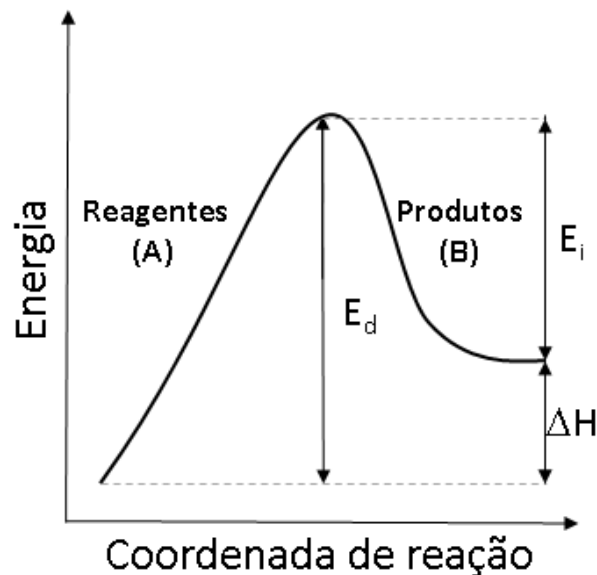
Levando em consideração que a velocidade da reação varia com a temperatura, Van't Hoff mostrou por meio da junção das equações (4) e (5) a constante cinética para a reação direta e para a reação inversa:

$$\frac{d \ln k^d}{dT} = \frac{E^d}{RT^2} \quad (6)$$

$$\text{e}$$

$$\frac{d \ln k^i}{dT} = \frac{E^i}{RT^2} \quad (7)$$

Figura 4 – Caminho energético hipotético da reação em equilíbrio proposta na Figura 3.



Ao integrar-se as equações 6 e 7, é obtido a equação de Equação de Arrhenius (ARRHENIUS, 1887; COUTINHO et al., 2016; SILVA et al., 2013):

$$k^d = A^d e^{-\frac{E^d}{RT}} \quad (8)$$

$$\text{e}$$

$$k^i = A^i e^{-\frac{E^i}{RT}} \quad (9)$$

onde A é um fator pré-exponencial associado com o número de colisões no sistema reacional. A constante E é a energia de ativação, ou seja, a energia para que haja um rearranjo durante a reação, favorecendo a formação dos produtos, normalmente denominada por E_a , sendo esta interpretação dada por Svante Arrhenius. Portanto, de uma maneira generalizada, a Equação de Arrhenius é descrita abaixo (ARRHENIUS, 1887).

$$k = A e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (10)$$

Sendo que para poder realizar o cálculo da constante cinética em função da temperatura do sistema reacional é necessário o ajuste do *plot* de Arrhenius. Esse procedimento é realizado pela análise do gráfico que expressa os valores na forma de $\ln k \times 1/T$.

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T} \right) \quad (11)$$

A inclinação da reta formada pela equação nos fornece a energia de ativação para o sistema reacional em análise. O conhecimento da energia de ativação é de suma importância em uma reação. O seu conceito foi interpretado com o advento da mecânica quântica sendo a diferença de energia que existe entre o estado de transição e os produtos da reação (ARRHENIUS, 1889; CÂNDIDO; MUNDIM, 2012). Entretanto este conceito é limitado e superficial devido à efeitos reacionais como configurações geométricas, tunelamento e fatores térmicos (CARVALHO SILVA, 2013).

O conceito da energia de ativação vem evoluindo à medida que as teorias cinéticas são desenvolvidas. Até mesmo a popularização da teoria de Arrhenius se deve à fácil associação de uma barreira a ser transposta para que a reação possa prosseguir (CÂNDIDO; MUNDIM, 2012). A primeira definição fenomenológica da energia de ativação aceita pela IUPAC é representada na equação (12).

$$E_a = -R \frac{d \ln k}{d(1/T)} \quad (12)$$

2.2.1 Teoria do Estado de Transição

De acordo com Truhlar e colaboradores (1983), “a Teoria do Estado de Transição foi muito difundida, e com isso conquistou a aceitação como sendo uma ferramenta para a interpretação da cinética de reações”. O alicerce da Teoria do Estado de Transição (*TET*) – do inglês *Transition-State Theory (TST)* – foi formulado a partir de reações bimoleculares elementares em que os reagentes e os produtos estão conectados pela presença de um estado de transição (CARVALHO SILVA, 2013; EYRING, 1935; LAIDLER; KING, 1983).

Simplificadamente, assume-se que as reações ocorrem por meio de um complexo ativado (C^\ddagger), sendo este o estado de transição, o qual está em equilíbrio termodinâmico com os reagentes (CARVALHO SILVA, 2013; LAIDLER; KING, 1983).



Onde A e B são os reagentes, P é o produto da reação e C^\ddagger é o estado de transição.

Admitindo que a velocidade com que os produtos se formam é proporcional à concentração do complexo ativado (ATKINS; PAULA, DE, 2008), tem-se:

$$\frac{d[P]}{dt} \propto [C^\ddagger] \quad (14)$$

Considerando a concentração dos reagentes, $[A]$ e $[B]$, o equilíbrio químico da formação do complexo ativado é dado por:

$$[C^\ddagger] = K_{eq}^\ddagger [A][B] \quad (15)$$

Substituindo (15) em (14), tem-se:

$$\frac{d[P]}{dt} \propto K_{eq}^\ddagger [A][B] \quad (16)$$

A constante de proporcionalidade – será chamada de K_p – estabelecida pela distribuição energética do equilíbrio de Boltzmann por meio da mecânica estatística e da mecânica quântica (ATKINS; PAULA, DE, 2008).

$$K_p = \frac{\kappa_B T}{h} \quad (17)$$

onde κ_B é a constante de Boltzmann, h a constante de Planck e T a temperatura.

Sendo assim, a velocidade de formação de um produto em uma reação, ao passar por um estado de transição, é dado por:

$$\frac{d[P]}{dt} = \left(\frac{\kappa_B T}{h}\right) K_{eq}^\ddagger [A][B] \quad (18)$$

Sendo assim podemos definir a constante cinética da reação em função da constante de equilíbrio.

$$k = \left(\frac{\kappa_B T}{h}\right) K_{eq}^\ddagger \quad (19)$$

Analisando uma reação em condições normais de temperatura e pressão (CNTP), a variação da energia livre de Gibbs pode ser enunciada em função do equilíbrio de formação do estado de transição, sendo assim, a constante cinética pode ser expressa em função da energia livre de Gibbs.

$$K_{eq}^\ddagger = e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)} \quad (20)$$

Em uma condição específica de reação onde não haja variação de temperatura ou de pressão, a variação da energia livre de Gibbs é um parâmetro de energia, que leva em consideração variação de entalpia e de entropia (ATKINS; PAULA, DE, 2008).

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (21)$$

onde tem-se ΔH^\ddagger sendo a entalpia de ativação, T a temperatura e ΔS^\ddagger a entropia de ativação do sistema.

Apondo a descrição da energia livre de Gibbs (equação 21) à equação de constante de equilíbrio da reação, temos uma nova equação para a constante de equilíbrio:

$$K_{eq}^\ddagger = e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \quad (22)$$

Substituindo a equação da constante de equilíbrio (equação 22) à equação da constante cinética (equação 19), temos a equação da constante cinética para o equilíbrio de formação do estado de transição em uma reação:

$$k = \left(\frac{\kappa_B T}{h}\right) e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \quad (23)$$

Tem-se que uma reação requer uma orientação específica dos reagentes. Esse requerimento depende diretamente do termo $\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)$, que explica o efeito estérico de uma reação. Sendo assim, se uma reação necessita de uma orientação específica,

seu efeito esférico é muito baixo o que implica que seu estado de transição é mais ordenado que seus reagentes e que $\Delta S^\ddagger < 0$ (ATKINS; PAULA, DE, 2008).

Por meio da termodinâmica estatística e da mecânica quântica, o termo que depende da entropia foi abrangido em termos de probabilidade da reação utilizando funções de partição dos reagentes e do estado de transição (CARVALHO SILVA, 2013).

$$k = \left(\frac{\kappa_B T}{h}\right) \left(\frac{Q_{C^\ddagger}}{Q_A Q_B}\right) e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} \quad (24)$$

onde Q_{C^\ddagger} , Q_A , Q_B são as funções de partição para o estado de transição C^\ddagger , e para os reagentes A e B , respectivamente

A função de partição para cada entidade de um sistema reacional é calculada considerando as propriedades energéticas de uma molécula:

$$Q_{reac} = Q_{trans} Q_{vib} Q_{rot} Q_{elet} \quad (25)$$

onde Q_{trans} é referente à propriedade translacional da molécula, Q_{vib} à propriedade vibracional da molécula, Q_{rot} à propriedade rotacional da molécula e Q_{elet} à propriedade eletrônica da molécula (CARVALHO SILVA, 2013).

Os formalismos matemáticos propostos possuem algumas limitações, como por exemplo: o efeito de tunelamento. O tunelamento é um efeito puramente quântico e para isso foram necessárias várias correções para estas limitações (CÂNDIDO; MUNDIM, 2012).

2.2.2 Tunelamento quântico na química

A hipótese inicial da TST é de que a energia de ativação de uma reação é exatamente do mesmo valor da altura da barreira de potencial. Sendo assim, a necessidade para a correção da constante cinética em função do efeito de tunelamento surge (AQUILANTI et al., 2012; CARVALHO SILVA, 2013).

O efeito de tunelamento se deve ao comportamento ondulatório de partículas proposto pela mecânica quântica, uma vez que na mecânica clássica as partículas apresentam comportamento corpuscular. O enunciado do efeito se dá por meio de uma partícula, com energia W – menor do que a energia da barreira de potencial E_0 –

que consegue "tunelar" a barreira de potencial (CÂNDIDO; MUNDIM, 2012; CARVALHO SILVA, 2013; COUTINHO et al., 2016).

O tunelamento se torna de extrema importância em reações que há a transferência de partículas, especialmente caso se trate de partículas com pouca massa, como prótons e o átomo de hidrogênio – caso específico deste trabalho. Este caso especial se deve ao fato de partículas mais leves apresentarem um maior caráter ondulatório (CARVALHO SILVA, 2013).

O valor da constante cinética em função da temperatura tem impacto direto causado pelo tunelamento. Foi verificado por Braun e colaboradores (BRAUN et al., 1996) que para reações com transferência de partículas leves (hidrogênio), o diagrama de Arrhenius apresenta uma curvatura para cima, caracterizando o comportamento *sub*-Arrhenius, enquanto que a transferência de isótopos mais pesados (deutério e trítio) apresentam uma curvatura aproximadamente linear, como previsto pela lei de Arrhenius (ARRHENIUS, 1889; CARVALHO SILVA, 2013).

Como já mencionado no tópico anterior, os modelos de cinética possuem algumas limitações, como a falta de descrição do efeito de tunelamento em uma reação. Os pioneiros para a introdução deste efeito foram Eckart (ECKART, 1930), Wigner (WIGNER, 1932) e Bell (BELL, R. P., 1935, 1958; BELL, R. P., 1980). Outras propostas mais recentes de correção foram de Truhlar (TRUHLAR; HASE; HYNES, 1983) e Carvalho-Silva (CARVALHO-SILVA et al., 2017).

Este trabalho utilizou as correções propostas por Carvalho-Silva (2017) e a proposta por Bell (1958) que serão debatidas nas próximas seções.

2.2.3 Teoria do Estado de Transição Deformada (*d*-TST)

A aplicação de uma aproximação para os casos *sub*-Arrhenius tem sido proposta em recentes artigos publicados (CARVALHO-SILVA et al., 2017). Neste trabalho será abordado a Teoria do Estado de Transição deformada, do inglês *Deformed Transition State Theory* (*d*-TST).

Tolman em 1920 (TOLMAN, 1920) estudou a equação de Van't Hoff, que define a energia de ativação (E_a) como a derivada logarítmica da constante cinética em

função do inverso da temperatura, e apresentou uma fundamentação da mecânica estatística à cinética química:

$$E_a = k_B T^2 \frac{d \ln k(T)}{dT} = -k_B \frac{d \ln k(T)}{d(1/T)} \quad (12)$$

onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura e $k(T)$ é a constante da velocidade. A equação 26 passou a ser considerada a definição de energia de ativação recomendada pela IUPAC (CARVALHO SILVA, 2013; LAIDLER; KING, 1983).

O uso do Teorema de Tolman mostra que a energia de ativação pode ser descrita pela diferença entre a energia média de colisões que ocorreram no sistema químico e a energia total do gás onde está acontecendo a reação. Sendo assim, será fornecido uma quantidade de energia necessária para que tal reação aconteça (CARVALHO SILVA, 2013; TOLMAN, 1920).

Com a introdução do parâmetro de Lagrange, $\beta = 1/k_B T$:

$$E_a = k_B T^2 \frac{d \ln k(\beta)}{d\beta} = -[k_B(\beta)]^{-1} \frac{d k(\beta)}{d(\beta)} \quad (26)$$

É particularmente apropriado propor que E_a é uma função de β considerando o tratamento de Tolman. Sendo assim, permite-se uma expansão de Taylor-McLaurin de seu inverso, onde pode-se definir como a transitividade (γ) de uma reação específica:

$$\gamma(\beta) \equiv \frac{1}{E_a} = \frac{1}{E} - d\beta + O(\beta^2) \quad (27)$$

Truncando a Equação 27 em segunda ordem, a equação 26 leva a uma equação diferencial de Bernoulli para $k(\beta)$ a qual pode ser integrada por quadratura e fornecerá uma versão deformada da equação de Arrhenius. O parâmetro d caracteriza o grau de curvatura da concavidade no diagrama de Arrhenius (Figura 5).

É saliente voltarmos a enunciar a equação de Arrhenius para quando $d \rightarrow 0$:

$$k_d(T) = A (1 - dE_0\beta)^{1/d} \quad (28)$$

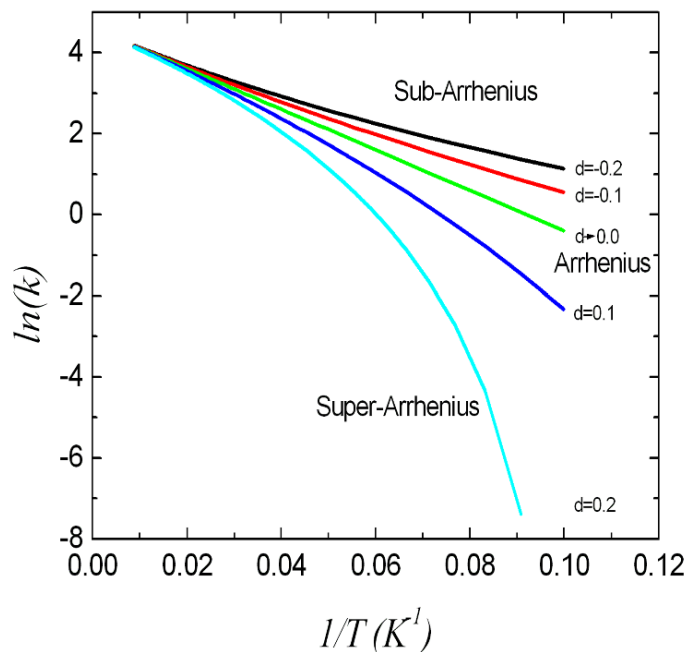
onde A é a constante pré-exponencial, E_0 é a altura de barreira e d é o parâmetro de deformação.

A caracterização de um determinado processo físico ou químico no diagrama de Arrhenius pode ser observado simplesmente pela concavidade apresentada.

Sendo que *sub*-Arrhenius é referente à concavidade para cima ($d < 0$) e *super*-Arrhenius referente à concavidade para baixo ($d > 0$). Onde d é o parâmetro de deformação.

O comportamento *sub*-Arrhenius está diretamente ligado ao efeito de tunelamento em reações elementares enquanto que o comportamento *super*-Arrhenius está relacionado ao transporte clássico de partículas (CARVALHO-SILVA et al., 2017).

Figura 5 – Diagrama de Arrhenius para a proposta do comportamento de d -Arrhenius, em função do parâmetro de deformação d .



Com base na equação 28 é possível propor uma equação reformulada para a TST considerando efeitos de tunelamento em função do parâmetro d (CARVALHO-SILVA et al., 2017).

$$k_d^{TST} = \frac{k_B T}{h} \frac{Q_{TS^\ddagger}}{Q_A Q_{BC}} \left(1 - d \frac{V_a^G}{k_B T}\right)^{1/d} ; d = -\frac{1}{3} \left(\frac{h\nu^\ddagger}{2E_0}\right)^2 \quad (29)$$

onde ν^\ddagger é a frequência imaginária para que haja o cruzamento da barreira de energia e d é o parâmetro de deformação. O efeito de tunelamento pode ser caracterizado considerando o parâmetro de temperatura de cruzamento $T_c = h\nu^\ddagger/2\pi k_B$ como: negligenciável ($T > 4T_c$), moderado ($T_c < T < 2T_c$) e profundo ($T < T_c$)

2.2.4 As Correções de Bell

Bell tentou pela primeira vez em 1935 (BELL, R. P., 1935) incorporar uma aproximação que simplificou significativamente o cálculo para permeabilidade de barreira proposto por Eckart (ECKART, 1930) anteriormente. Ele resolveu a equação de Schrödinger por meio da aproximação Wentzel-Kramers-Brillouin (WKB) – utilizada para encontrar soluções aproximadas de equações diferenciais parciais em que coeficientes variam pelo espaço – sendo assim a função de onda pode ser escrita como:

$$\psi(x) = e^{s(x)} \quad (30)$$

Desta maneira a equação de Schrödinger pode ser reescrita da seguinte maneira:

$$\frac{d^2s}{dx^2} + \left(\frac{ds}{dx}\right)^2 + \frac{8\pi^2m}{h^2} [W - V(x)] = 0 \quad (31)$$

sendo W a energia da partícula, m a massa da partícula, $V(x)$ a energia potencial da partícula em função da distância, e h a constante de Planck.

Complementarmente devemos considerar que o primeiro termo é muito inferior quando comparado ao restante, sendo assim podemos obter a primeira aproximação para a função de onda.

$$\psi(x) = e^{\pm \frac{4\pi\sqrt{2m}}{h} \int \sqrt{W-V(x)} dx} \quad (32)$$

Agora é necessário definir como uma partícula irá realizar o tunelamento pela barreira de potencial. A probabilidade de penetração da barreira, também chamada de permeabilidade $G(x)$ de barreira é dada por:

$$G(x) = |\psi(x)|^2 \cong e^{-\frac{4\pi\sqrt{2m}}{h} \int \sqrt{W-V(x)} dx} \quad (33)$$

Bell aplicou um potencial parabólico na equação (33)

$$V(x) = E_0 \left(1 - \frac{x^2}{l^2}\right) \quad (34)$$

sendo que l é a metade da largura da barreira, e E_0 a altura da barreira, sendo assim obteve uma função de permeabilidade analítica expressa pela equação (35).

$$G_l(x) = e^{-\frac{2\pi^2 l \sqrt{2m}(E_0 - W)}{h\sqrt{E_0}}} = e^{-\zeta \left(1 - \frac{W}{E_0}\right)} \quad (35)$$

$$\zeta = \frac{2\pi^2 l \sqrt{2mE_0}}{h} \quad (36)$$

Bell então multiplicou a permeabilidade pela possibilidade de partículas "saltarem" a barreira de potencial de maneira clássica. Essa multiplicação foi realizada para que pudesse obter a correção de tunelamento, sendo assim foi integrado de zero até a altura da barreira e acima da barreira foi considerado $G(x)=1$.

$$Q_{Bell1} = \frac{\beta \left[\int_0^{E_0} G(x) e^{-\beta W} dW + \int_{E_0}^{\infty} (1) e^{-\beta W} dW \right]}{\beta \int_0^{\infty} e^{-\beta W} dW} = \frac{e^{\beta E_0}}{\zeta - \beta E_0} (\zeta e^{-\beta E_0} - \beta E_0 e^{-\zeta}) \quad (37)$$

$$\beta = \frac{1}{K_b T} \quad (38)$$

Essa aproximação foi um ótimo modelo, entretanto se tratava de um modelo apenas para potenciais de barreira parabólicas. Fora isso apresentava problemas para quando partículas apresentavam $W \cong E_0$. Complementar a isto a aproximação $G(x)=1$ onde $W > E_0$ negligencia o comportamento reflexivo das partículas.

Após alguns anos, em 1958 (BELL, R. P., 1958), Bell aprimora seu modelo onde ele propõe uma função contínua para a permeabilidade de barreira, sendo esta de acordo com as condições de contorno. Pontuando as considerações feitas temos:

- i. $G_2(x) \rightarrow G_1(x)$ para quando $W \ll E_0$;
- ii. $G_2(E_0) = \frac{1}{2}$ para quando $W = E_0$, calculado por Eckart.

Sendo assim a proposta feita por Bell é representada na equação 39 que satisfaz as condições propostas.

$$G_2(x) = \frac{1}{1 + e^{\left[\zeta \left(-\frac{W}{E_0}\right)\right]}} \quad (39)$$

E com base no novo modelo de permeabilidade de barreira proposto por Bell temos a possibilidade de fazer a correção de tunelamento.

$$Q_{Bell2} = \int_{\infty}^1 \frac{E_0 \beta e^{E_0 \beta \gamma}}{1 + e^{\zeta \gamma}} d\gamma \quad (40)$$

Integrar a equação anterior se torna possível se considerarmos que $z = e^{E_0 \beta \gamma}$, sendo assim, ao realizar a substituição temos a equação 41.

$$Q_{Bell2} = \int_0^{E_0 \beta} \frac{dz}{1 + x e^{\frac{\zeta}{E_0 \beta}}} = \int_0^{\infty} \frac{dz}{1 + x e^{\frac{\zeta}{E_0 \beta}}} - \int_{E_0 \beta}^{\infty} \frac{dz}{1 + x e^{\frac{\zeta}{E_0 \beta}}} \quad (41)$$

A resolução destas integrais nos fornece uma solução fechada para a primeira parte da equação e uma série de potência para a segunda parte da equação.

$$Q_{Bell2} = \frac{\left(\frac{\pi E_0 \beta}{\zeta}\right)}{\sin\left(\frac{\pi E_0 \beta}{\zeta}\right)} - \frac{E_0 \beta e^{(E_0 \beta - \zeta)}}{\zeta - E_0 \beta} \left[1 - \frac{\zeta - E_0 \beta}{(2\zeta - E_0 \beta)} e^{-\zeta} + \frac{\zeta - E_0 \beta}{(3\zeta - E_0 \beta)} e^{-2\zeta} - \dots \right] \quad (42)$$

O caso de maior interesse na cinética química é quando $\zeta > E_0 \beta$, sendo assim podemos truncar o termos de primeira ordem da equação a qual se torna:

$$Q_{Bell2} = \frac{\left(\frac{\pi E_0 \beta}{\zeta}\right)}{\sin\left(\frac{\pi E_0 \beta}{\zeta}\right)} \quad (43)$$

Portanto temos que a equação para o modelo de Bell para a constante cinética é a seguinte:

$$k_{Bell}(T) = A \frac{\left(\frac{\pi E_0 \beta}{\zeta}\right)}{\sin\left(\frac{\pi E_0 \beta}{\zeta}\right)} e^{-E_0 \beta} \quad (44)$$

2.3 A MECÂNICA QUÂNTICA

A equação de Schrödinger (SCHRÖDINGER, 1926) independente do tempo e não relativística utilizada para descrever sistemas atômicos e moleculares pode ser escrita da seguinte maneira:

$$\hat{H}\Psi(r, R) = E\Psi(r, R), \quad (45)$$

onde E representa a energia do sistema e \hat{H} é o operador hamiltoniano. O termo do operador pode ser reescrito como:

$$\hat{H} = - \sum_{\alpha} \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{i < j} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{\alpha} \frac{z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha} \sum_{\beta} \frac{z_{\alpha} z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} \quad (46)$$

onde M_{α} é a massa do núcleo, \hbar é igual a constante de Planck dividido por 2π , ∇^2 o operador Laplaciano do sistema, m_e a massa do elétron, $\frac{1}{4\pi\epsilon_0}$ a constante de Coulomb,

e neste caso os núcleos do sistema estão representados por α e β , enquanto que os elétrons estão representados por i e j , e é a carga do elétron, e Z o número atômico. Deste modo o primeiro termo é referente à energia cinética nuclear do sistema, o segundo termo é referente à energia cinética eletrônica do sistema, o terceiro termo é referente ao operador da energia de interação elétron-elétron, o quarto termo é referente ao operador da energia de interação elétron-núcleo e o último termo é referente ao operador da energia de interação núcleo-núcleo.

A função de onda $\Psi(r, R)$ é referente ao estado quântico que contém todas as informações e propriedades do sistema, sendo este dependente das coordenadas eletrônicas (r) e das coordenadas nucleares (R).

Devido ao quarto termo do Hamiltoniano, não é possível a divisão em dois termos de soma de dois operadores, visto que um é dependente das coordenadas eletrônicas e outro das coordenadas nucleares. Como consequência, a resolução da equação de Schrödinger é dependente de aproximações, uma vez que esta é uma equação diferencial com limitações para solução analítica, até o momento (PASTORE; SMARGIASSI; BUDA, 1991).

2.3.1 A Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO)

Uma das primeiras aproximações foi proposta pelos pesquisadores Max Born e Robert Oppenheimer (BORN; OPPENHEIMER, 1927).

Os autores sugeriram que a função de onda possa ser escrita como uma combinação linear de funções, onde uma das partes é dependente apenas do núcleo e a outra parte é dependente apenas dos elétrons (BORN; OPPENHEIMER, 1927; SUNDER, 2016):

$$\Psi(r, R) = \sum_k^{\infty} \varphi_k(\vec{r}, \vec{R}) \chi_k(\vec{R}) \quad (47)$$

onde o termo $\varphi_k(r, R)$ é referente às funções de ondas eletrônicas dependentes das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas nucleares. O termo $\chi_k(R)$ é referente às funções de onda nucleares dependente das coordenadas nucleares.

Substituindo as equações (47) e (46) na equação (45) se torna possível desacoplar a equação de Schrödinger em duas outras, sendo uma delas eletrônica:

$$\left[\sum_{i=1}^m -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^M \frac{z_{\alpha}}{|r_i - R_{\alpha}|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^M \frac{z_{\alpha}}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right] \psi_i(r) = \varepsilon(R) \psi_i(r) \quad (48)$$

e uma parte nuclear:

$$\left[\sum_{i=1}^m -\frac{1}{2} \frac{\nabla_A^2}{M_A} + V(R) \right] \chi_k(R) = \varepsilon(R) \chi_k(R) \quad (49)$$

$$V(R) = \varepsilon(R) + \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta>\alpha}^M \frac{z_{\alpha} z_{\beta}}{|R_{\alpha} - R_{\beta}|} \quad (50)$$

o termo presente dentro dos colchetes de (48) e (49) é referente ao hamiltoniano do sistema, m é referente à massa do elétron, M_A é a massa do núcleo normalizada pela massa do elétron, \hbar é a constante de Planck dividido por 2π , z_{α} e z_{β} são referentes aos números atômicos do núcleo α e β , respectivamente, e R_{α} e R_{β} são os núcleos α e β , respectivamente.

Por meio desse desacoplamento obtém-se a Aproximação de Born-Oppenheimer (BORN; OPPENHEIMER, 1927). Sendo assim, podemos dizer resumidamente que a ABO é uma divisão do hamiltoniano do sistema molecular em que se separa o movimento o movimento nuclear do movimento eletrônico. A arguição para essa aproximação é relacionada à velocidade do núcleo e dos elétrons. Se considerarmos o núcleo em movimento como um corpo extremamente massivo, quando comparado aos elétrons, este pode ser considerado como uma entidade estática enquanto que os elétrons se movimentam mais rapidamente em referencial ao núcleo fixo (SZABO; OSTLUND, 1996).

Pode-se citar outras aproximações e métodos também conhecidos, como Hartree-Fock (HF) (SZABO; OSTLUND, 1996), o Método de Perturbação (MP) (MØLLER; PLESSET, 1934), método de Interação de Configurações (CI) (WERNER; KNOWLES, 1988), *Coupled Cluster* (CC) (STANTON; BARTLETT, 1993), e há também a Teoria do Funcional da Densidade, do inglês *Density Functional Theory*

(DFT), que foi utilizada neste trabalho (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOHN; SHAM, 1965a).

2.3.2 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

Uma outra maneira para se encontrar uma solução aproximada para a equação de Schrödinger é utilizando o DFT, um método muito difundido nos dias atuais. A formulação deste modelo se deu por Hohenberg e Kohn em 1964 (HOHENBERG; KOHN, 1964) e foi fundamentada nos trabalhos de Thomas e Fermi, os quais futuramente viriam a formar o modelo de Thomas-Fermi (FERMI, 1928; THOMAS, 1927). Um dos motivos para que o método de DFT viesse a ser tão difundido é o fator computacional menos dispendioso, quando comparado ao método HF. Este fato se deve à alta precisão da descrição de propriedades eletrônicas de sistemas grandes, utilizando apenas a densidade eletrônica, oposto ao uso da função de onda.

O alicerce fundamental deste método é considerar a energia como um funcional de densidade de carga $\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \psi_i^*(\mathbf{r})\psi(\mathbf{r})$ e este funcional fornece propriedades do estado fundamental. Sendo assim, Hohenberg e Kohn consideraram dois teoremas para fundamentar o DFT, os quais são:

- 1) O potencial externo $v(r)$ que afeta os elétrons é um funcional da densidade eletrônica;
- 2) A energia de um sistema no estado fundamental $E_0[\rho]$ é mínima para uma densidade exata $\rho(\mathbf{r})$ no sistema.

$$E[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} + \hat{V} | \psi \rangle \quad (51)$$

Na eq. (51), $[\rho]$ é a densidade de um estado ψ em um sistema teórico onde os elétrons não interagem. Reescrevendo a equação para separar os sistemas, temos:

$$E[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{U} | \psi \rangle + \langle \psi | \hat{V} | \psi \rangle \quad (52)$$

e

$$E[\rho] = F[\rho] + \langle \psi | \hat{V} | \psi \rangle \quad (53)$$

onde $F[\rho]$ é um funcional válido para sistemas coulombianos e o segundo termo é referente ao sistema de análise. Sabe-se que as interações de Coulomb são de longo alcance, desta maneira podemos escrever o funcional separando sua parte clássica.

$$F[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G[\rho] \quad (54)$$

Por conseguinte, a energia total do sistema pode ser escrita por meio de um funcional de densidade de carga para o contexto de DFT na forma

$$E[\rho] = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + G[\rho] \quad (55)$$

sendo $v(\mathbf{r})$ um potencial estático externo causado pela interação com os núcleos, e $\rho(\mathbf{r})$ a densidade de carga. Desta maneira o primeiro termo representa o funcional de atração eletrostática elétron-núcleo, o segundo termo representa o funcional de repulsão elétron-elétron e $G[\rho]$ um funcional definido por

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (56)$$

onde o primeiro termo do funcional é referente energia cinética de um sistema eletrônico não interagente, e o segundo é a energia de troca e correlação de um sistema eletrônico interagente. Kohn e Sham (KOHN; SHAM, 1965b) fizeram algumas considerações acerca da energia de troca e correlação, de forma que se ρ variar lentamente a energia pode ser

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r}))d\mathbf{r}, \quad (57)$$

tendo ε_{xc} como a energia de troca e correlação por elétron em um gás uniformemente eletrônico.

Sabe-se que minimizando o funcional de energia em relação à densidade eletrônica obtém-se a densidade eletrônica do sistema. Portanto ao se realizar este procedimento combinado com os multiplicadores de Lagrange, obtém-se a equação de Kohn-Sham (KOHN; SHAM, 1965b)

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ef}\right)\psi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS}\psi_i^{KS}, \quad (58)$$

onde ψ_i^{KS} são as autofunções, escritas em determinante de Slater, V_{ef} um funcional da densidade de carga expresso em (59) e ε_i^{KS} são autovalores de energia.

$$V_{ef} = v(r) + \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \mu_{ex}[\rho]. \quad (59)$$

O parâmetro μ_{ex} é o potencial de troca e correlação, também conhecido como potencial químico, sendo este definido pela derivada da energia $E_{xc}[\rho]$ em função da densidade eletrônica, portanto

$$\mu_{ex} = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} = \frac{d}{d\rho}(\rho \varepsilon_{ex}[\rho]). \quad (60)$$

Pode-se reescrever o funcional de energia substituindo as considerações apresentadas, de modo que

$$E[\rho] = \sum_i^N \varepsilon_i - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + \int \rho(\mathbf{r})(\varepsilon_{ex}[\rho] - \mu_{ex}[\rho]) d\mathbf{r}, \quad (61)$$

sendo assim, a solução é feita de maneira autoconsistente, de forma que para cada densidade de carga calcula-se um potencial efetivo. Aplicando esse potencial efetivo na eq. (58) e diagonalizando este hamiltoniano, obtém-se os autovalores e as autofunções que, por conseguinte, nos permite calcular uma nova densidade eletrônica, de modo que esse cálculo se procede até encontrar-se a densidade que fornece o mínimo para a energia total do sistema. É importante ressaltar que se pode adotar pontos variados de convergência, como a densidade eletrônica ou a energia do sistema.

2.4 DINÂMICA MOLECULAR

2.4.1 Dinâmica Molecular Clássica

A dinâmica molecular (DM) propõe a evolução temporal dos núcleos utilizando métodos de estrutura eletrônica (a exemplo de análogos de HF e DFT) viabilizando o estudo de: cinética de reações, visualização de vias e mecanismos específicos, processos de solvatação, como também pode-se obter diversas propriedades

termodinâmicas e estudos para desenvolvimento de moléculas com propriedades farmacêuticas e/ou tecnológicas (NAMBA; SILVA, DA; SILVA, DA, 2008).

O método de DM foi introduzido utilizando modelos de esferas rígidas, com choques elásticos para representar interações atômicas, o qual a dinâmica do sistema molecular é simulada pela integração numérica das equações de movimento (NAMBA; SILVA, DA; SILVA, DA, 2008).

Tais equações de movimento são obtidas por meio das formulações clássicas de Hamilton:

$$\dot{\mathbf{P}}_I = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{R}_I} \quad (62)$$

e

$$\dot{\mathbf{R}}_I = \frac{\partial H}{\partial \mathbf{P}_I} \quad (63)$$

no qual \mathbf{R}_I e \mathbf{P}_I são os parâmetros de posição e momento do I -ésimo átomo do sistema, respectivamente. O Hamiltoniano clássico, chamado de H , pode ser definido como a soma da energia potencial e da energia cinética, como dado em:

$$H(\mathbf{P}_I, \mathbf{R}_I) = \sum_{i=1}^n \frac{\dot{\mathbf{P}}_I^2}{2M_I} + V(\dot{\mathbf{R}}_I) \quad (64)$$

Portanto, pode-se obter as forças sobre os átomos por meio da derivada da energia potencial em relação à variação da posição atômica:

$$\mathbf{F}_I = M_I \dot{\mathbf{R}}_I = -\nabla_I V(\dot{\mathbf{R}}_I) = -\frac{dV}{d\mathbf{R}_I} \quad (65)$$

Este método, entretanto, não é capaz de descrever os comportamentos eletrônicos do sistema uma vez que está alicerçado nos princípios da mecânica clássica, sendo assim, este primeiro método de dinâmica estudado foi chamado de dinâmica molecular clássica (DMC) (STILLINGER; RAHMAN, 1974).

2.4.2 Dinâmica Molecular *Ab Initio*

Quando é combinado o método de DMC juntamente a métodos destinados a descrever os comportamentos eletrônicos, é obtido um novo método chamado de dinâmica molecular *ab initio* (DMAI). Neste método uniu-se duas contribuições, onde

os núcleos são tratados como partículas clássicas (contribuição obtida através da DMC) e os elétrons como partículas quânticas (contribuição obtida pelos métodos de estrutura eletrônica). Dentre alguns modelos de DMAI, podemos citar a dinâmica molecular de Ehrenfest (DME) (EHRENFEST, 1927), dinâmica molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) (BORN; OPPENHEIMER, 1927; MARX, D; HUTTER, 2000) e a dinâmica molecular de Car-Parrinello (DMCP) (CAR; PARRINELLO, 1985).

Roberto Car e Michele Parrinello propuseram combinações das vantagens da DME e da DMBO e esta nova dinâmica foi então chamada de dinâmica molecular de Car-Parrinello em homenagem aos dois pesquisadores (YANG, 2015). Na DMCP não é necessário a minimização da função de onda a cada passo de dinâmica realizado a exemplo da DMBO, pois o subsistema eletrônico mantém-se minimizado durante a propagação dos núcleos (CAR; PARRINELLO, 1985).

A ligação entre o tratamento recebido pelos elétrons e pelo núcleo é obtida por meio da lagrangiana estendida de Car-Parrinello (CAR; PARRINELLO, 1985) representada na eq. (66):

$$\mathcal{L}_{CP} = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^m \langle \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) | \dot{\psi}_i(\mathbf{r}) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 - E_{KS}[\{\psi_i\}, \{\dot{\mathbf{R}}_I\}] + \sum_{i,j=1}^m A_{ij} (\langle \psi_i | \psi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (66)$$

Dentre as grandezas presentes na equação tem-se que, “ μ ” é um parâmetro de massa fictícia que controla a adiabaticidade. Este parâmetro impede as trocas de energia entre os subsistemas eletrônicos e iônicos. “ M_I ” é a massa iônica real. “ E_{KS} ” é o funcional energia de Kohn-Sham (KOHN; SHAM, 1965b) e “ A_{ij} ” é um conjunto de multiplicadores de Lagrange que asseguram as restrições de ortonormalidade (CAR; PARRINELLO, 1985).

As dinâmicas envolvendo trajetórias de Born-Oppenheimer e lagrangiana estendida assumem que uma simples superfície de potencial rege a dinâmica. Tais aproximações adiabáticas são amplamente utilizadas para análises de reações na superfície do estado fundamental (LI et al., 2005). A maior limitação de dinâmicas adiabáticas são de que estas não são aplicáveis a reações envolvendo processos eletrônicos não-adiabáticos, como por exemplo cálculos de múltiplas superfícies de energia potencial (LI et al., 2005; MARX, D; HUTTER, 2000).

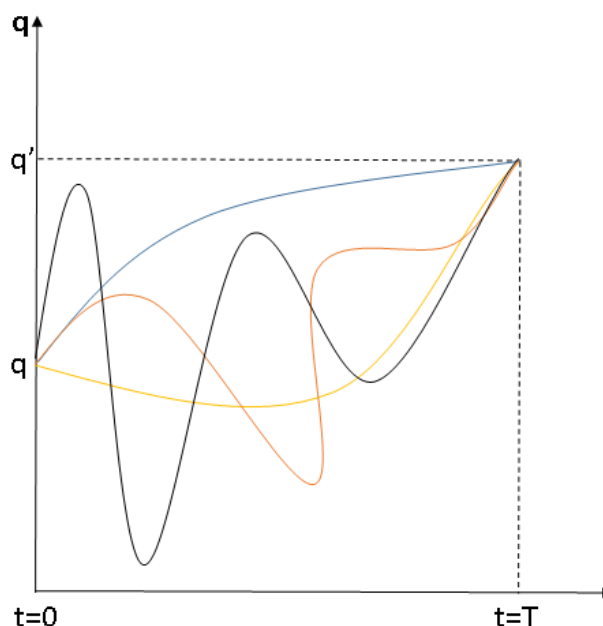
2.4.3 Dinâmica Molecular por Integrais de Trajetória

Considerando sistemas diabáticos, existe um método a qual aplica-se correções quânticas para os graus de liberdades nucleares, aos quais são inseridos em simulações de dinâmicas moleculares baseado nas integrais de trajetória de Feynman (MARX; PARRINELLO, 1996). Um exemplo que vem sendo utilizado cada vez mais é a Dinâmica Molecular por Integrais de Trajetória, do inglês *Path-Integral Molecular Dynamics* (PIMD).

As integrais de caminho de Feynman são uma descrição quântica que englobam a ação da mecânica clássica em um sistema. Matematicamente, no caso clássico, as partículas se movimentam apenas em uma dimensão espacial, ou seja, existe apenas uma trajetória a qual interliga pontos no espaço-tempo através da integração das equações clássicas (62) e (63) (ROEPPSTORFF, 1996).

As integrais de trajetória apresentam a noção de que um sistema pode apresentar uma infinidade de trajetórias estocásticas possíveis, devido às restrições do princípio da incerteza de Heisenberg (HEISENBERG, 1977). Essas possibilidades estocásticas geram uma amplitude quântica no sistema, sendo estas calculadas por meio de uma integral funcional, chamada de Integral de Caminho ou Integral de Trajetória (FEYNMAN, 1953; MARX, Dominik; PARRINELLO, 1996; TUCKERMAN, 2002).

Figura 6 – Representação dos caminhos possíveis para um processo quântico. Adaptado de (TUCKERMAN, 2002),



A figura 6 representa as possibilidades estocásticas de um processo quântico por meio de um diagrama de tempo t – variando do início da reação, em $t=0$, até o final, em $t=T$ – em função da posição q – que varia de q à q' .

A origem da integral de trajetória se alicerça nos conceitos de descrição do movimento Browniano e da difusão em sistemas reacionais (SCHILLING; PARTZSCH; BÖTTCHER, 2012), sendo que a formulação completa foi apresentada por Feynman, o que lhe rendeu o prêmio Nobel de 1965 (FEYNMAN, 1953; MARKLAND, 2016; PARRINELLO; RAHMAN, 1984).

A integral de trajetória é uma generalização da equação 67

$$Z = \int e^{\frac{iS[x]}{\hbar}} Dx, \quad (67)$$

onde

$$S[x] = \int_0^T L[x(t)] dt \quad (68)$$

é o acoplamento do comportamento clássico cujo o caminho inicia-se no tempo $t=0$ e finaliza em $t=T$, sendo que estes termos nas integrais de trajetórias são considerados parâmetros imaginários. Dx é a notação para integração de todos os caminhos. Se observarmos o limite do comportamento clássico do sistema, $S[x] \gg \hbar$, o caminho de maior deslocamento engloba a integral – ou seja, obtêm-se a integral do maior caminho – uma vez que o comportamento de qualquer outro caminho oscila muito rapidamente e as contribuições da amplitude quântica não são consideráveis (MARX, D; HUTTER, 2000; TUCKERMAN; MARTYNA, 2000).

A restrição de tratar efeitos quânticos em núcleos de um sistema com temperatura finita é que requer uma resolução para a mecânica quântica estatística. Sendo que uma das aproximações para que seja possível resolver esse problema se baseia nas formulações das integrais de Feynman da mecânica estatística (FEYNMAN, 1972; TUCKERMAN; MARTYNA, 2000).

Ao considerar uma função de partição canônica quântica para uma partícula em um sistema de uma dimensão

$$Q = Tr(e^{-\beta H}) = \int dx \langle x | e^{-\beta H} | x \rangle, \quad (69)$$

onde $Tr(e^{-\beta H})$ é realizado em bases coordenadas. Tendo o hamiltoniano de energia $\hat{H} = \hat{T} + \hat{U}$, sendo \hat{T} o operador de energia cinética, \hat{U} o de energia potencial, com ambos operadores não comutando entre si, necessita-se aplicar o teorema de Trotter (TROTTER; SZEMERÉDI, 1983)

$$\exp(iLT) = \exp[(iL_1 + iL_2)t] = \lim_{P \rightarrow \infty} \left[\exp\left(\frac{iL_2 t}{2P}\right) \exp\left(\frac{iL_1 t}{P}\right) \exp\left(\frac{iL_2 t}{2P}\right) \right]^P, \quad (70)$$

que permite $\exp(-\beta H)$ ser escrito como $\left[\exp\left(\frac{\beta U}{2P}\right) \exp\left(\frac{\beta T}{P}\right) \exp\left(\frac{\beta U}{2P}\right) \right]^P$ para quando $P \rightarrow \infty$. A expressão fornecida, com o auxílio do teorema de Trotter, é acoplada à função de partição quântica, tendo um operador identidade $I = \int dx |x\rangle \langle x|$ inserido entre cada termo exponencial, o que nos fornece

$$Q = \lim_{P \rightarrow \infty} \int dx_1 \dots dx_P \prod_{s=1}^P \langle x^{(s)} | e^{-\beta U/2P} e^{-\beta T/P} e^{-\beta U/2P} | x^{(s+1)} \rangle \Big|_{x^{(P+1)}=x^{(1)}}. \quad (71)$$

Sabendo que:

$$\begin{aligned} \langle x^{(s)} | e^{-\beta U/2P} e^{-\beta T/P} e^{-\beta U/2P} | x^{(s+1)} \rangle & \quad (72) \\ &= \left(\frac{mP}{2\pi\beta\hbar} \right)^{1/2} \exp \left[-\frac{\beta}{2P} (U(x^{(s)}) \right. \\ & \quad \left. + U(x^{(s+1)})) \right] \exp \left[-\frac{mP}{2\beta\hbar^2} (x^{(s)} - x^{(s+1)})^2 \right] \end{aligned}$$

pode-se obter a função de partição final em função de P , que é o limite do sistema nuclear.

$$Q_P = \lim_{P \rightarrow \infty} \left(\frac{mP}{2\pi\beta\hbar^2} \right)^{P/2} \int dx^{(1)} \dots dx^{(P)} e^{\beta\Phi(x^{(1)}, \dots, x^{(P)})} \quad (73)$$

Como pode ser observado na equação (73), ela representa uma função de partição para um sistema com P partículas e sujeitas a um potencial $\Phi(x^{(1)}, \dots, x^{(P)})$. Estas partículas são os chamados *beads* sendo o potencial descrito pela equação 64.

$$\Phi(x^{(1)}, \dots, x^{(P)}) = \sum_{s=1}^P \left[\frac{1}{2} m\omega_p^2 (x^{(s)} - x^{(s-1)})^2 + \frac{1}{P} U(x^{(s)}) \right] \quad (74)$$

Tendo $\omega_p = \sqrt{P}/\beta\hbar$, a função de partição pode ser escrita em função de P integrais gaussianas desacopladas.

$$Q_P = \mathcal{N} \int d^P p d^P x e^{-\beta H} \quad (75)$$

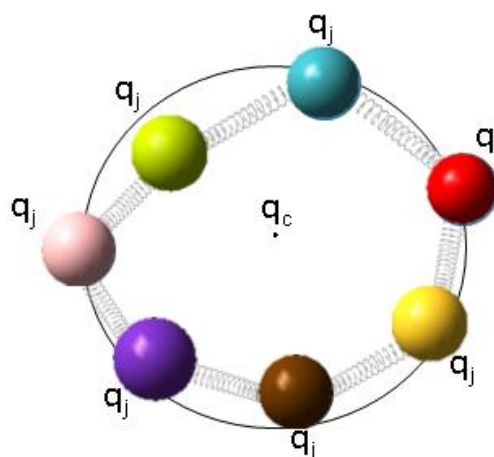
Na equação 75 a constante \mathcal{N} garante a igualdade entre as equações 73 e 75. Esta igualdade foi inspecionada por Chandler e Wolynes (CHANDLER; WOLYNES, 1981) que disseram que em limite de P , a integral de caminho é uma função isomórfica – sendo que o isomorfismo da função de partição que permite a separação do núcleo em vários *beads* – a um sistema clássico de P partículas sujeitas a um hamiltoniano dado pela equação (76) (MARKLAND, 2016; TUCKERMAN; MARTYNA, 2000).

$$H = \sum_{s=1}^P \frac{(p^{(s)})^2}{2\tilde{m}} + \Phi(x^{(1)}, \dots, x^{(P)}) \quad (76)$$

A eq. (76) é fictícia devido a inserção do termo fictício de energia cinética. Ele é utilizado como possibilidade de viabilizar a otimização das integrais de trajetória por dinâmica molecular.

A conexão dos *beads* é feita por meio de um potencial harmônico gerando um "anel de polímeros" (do inglês "*ring polymers*") e definido na equação 74, sujeito a um potencial U . Com a formação deste anel é possível que todos os *beads* da vizinhança do sistema sofram ações do potencial. Como estas partículas agora possuem comportamento clássico é mais simples a obtenção de um caráter probabilístico, sendo assim a integralização da posição destas foi nomeada como *centroid* (JANG; VOTH, 2000; MARKLAND, 2016; WITT et al., 2010).

Figura 7 – Representação do centroid e dos *beads* conectados por um potencial harmônico. Adaptado de (MARKLAND, 2016).



A posição do *centroid* pode ser calculada de acordo com a equação 77

$$q_c = \frac{1}{P} \sum_{j=1}^P q_j \quad (77)$$

sendo que a posição de cada *bead* no anel pode ser calculada da seguinte maneira:

$$q_j = \sqrt{\frac{\beta \hbar^2}{P \tilde{m}}} \quad (78)$$

Diante disso, o átomo, antes tratado como uma entidade localizada, aumenta seu caráter ondulatório, passando a ser um ente deslocalizado, potencialmente susceptível a efeitos quânticos relevantes, tal como o tunelamento (TUCKERMAN; MARTYNA, 2000).

Por meio de modelações das integrais de caminho de Feynman (FEYNMAN, 1953) pode-se determinar o comportamento da trajetória através de uma barreira de potencial.

Em outras palavras, a ideia básica da PIMD é tratar os núcleos quânticos utilizando representações de integrais de trajetória enquanto que o que rege as interações da estrutura eletrônica é descrito por um método de energia total, como o DFT (MARX; PARRINELLO, 1996).

Omitindo o denso formalismo matemático o qual parte da função de partição Q_P e também do potencial efetivo fornecido pelo algoritmo Metropolis Monte Carlo (HASHTINGS, 1970) – o qual é um método de obtenção de valores estocásticos para distribuições de probabilidade – obtém-se o formalismo de Lagrange para os *beads* em uma dinâmica molecular (MARX, D; HUTTER, 2000; MÜSER, 2002).

$$\mathcal{L}_{PIMD} = \sum_{s=1}^P \left\{ \sum_{I=1}^N \left(\frac{1}{2M'_I} P_I^{(s)} - \frac{1}{2} M_I \omega_P^2 (R_I^{(s)} - R_I^{(s+1)})^2 \right) - \frac{1}{P} E_0(\{R_I\}^{(s)}) \right\} \quad (79)$$

Sendo $P \times N$ correspondendo ao momento fictício $P_I^{(s)}$ e correspondendo não-fisicamente à massa fictícia M'_I , oriunda de \tilde{m} . Nessa parte a dependência do tempo para posições, momento, e conseqüentemente a evolução do espaço-tempo não tem nenhum significado físico, sendo, portanto, grandezas fictícias. Isso acontece porque a variável "tempo" é apenas utilizada para parametrizar a evolução da dinâmica em termos de configuração, como citado previamente (MARX, D; HUTTER, 2000).

Quando se fez necessário a evolução dinâmica do *centroid* realizou-se acoplamentos da DMCP juntamente de formalismos para descrever a energia total do sistema (DFT), como já mencionado, sendo assim, temos a Lagrangiana estendida da PIMD:

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}_{PIMD} = \frac{1}{P} \sum_{s=1}^P \left\{ \sum_i \mu \langle \dot{\phi}_i^{(s)} | \dot{\phi}_i^{(s)} \rangle - E [\{\phi_i\}^{(s)}, \{R_I\}^{(s)}] \right. \\
+ \sum_{ij} A_{ij}^{(s)} (\langle \phi_i^{(s)} | \phi_j^{(s)} \rangle - \delta_{ij}) \left. \right\} \\
+ \sum_{s=1}^P \left\{ \sum_I \frac{1}{2} M'_I (\dot{R}_I^{(s)})^2 - \sum_I \frac{1}{2} M_I \omega_P^2 (R_I^{(s)} - R_I^{(s+1)})^2 \right\}
\end{aligned} \tag{80}$$

onde s é um período do tempo imaginário da dinâmica, $\phi_i^{(s)}$ a densidade eletrônica obtida pelos orbitais preenchidos de Kohn-Sham, P o número de *beads*, $\langle \phi_i^{(s)} | \phi_j^{(s)} \rangle - \delta_{ij}$ é a constante de ortonormalidade, M'_I a massa real do *centroid* multiplicado por um parâmetro de adiabaticidade γ , portanto $M'_I = \gamma M_I$, e o restante dos termos são derivados da Lagrangiana estendida de Car-Parrinello (HALL; BERNE, 1984; MARX, D; HUTTER, 2000; TUCKERMAN et al., 1993). A avaliação desta lagrangiana fornece o mecanismo molecular que leva o sistema dos reagentes aos produtos durante uma dinâmica molecular.

3 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

Os procedimentos computacionais deste trabalho foram realizados no cluster computacional da Universidade Estadual de Goiás.

3.1 DINÂMICA MOLECULAR

Primeiramente foi definido que para cada sistema seriam realizados um total de cinco configurações direcionadas (as quais variam-se distâncias e ângulos interatômicos) para a dinâmica molecular por integrais de trajetória. O sistema foi montado em uma célula cúbica de 10 Å com condições periódicas de contorno. Neste sistema o núcleo tratado por meio da função de Trotter (TROTTER; SZEMERÉDI, 1983) foi dimensionado para 16 *beads* e foi empregado o funcional PBE (PERDEW et al., 1996) de DFT utilizando pseudopotenciais de Vanderbilt e um *cutoff* de 25 Ry. A simulação foi realizada com 40 mil passos a uma temperatura média de 300K. A dinâmica foi realizada por meio do *software* CPMD (CPMD, 2015) simulando o estado gasoso (0H₂O) e um sistema aquoso, como análogo ao corpo humano (1H₂O, 2H₂O), utilizando uma molécula de H₂ e uma molécula de OH.

Para interpretação dos resultados, denominou-se d_1 , como a distância entre o átomo de hidrogênio da molécula de H₂ mais próximo do oxigênio da molécula de OH, d_2 , como a distância entre o átomo de hidrogênio remanescente da molécula de H₂ e o oxigênio da molécula de OH, e d_3 , como a distância entre os dois hidrogênios da molécula de H₂. A configuração inicial C₁ deu-se por meio do arranjo esperado para a reação, as configurações seguintes (C₂, C₃, C₄, C₅) se deram pela variação direcionada de distâncias interatômicas e ângulos interatômicos entre as moléculas do sistema reacional. Com a variação das configurações é possível avaliar a dependência da configuração inicial para gerar os produtos da reação.

3.2 CÁLCULOS ESTÁTICOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA

Após a validação da reação por meio da PIMD foi realizado cálculos para obtenção de estados estacionários e análises de taxa de reação, no estado gasoso e no sistema aquoso com uma e duas moléculas de água. Foi feito uma varredura por

meio do software *Gaussian09* (G. W. TRUCKS, 2009) com métodos MP2 (MØLLER; PLESSET, 1934), *Coupled Cluster* (CCSD,CCSD(T)) (STANTON; BARTLETT, 1993) e Interação de Configurações (QCISD,QCISD(T)) (WERNER; KNOWLES, 1988) juntamente das funções de base 6-31G*, 6-31+G**, 6-311G**, 6-311+G(3df,2pd), aug-cc-pVDZ/pVTZ e cc-pVDZ/pVTZ. Após a varredura foi observado qual dos métodos possuía uma melhor acurácia com os resultados experimentais na fase gasosa disponíveis na literatura. Uma vez que não há dado cinético para a fase aquosa, o método que melhor descrever a fase gasosa será padronizado para os cálculos restantes

Para o cálculo dos parâmetros cinéticos foi utilizado o código *Transitivity*, um *software* desenvolvido por Flávio Olímpio e Hugo Gontijo, membros do QTEA, com o auxílio do prof. Valter H. Carvalho Silva. O *software* já conta com a implementação de correção para tunelamentos moderados e profundos propostos por Bell e Carvalho-Silva (BELL, R. P., 1935, 1958;CARVALHO-SILVA et al., 2017).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente é necessário ressaltar que foram realizadas dinâmicas de CPMD e BOMD para as mesmas configurações avaliadas por PIMD. Em nenhum dos sistemas aquosos das dinâmicas citadas foi possível observar a reação. Entretanto, para dinâmicas na fase gasosa a reação foi observada em diversas configurações. Estes resultados sugerem um efeito significativo do efeito de tunelamento na reação, os quais serão avaliados na seção seguinte.

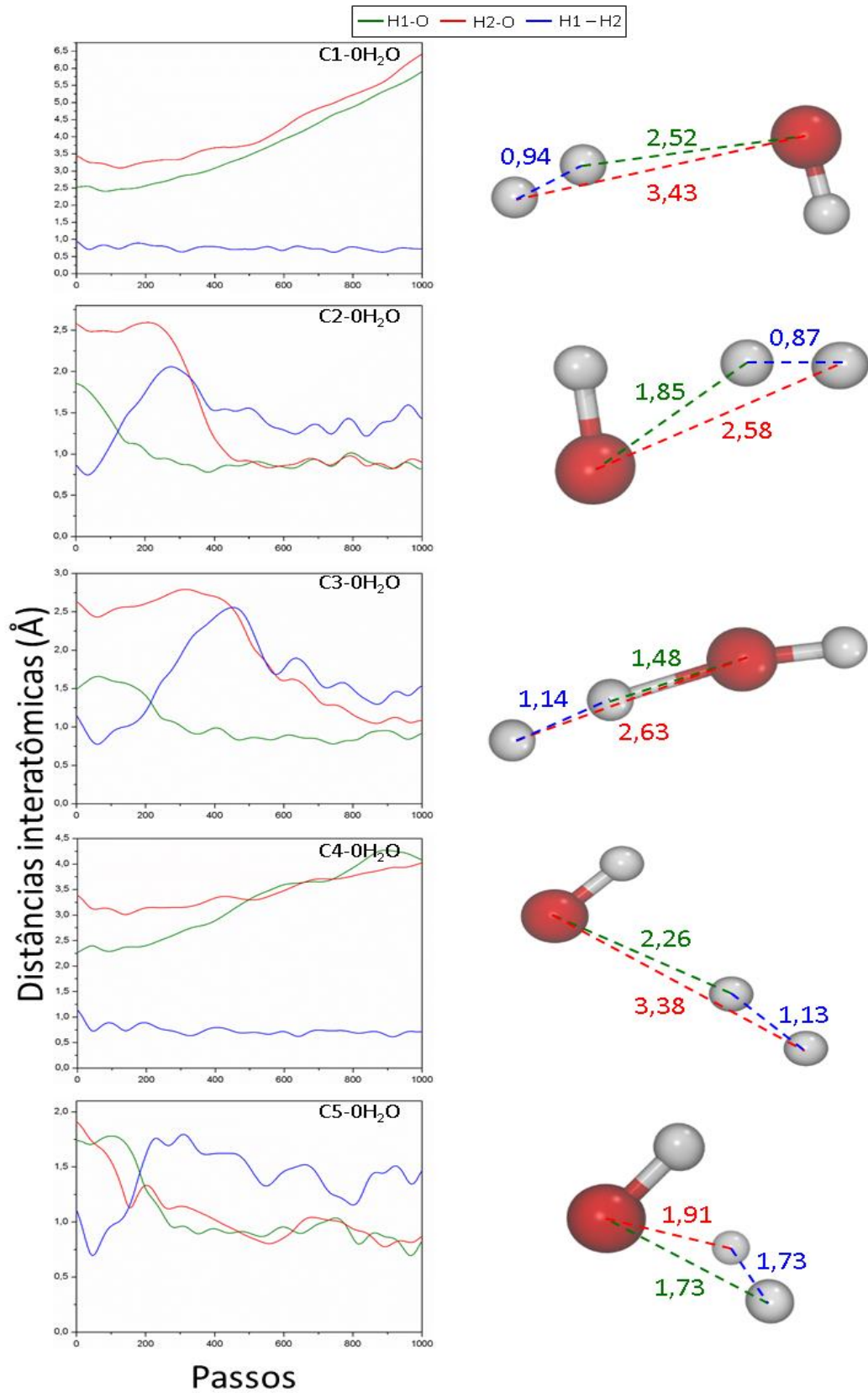
4.1 PATH-INTEGRAL MOLECULAR DYNAMICS

Como já mencionado, foram realizadas cinco configurações para cada sistema durante as dinâmicas. Estes sistemas serão abordados separadamente para que possa ser discutido o comportamento reacional em cada um deles. Serão apresentados gráficos explicitando as distâncias interatômicas (todas em angstroms) em função dos passos de dinâmica, sendo que H1 refere-se ao hidrogênio mais próximo do oxigênio da molécula de OH, e H2 refere-se ao hidrogênio mais distante do oxigênio da molécula de OH. É importante ressaltar que não é necessário a fixação de numerações dos átomos, uma vez que independente do átomo de hidrogênio, o objetivo é observar a neutralização do radical OH. Contudo, espera-se que a reação aconteça como descrito em (81).



Desta maneira, pode-se observar o comportamento reacional em função dos passos de dinâmica para o sistema gasoso na figura abaixo. A figura apresenta a configuração inicial dos átomos do sistema juntamente dos 1000 primeiros passos da dinâmica, sendo neste período a grande parte das observações reacionais deste sistema.

Figura 8 – Representação das estruturas iniciais da dinâmica, com suas distâncias intermoleculares destacadas, e gráfico de distância interatômica vs passos, para as cinco configurações da fase gasosa.



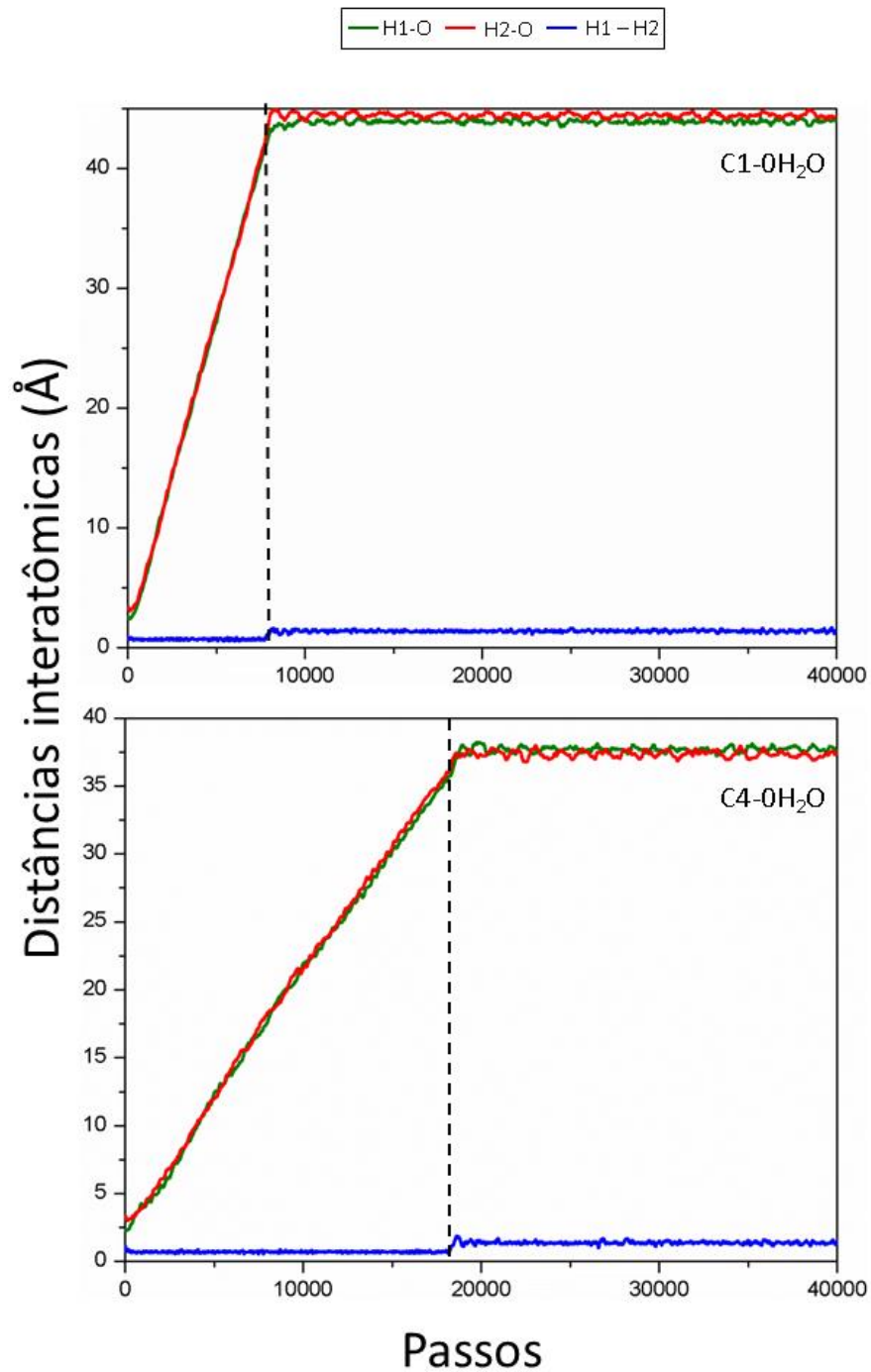
Para que seja possível a caracterização da reação em função do tempo imaginário presente nesta dinâmica, e em função da quantidade de moléculas de água do sistema, será utilizado o termo "Tempo Imaginário de Reação (TIR)". Desta maneira, pode ser observado que nas configurações C2, C3 e C5 a neutralização acontece em média de 200 TIR. Nestas três configurações é possível observar que a medida que a ligação H1-H2 é quebrada, a distância interatômica H2-O é encurtada até a média de 1Å, havendo então uma ligação entre estes átomos formando H₃O⁺. De acordo com Zavitsas (ZAVITSAS, 2001), é previsto de encontrar em sistema aquoso a presença de hidrônio por curtos períodos de tempo em um sistema aquoso, uma vez que a água tem propriedades dissociativas e esta propriedade também impacta o próprio sistema.



A presença de hidrônio no corpo humano é maléfica, mesmo que por poucos períodos de tempo, uma vez que causa um desbalanceamento ácido nas células do corpo, como já relatado por Tell e colaboradores em 1987 (TELL; VELTMAN, 1987), por sua patente de esterilizante em alimentos, e também por Pollack em 2018 (POLLACK, 2018), por meio de seu artigo abordando as fases da água e seus efeitos na saúde. Sendo assim, é esperado que no sistema reacional aquoso ocorra a conversão de hidrônio em água em uma velocidade maior, diminuindo os riscos da presença desta molécula além do já presente radical hidroxil formado nesta decomposição. O aprofundamento na presença do hidrônio não será levado adiante por não se tratar do escopo deste trabalho.

Nas configurações C1 e C4, as quais não são observadas a reação no mesmo período de TIR, faz reforçar a hipótese da dependência entre a configuração inicial dos reagentes selecionados para análise. Uma vez que a dinâmica se prolonga e ao atingir os limites de distância do sistema proposto no *input* da simulação, os átomos do sistema de observação interagem com os átomos dos sistemas replicados gerados pelas condições periódicas de contorno. Isto implica que na fase gasosa a reação acontece em todas as configurações propostas, mesmo que não sendo no sistema de visualização da análise. As interações por meio das condições periódicas de contorno podem ser observadas na figura abaixo.

Figura 9 – Representação do comportamento do sistema para as configurações C1 e C4 ao sofrer interações (demarcadas pelo tracejado) com as vizinhanças.

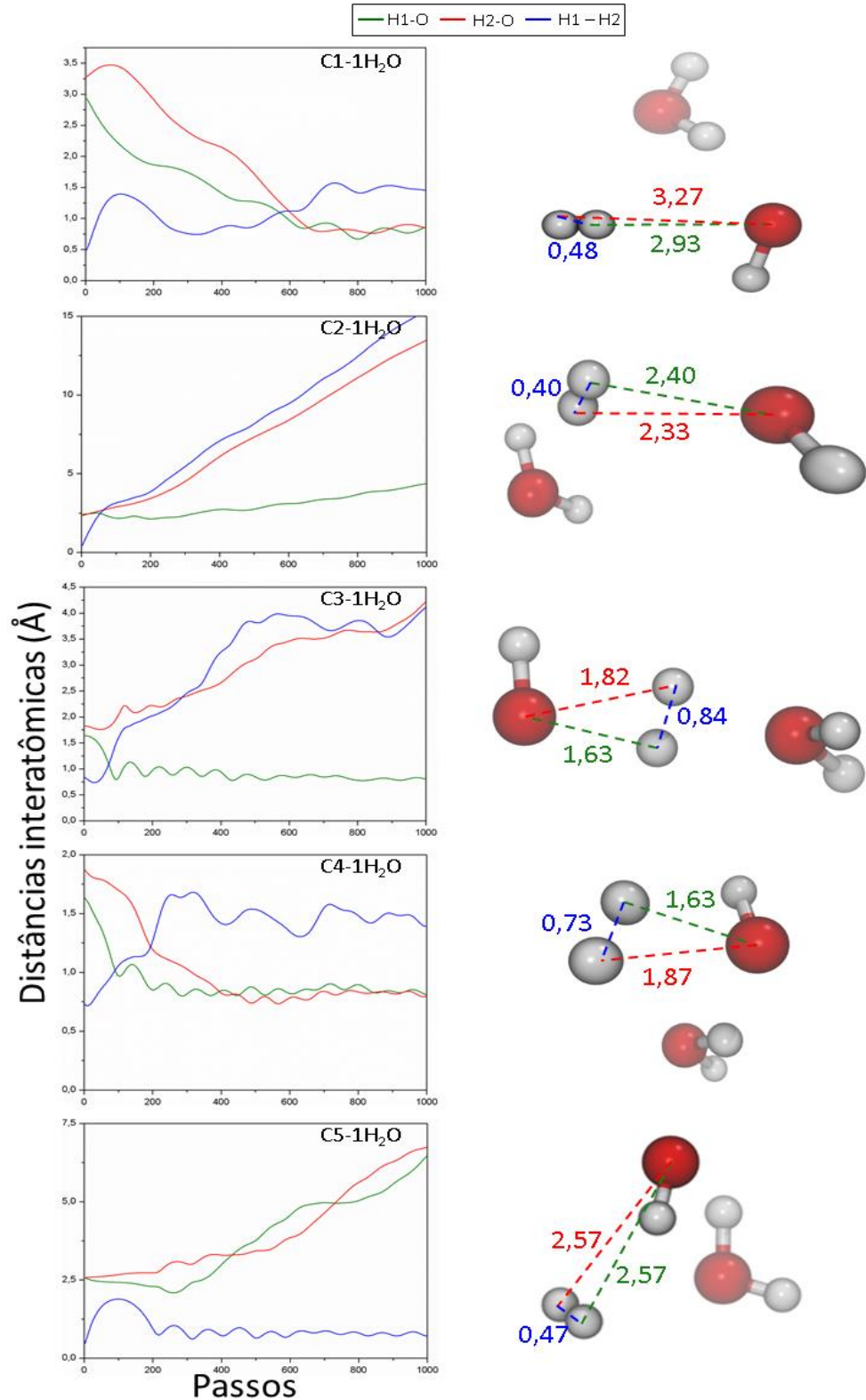


A interação citada pode ser observada por meio do tracejado durante o mesmo período da dinâmica molecular, de maneira que há uma quebra da ligação H1-H2 (observada pelo aumento da distância interatômica).

Subsequente a fase gasosa, foram realizadas dinâmicas com uma molécula de água no sistema para avaliar e caracterizar a influência, teoricamente, da água no

sistema reacional. Desta maneira, as configurações iniciais acompanhadas dos 1000 primeiros passos da reação podem ser observadas na figura abaixo.

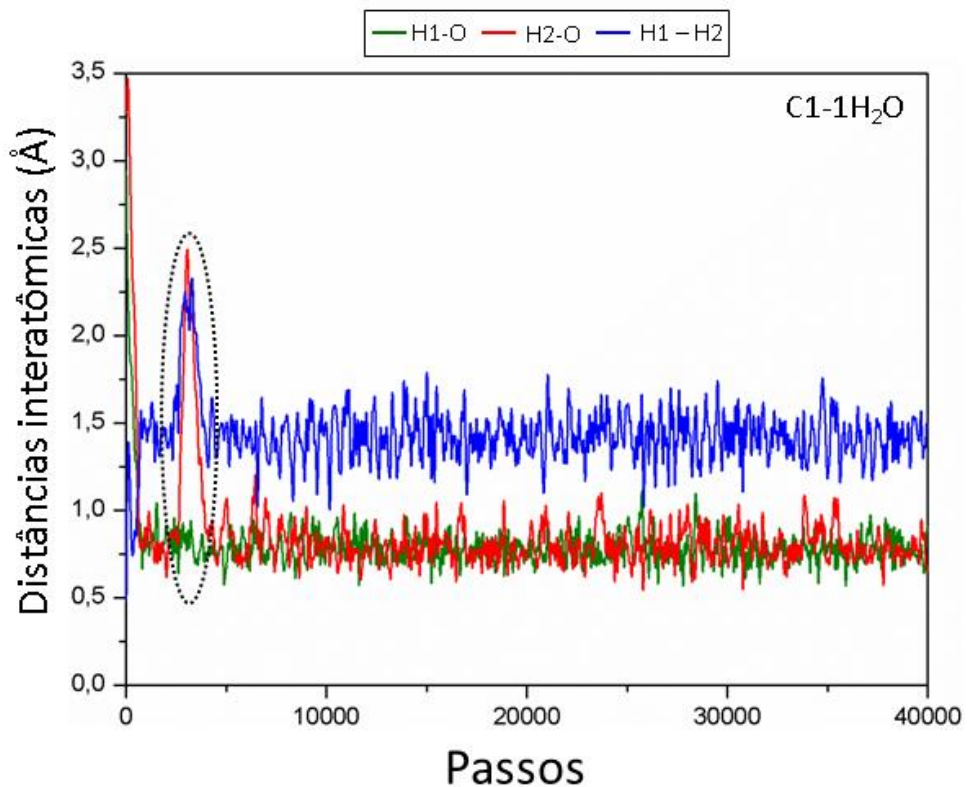
Figura 10 – Representação das estruturas iniciais da dinâmica, com suas distâncias intermoleculares destacadas, e gráfico de distância interatômica vs passos, para as cinco configurações da fase aquosa com uma molécula de H₂O.



Como pode ser observado nas configurações C1, C3 e C4, verificou-se a estabilização da distância interatômica H1-O em média de 1 \AA , o que confirma a formação da ligação. Esta formação de produtos também confirma a proposta de que esta reação acontece por meio de efeitos de tunelamento, uma vez que não foi possível obter produtos em dinâmicas moleculares que não descrevem comportamentos quânticos de um sistema.

Ressaltando novamente a formação de hidrônio no sistema (exceto em C3) pôde ser observado as considerações feitas por Zavitsas (ZAVITSAS, 2001). Na configuração C1 houve uma quebra abrupta da ligação H2-O em torno de 3000 passos. Esta quebra indica a interação do sistema com o sistema fornecido pelas condições periódicas de contorno. Este fato pode ser observado na figura abaixo.

Figura 11: Representação da interação (demarcada pelo tracejado) do sistema C1 com as vizinhanças.



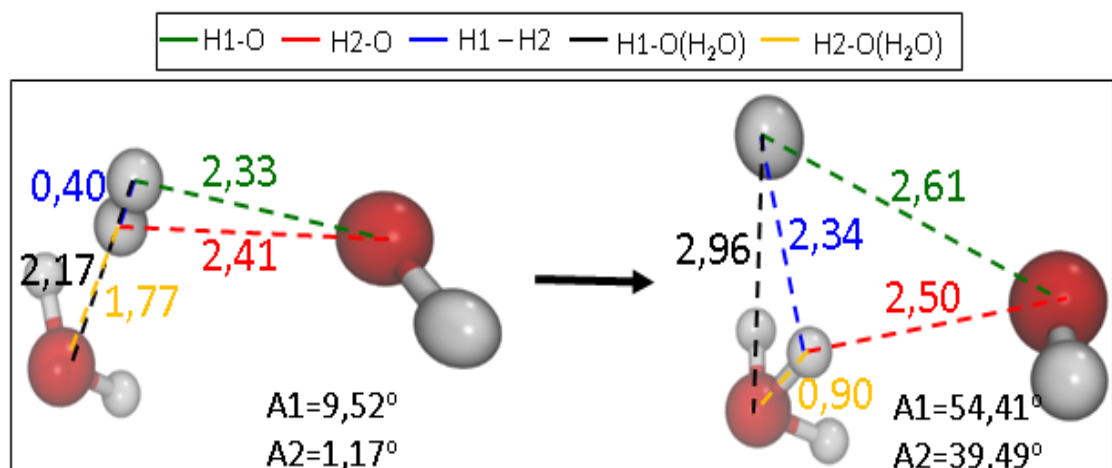
Desta maneira pode ser enaltecido que a estabilidade do hidrônio no sistema é baixa, como apresentada por Zavitsas, e que com uma maior presença de moléculas de água e de radicais hidroxil no sistema haverá a neutralização dos radicais juntamente do hidrônio, como representado em (82).

É importante ressaltar que a não formação do hidrônio no sistema acarretará na formação dos radicais H^+ (que são esperados nos produtos da reação), de maneira que a presença destes radicais também é maléfica quando presentes no corpo humano, causando uma disfunção ácida (HALLIWELL, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1985). Sendo assim, espera-se que a maior presença de moléculas de hidroxil no sistema provoque uma nova reação de neutralização.

A respeito das configurações C2 e C5, acredita-se que a configuração inicial dos reagentes não estava favorável para que a reação de estudo acontecesse. Entretanto, nestas duas configurações pôde ser observado a formação de outros produtos por meio de reações inesperados.

Para o sistema C2, o hidrogênio H2 da molécula de hidrogênio molecular interagiu com a molécula de água do sistema formando novamente hidrônio $H_2 + OH + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + OH + H$, sem a neutralização do radical hidroxil. As configurações iniciais do sistema e após a reação podem ser visualizadas na figura abaixo, sendo importante destacar os parâmetros A1, correspondente ao ângulo formado entre os átomos do hidrogênio molecular e o oxigênio da hidroxila, e A2, correspondente ao ângulo formado entre os átomos do hidrogênio molecular e o oxigênio da água ($O(H_2O)$).

Figura 12 – Configuração estrutural inicial do sistema C2 e da formação do produto, respectivamente.



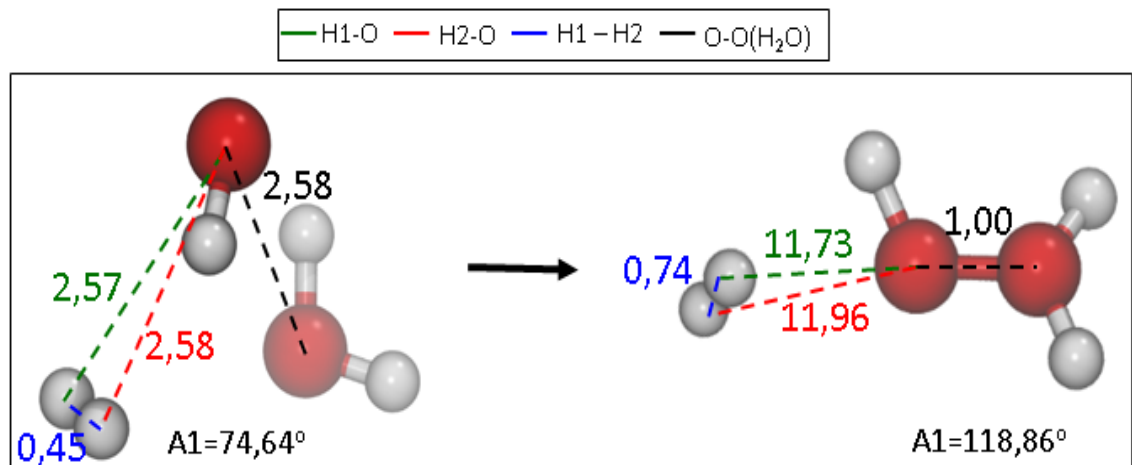
Como pode ser observado, com uma distância interatômica de 1,77Å e ângulo A2 de 1,17° da molécula H2 em relação ao oxigênio da molécula de água, o favorecimento conformacional é confirmado quando comparado aos valores da hidroxila (2,33Å e 2,41Å com A1=9,52°). O conhecimento estrutural acerca dessa

possibilidade reacional é de suma importância, uma vez que nesta reação houve a formação de hidrônio, radical hidrogênio, e manteve-se a presença do radical hidroxil, sendo todos estes maléficos ao corpo humano. Com este conhecimento é possível traçar futuros estudos acerca desta possibilidade reacional para que possa ser evitada.

Subsequente a este fato, na configuração C5 se observou a interação entre o radical hidroxil e a molécula de água do sistema, de maneira que o produto desta reação foi um peróxido $H_2 + OH + H_2O \rightleftharpoons H_3O_2 + H_2$. Estudos de Halliwell e Gutteridge (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1985) apontam que há peróxido presente no corpo humano formado por meio do radical superóxido (O_2^-) naturalmente, entretanto o aumento da presença de peróxido pode transpassar a membrana celular, de algumas células, ocasionando a formação de radicais reativos e maléficos, como o radical hidroxil.

A observação dos valores de distâncias interatômicas e ângulo interatômico é possível por meio da figura abaixo, sendo A1 o ângulo formado entre o hidrogênio da hidroxila, o oxigênio da hidroxila e o oxigênio da molécula de água.

Figura 13 – Configuração estrutural inicial do sistema C5 e da formação do produto, respectivamente.

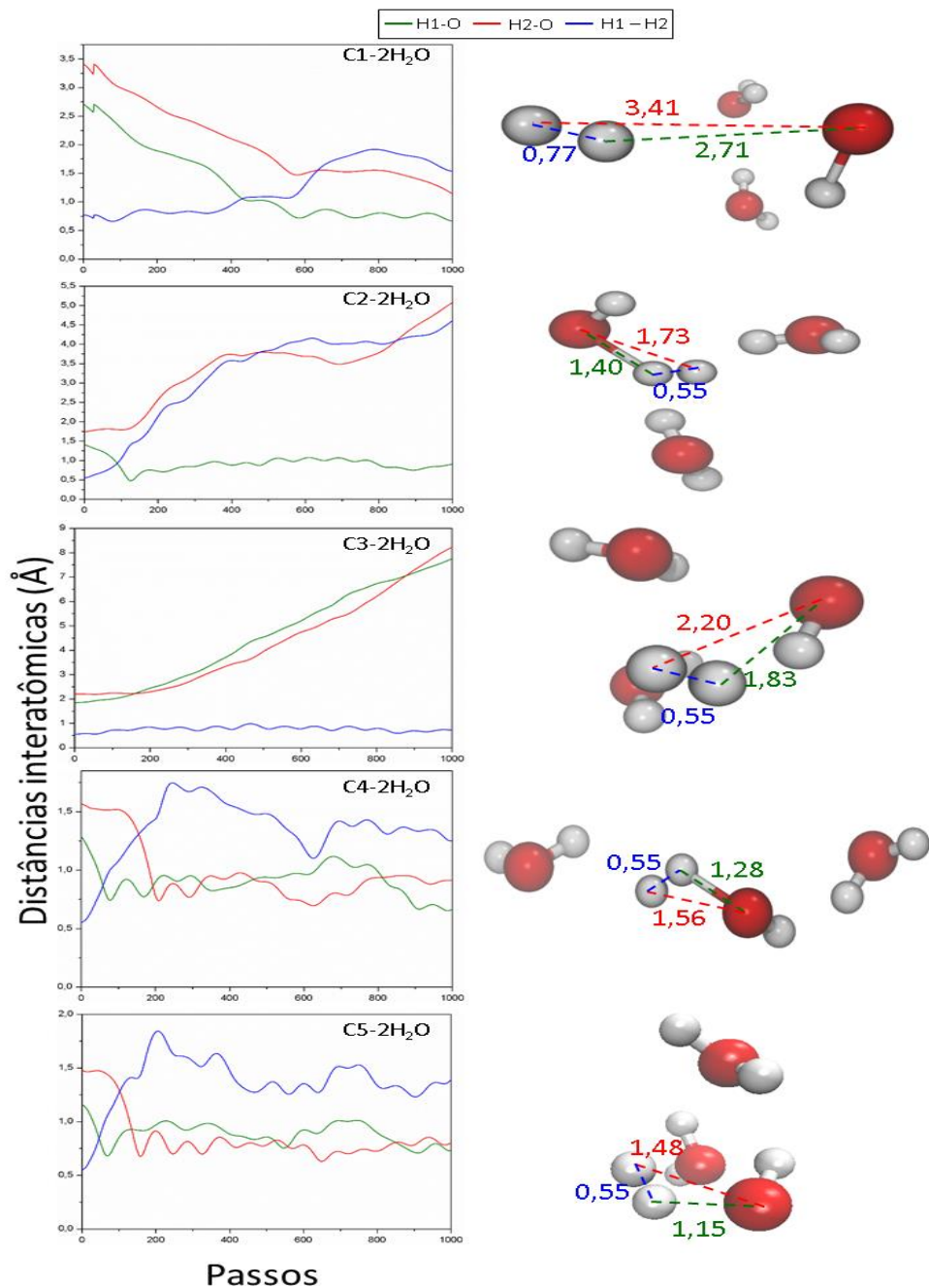


Logo no início da reação foi observado o afastamento da molécula de hidrogênio molecular do radical hidroxil, desta maneira o radical – antes presente entre as moléculas de hidrogênio molecular e de água – obteve maior liberdade de movimentação no sistema reacional. Desta maneira, após 1907 passos de dinâmica, a rotação do radical hidroxil favoreceu a formação do peróxido no sistema. Entretanto este peróxido não perdurou ao restante da dinâmica, deste modo o aprofundamento

nesta reação será uma pauta futura devido à possibilidade de ocorrência, mas não se enquadra no escopo deste trabalho.

Deste modo para continuar a avaliar o comportamento reacional do sistema serão apresentados os resultados referente ao último grupo de configurações, sendo este com duas moléculas de água. Sendo assim, as configurações iniciais dos reagentes acompanhado dos 1000 primeiros passos da dinâmica podem ser observados abaixo.

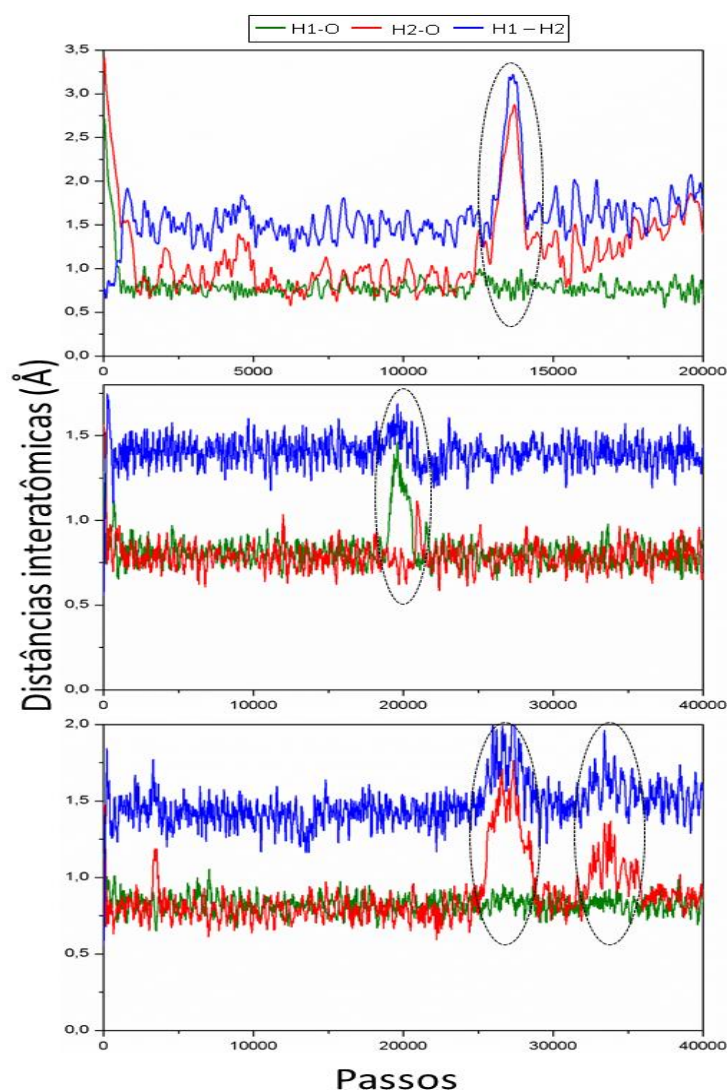
Figura 14 – Representação das estruturas iniciais da dinâmica, com suas distâncias intermoleculares destacadas, e gráfico de distância interatômica vs passos, para as cinco configurações da fase aquosa com duas moléculas de H₂O.



No sistema com duas moléculas de água somente em uma das configurações não se observou a formação dos produtos esperados por este trabalho, sendo esta a configuração C3. Desta maneira podemos confirmar a influência positiva da quantidade de moléculas de água no sistema reacional.

Novamente houve a formação de hidrônio no sistema, sendo este formado nas configurações C1, C4 e C5. Um fato observado na dinâmica com uma molécula de água foi a interação dos sistemas réplicas por meio das condições periódicas de contorno, de modo que ao haver a interação do hidrônio com a vizinhança, a instabilidade é confirmada e o hidrônio se desfaz. No sistema com duas moléculas de água é possível verificar a mesma interação, sendo que, devido à maior presença de moléculas de água, as interações são ainda mais bem definidas por meio de picos de distâncias interatômicas, como pode ser observado na figura abaixo.

Figura 15 – Representação da interação (demarcada pelo tracejado) dos sistemas C1, C4 e C5 com as vizinhanças.



Estes picos favorecem a hipótese mencionada no sistema com uma molécula de água acerca da influência do incremento de moléculas de água no sistema. Espera-se que o aumento crie um favorecimento para não permanência do hidrônio no sistema reacional, favorecendo a quebra de ligação do hidrogênio sobressalente que poderá neutralizar as hidroxilas restantes no sistema.

Sendo assim, os resultados para o sistema com uma e duas moléculas de água confirmam a presença do tunelamento nesta reação, uma vez que na tentativa de formar produtos por dinâmicas que não descrevem efeitos quânticos, estes não foram formados. A hipótese da melhoria do comportamento reacional por meio do incremento de moléculas de água também pôde ser confirmada. Entretanto para verificar a influência deste fator na velocidade da reação faz-se necessário a realização de cálculos de cinética química, de modo que, devido ao tempo ser uma grandeza imaginária na dinâmica por integrais de trajetória, e devido a não implementação de parâmetros cinéticos para resolução da dinâmica, este cálculo não pôde ser feito nestes sistemas. Portanto estes cálculos serão apresentados na próxima seção utilizando as correções de Bell⁵⁸ (BELL, R. P., 1958) e *d*-TST (CARVALHO-SILVA et al., 2017), já mencionadas nas seções anteriores.

É de suma importância salientar a importância de análises por meio de dinâmica molecular, uma vez que se fez possível observar a formação de produtos de cunho maléfico ao corpo humano. Desta maneira será possível o enfoque de estudo futuro acerca desta reação e seus produtos.

4.2 ANÁLISES DE CONSTANTE CINÉTICA VIA MÉTODOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA

Os cálculos estáticos foram realizados com os métodos MP2 (MØLLER; PLESSET, 1934), *Coupled Cluster* (CCSD,CCSD(T)) (STANTON; BARTLETT, 1993) e Interação de Configurações (QCISD,QCISD(T)) (WERNER; KNOWLES, 1988) juntamente das funções de base 6-31G*, 6-31+G**, 6-311G**, 6-311+G(3df,2pd), aug-cc-pVDZ/pVTZ e cc-pVDZ/pVTZ.

Após o cálculo das propriedades geométricas e eletrônicas dos reagentes, produtos e estado de transição, realizamos a validação por meio de comparação de resultados obtidos na literatura através do diagrama de Arrhenius. Verificou-se que os resultados mais condizentes com os apresentados na literatura são referentes aos cálculos com funcional QCISD(T) juntamente da função de base aug-cc-pVDZ.

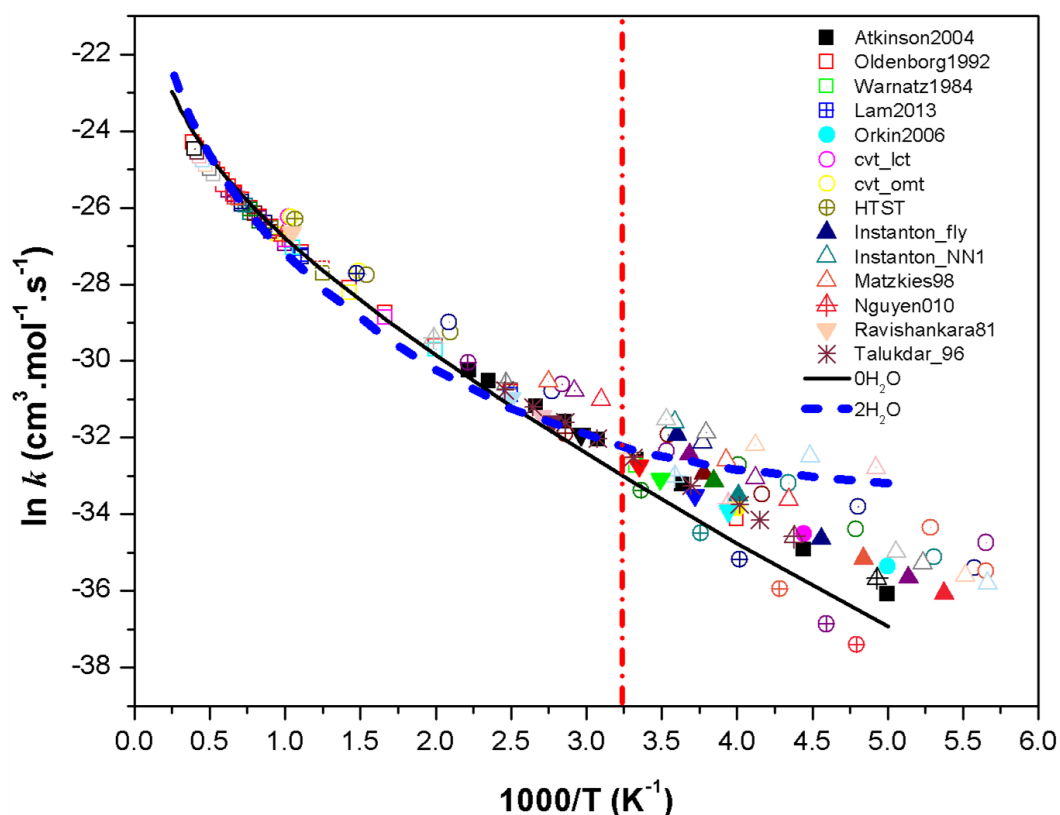
Por meio dos cálculos de estrutura eletrônica foi possível obter as propriedades termodinâmicas, e estas serão expostas na tabela abaixo, de modo que todas as energias foram calculadas em kcal/mol e a frequência em cm^{-1} . Vale destacar que na tabela o termo "*Freq*" corresponde a frequência do estado de transição, ΔE é a variação de energia da reação, ΔH a variação da entalpia da reação, ΔG a variação da energia livre de Gibbs da reação, E_o a altura da barreira, H_o a entalpia da barreira, e G_o a energia de Gibbs da barreira.

Tabela 1 – Valores de frequência e de propriedades termodinâmicas das reações no estado gasoso e em meio aquoso

	<i>Freq</i>	ΔE	ΔH	ΔG	E_o	H_o	G_o
0H2O	-1197.51	299.9367	300.0233	308.5838	6.0008	4.9692	11.2631
1H2O	-964.55	300.6132	300.5209	310.0289	7.0431	5.1549	12.7685
2H2O	-1503.21	290.9445	291.3197	299.4529	8.3703	8.0339	15.2108

Subsequente aos dados termodinâmicos da reação foi possível observar os resultados da constante cinética da reação, por meio do diagrama de Arrhenius, comparada diretamente com os valores experimentais e teóricos disponíveis na literatura (LAM; DAVIDSON; HANSON, 2013; MANTHE; MATZKIES, 2000; MEISNER; KÄSTNER, 2016; NGUYEN; STANTON; BARKER, 2010; OLDENBORG et al., 1992; ORKIN et al., 2006; RAVISHANKARA et al., 1981; TALUKDAR et al., 1996).

Figura 16 – Diagrama de Arrhenius para a reação H_2+OH com a constante cinética da reação calculada através de d -TST e Bell-58 juntamente de resultados experimentais obtidos na literatura.



A curvatura *sub*-Arrhenius do gráfico é uma característica de reação com tunelamento profundo – neste caso para os sistemas aquosos. Efeito este observado também durante a dinâmica molecular por integrais de trajetória. No gráfico temos a linha preta contínua referente ao sistema gasoso da reação e a linha azul tracejada referente ao incremento da constante cinética no sistema aquoso. Na vertical em vermelho foi delimitado a temperatura corporal para que pudesse analisar o ponto de interesse com mais clareza.

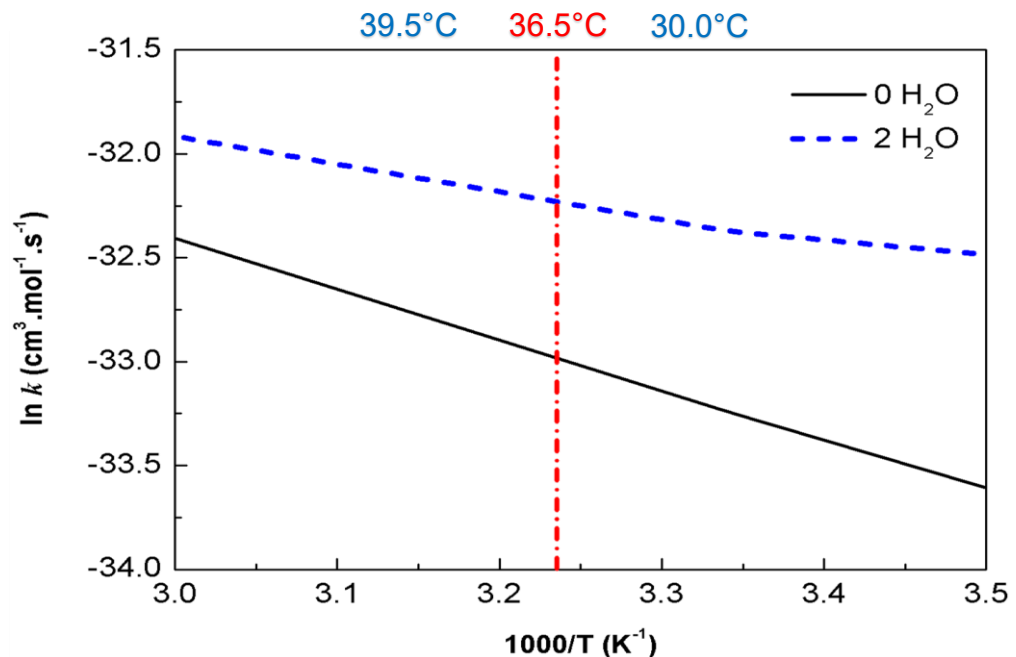
A linha preta, referente ao estado gasoso, foi calculada utilizando d -TST (CARVALHO-SILVA et al., 2017), método apropriado para tunelamento moderado, como também indica os resultados experimentais. A linha azul tracejada foi obtida por correção de Bell58 (BELL, R. P., 1958). Supondo ser um processo mediado por tunelamento profundo, como sugere a dinâmica molecular por integrais de trajetórias.

Além disso, há outras complementações experimentais que sugerem também que o decréscimo de temperatura favorece diretamente a reatividade e a taxa da reação por meio do tunelamento. Ou seja, o tunelamento é favorecido pelas baixas

temperaturas da reação (BROWN et al., 2001; REE; KIM; SHIN, 2015; SHANNON et al., 2013).

Como já mencionado, as análises de constante cinética foram demarcadas pela linha vertical vermelha para obter o comportamento da reação na temperatura corporal. Pode-se observar a constante cinética com enfoque nesta temperatura por meio da figura abaixo.

Figura 17 – Diagrama de Arrhenius para a reação H_2+OH com a constante de velocidade da reação calculada por *d*-TST e Bell-58, especificamente na região da temperatura corpórea.



Por meio dos valores das taxas na temperatura corpórea, 36,5 °C, foi calculado a razão das constantes cinética em sistema aquoso em relação à fase gasosa.

$$\frac{k_{2H_2O}}{k_{fase\ gasosa}} \approx 2.1 \quad (83)$$

Desta maneira quantificamos que a reação no sistema aquoso com duas moléculas de água ocorre na ordem de 2.1 vezes mais rápida do que a reação em fase aquosa à uma temperatura de 36.5°. Isso nos permite comprovar as hipóteses propostas pelo estudo acerca da influência de um sistema aquoso na reação. De modo que esta influência impacta diretamente na neutralização dos radicais hidroxil presentes no corpo humano, diminuindo, conseqüentemente, os efeitos citotóxicos que o corpo humano pode sofrer.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Referente ao estudo da reação foi possível abranger hipóteses para análises variadas da reação. A primeira, e principal, hipótese foi a direta influência do aumento da quantidade de moléculas águas vs o aumento da taxa de velocidade da reação.

Tal hipótese, pôde ser analisada unicamente via análises de constante cinética da reação, como apresentado na seção 4.2 deste trabalho. A corroboração se deu por meio da verificação do aumento da velocidade da reação exposta no diagrama de Arrhenius na ordem de 2.1 vezes, em temperatura de 36,5 °C. Esta análise não pôde ser realizada via dinâmica molecular uma vez que, no método de dinâmica molecular por integrais de trajetória não há formulações para descrição de parâmetros cinéticos de uma reação.

Em segundo lugar, por meio, primeiramente, da dinâmica molecular por integrais de trajetória pôde-se corroborar o regime de tunelamento presente nesta reação, quando ocorrendo em meio aquoso, sendo que complementarmente foi corroborada pelo método de correção de Bell, ao qual conseguiu descrever a cinética do sistema, enquanto que a correção *d*-TST não conseguiu por não descrever regimes de tunelamento profundo (sistema aquoso).

Por meio, também, da dinâmica molecular por integrais de trajetória foi possível observar mais três pontos. O primeiro ponto foi a viabilização da neutralização dos radicais hidroxil, sendo este o principal enfoque do trabalho, e este fato foi otimizado com o incremento de moléculas de água no sistema. O segundo ponto foi a dependência da configuração estrutural inicial para que a reação aconteça, de modo que o não favorecimento de distâncias ou ângulos interatômicos afeta diretamente nos produtos da reação. E o terceiro ponto foi a observação da formação de produtos inesperados, e indesejados no corpo humano, durante as simulações. Este resultado se faz de suma importância para avaliar, futuramente, se a estrutura inicial afeta diretamente para a formação destes produtos.

Espera-se que estes resultados possam contribuir, mesmo que de maneira inicial, para o fornecimento de um novo possível tratamento para diversas doenças. O aprofundamento no estudo desta reação se dará nos períodos subsequentes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUILANTI, V. et al. **Exact activation energies and phenomenological description of quantum tunneling for model potential energy surfaces. The F+H₂ reaction at low temperature.** *Chemical Physics*, [s.l.], v. 398, p. 186–191, 2012.

ARRHENIUS, S. **Über die Dissociation der in Wasser gelösten Stoffe.** *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, [s.l.], v. 1, n° 1, p. 631–648, 1887.

ARRHENIUS, S. **Zeitschrift für Physikalische chemie.** [s.l.]: [s.n.], 1889. 226-248 p.

ATKINS, P.; PAULA, J. DE. **Físico-Química 2.** [s.l.]: [s.n.], 2008.

BELL, R. P. **Quantum Mechanical Effects in Reactions Involving Hydrogen.** *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences.*, [s.l.], v. CXLVIII.A, n° February, p. 241–250, 1935. ISSN: 1364-5021, DOI: 10.1098/rspa.1983.0054.

BELL, R. P. **The Tunnel Effect Correction For Parabolic Potential Barriers.** *The Faraday Society and Contributors*, [s.l.], p. 1–4, 1958.

BELL, Ronald Percy. **The tunnel effect in chemistry.** [s.l.]: Chapman and Hall, 1980. 222 p.

BHATTACHARYA, S.; PANDA, A. N.; MEYER, H. D. **Multiconfiguration time-dependent Hartree approach to study the OH+H₂ reaction.** *Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 132, n° 21, p. 0–8, 2010.

BORN, M.; OPPENHEIMER, R. **Zur Quantentheorie der Molekeln.** *Annalen der Physik*, [s.l.], v. 389, n° 20, p. 457–484, 1927.

BRAUN, J. et al. **Kinetic H / D / T Isotope and Solid State Effects on the Tautomerism of the Conjugate Porphyrin Monoanion.** [s.l.], v. 7863, n° 96, p. 11101–11110, 1996.

BRITO, B. G. A. et al. **Thermodynamic properties of solid molecular hydrogen by path integral Monte Carlo simulations.** *Chemical Physics Letters*, [s.l.], v. 691, p. 330–335, 2018.

BROWN, S. S. et al. **Reaction of Hydroxyl Radical with Nitric Acid : Insights into Its Mechanism Reaction of Hydroxyl Radical with Nitric Acid : Insights into Its Mechanism †.** *Journal of*, [s.l.], v. 105, n° December 2000, p. 1605–1614, 2001.

CÂNDIDO, L. G.; MUNDIM, K. C. **Líquidos iônicos : efeito da temperatura sobre a condutividade iônica Uma nova formulação da teoria de Arrhenius.** [s.l.], p. 24, 2012.

CAR, R.; PARRINELLO, M. **Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory.** *Physical Review Letters*, [s.l.], v. 55, n° 22, p. 2471–2474, 1985.

CARVALHO-SILVA, V. H. et al. **Deformed transition-state theory: Deviation from Arrhenius behavior and application to bimolecular hydrogen transfer reaction rates in the tunneling regime.** *Journal of Computational Chemistry*, [s.l.], v. 38, n° 3, p. 178–188, 2017.

CARVALHO SILVA, V. H. **Descrição Alternativa do Comportamento Não-Arrhenius da Constante Cinética em Sistemas Químicos** Valter Henrique Carvalho Silva **Descrição Alternativa do Comportamento Não-Arrhenius da Constante Cinética em Sistemas Químicos**. *Universidade de Brasília*, [s.l.], p. 1–136, 2013.

CHANDLER, D.; WOLYNES, P. G. **Exploiting the isomorphism between quantum theory and classical statistical mechanics of polyatomic fluids**. *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 74, n° 7, p. 4078–4095, 1981.

COHEN, G.; HEIKKILA, R. E. **Generation of Hydrogen-Peroxide, Superoxide Radical, and Hydroxyl Radical by 6-Hydroxydopamine, Dialuric Acid, and Related Cytotoxic Agents**. *Journal of Biological Chemistry*, [s.l.], v. 249, n° 8, p. 2447–2452, 1974.

COUTINHO, N. D. et al. **Stereodirectional Origin of anti-Arrhenius Kinetics for a Tetraatomic Hydrogen Exchange Reaction: Born-Oppenheimer Molecular Dynamics for OH + HBr**. *Journal of Physical Chemistry A*, [s.l.], v. 120, n° 27, p. 5408–5417, 2016.

DENISOV, E. T. (Evgeniï T.; SARKISOV, O. M. (Oleg M. .; LIKHTENSHTEĪN, G. I. (Gertsĭ I. **Chemical kinetics: fundamentals and new developments**. [s.l.]: Elsevier, 2003. 547 p.

DOLE, M.; WILSON, F. R.; FIFE, W. P. **Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer**. *Science (New York, N.Y.)*, [s.l.], v. 190, n° 4210, p. 152–4, 1975.

ECKART, C. **The penetration of a potential barrier by electrons**. *Physical Review*, [s.l.], v. 35, n° 11, p. 1303–1309, 1930.

EHRENFEST, P. **Bemerkung über die angenäherte Gültigkeit der klassischen Mechanik innerhalb der Quantenmechanik**. *Zeitschrift für Physik*, [s.l.], v. 45, n° 7–8, p. 455–457, 1927.

EYRING, H. **The Activated Complex in Chemical Reactions**. *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 3, n° 2, p. 107–115, 1935.

FEYNMAN, R. P. **Atomic Theory of Liquid Helium Near Absolute Zero**. *Physical Review*, [s.l.], v. 91, 1953.

FEYNMAN, R. P. **Statistical mechanics: a set of lectures**. [s.l.]: W.A. Benjamin, 1972. 354 p.

HALL, R. W.; BERNE, B. J. **Nonergodicity in path integral molecular dynamics**. *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 81, n° 8, p. 3641–3643, 1984.

HALLIWELL, B. **The chemistry of free radicals**. *Toxicology and Industrial Health*, [s.l.], v. 9, n° 1–2, p. 1–21, 1993.

HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, J. M. C. **The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases**. *Molecular Aspects of Medicine*, [s.l.], v. 8, n° 2, p. 89–193, 1985.

HASHTINGS, W. K. **Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications**. *Biometrika*, [s.l.], v. 57, n° 1, p. 97–109, 1970.

HEISENBERG, W. **Remarks on the origin of the relations of uncertainty. The Uncertainty Principle and Foundation of Quantum Mechanics**. [s.l.], p. 3–6,

1977.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. **Inhomogeneous Electron Gas.** *Physical Review*, [s.l.], v. 136, n° 3B, p. B864–B871, 1964.

HORTON, N. C.; MATHEW, P. A. **NKp44 and natural cytotoxicity receptors as damage-associated molecular pattern recognition receptors.** *Frontiers in Immunology*, [s.l.], v. 6, n° FEB, p. 1–6, 2015.

HUANG, C. S. et al. **Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas.** *Free Radical Research*, [s.l.], v. 44, n° 9, p. 971–982, 2010.

ICHIHARA, M. et al. **Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles -.** *Medical Gas Research*, [s.l.], p. 1–21, 2015.

IUCHI, K. et al. **Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators.** *Scientific Reports*, [s.l.], v. 6, n° July 2015, p. 1–12, 2016.

JANG, S.; VOTH, G. A. **A relationship between centroid dynamics and path integral quantum transition state theory.** [s.l.], v. 112, n° 20, 2000.

KOHN, W.; SHAM, L. J. **Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects.** *Physical Review*, [s.l.], v. 140, n° 4A, p. A1133–A1138, 1965a.

KOHN, W.; SHAM, L. J. **Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects.** *Physical Review*, [s.l.], v. 140, n° 4A, p. A1133–A1138, 1965b.

LAILDLER, K. J.; KING, M. C. **The development of transition-state theory.** *Journal of Physical Chemistry*, [s.l.], v. 87, n° 15, p. 2657–2664, 1983.

LAM, K. Y.; DAVIDSON, D. F.; HANSON, R. K. **A shock tube study of $\text{H}_2 + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{H}$ using OH laser absorption.** *International Journal of Chemical Kinetics*, [s.l.], v. 45, n° 6, p. 363–373, 2013.

LI, X. et al. **Ab initio Ehrenfest dynamics.** *Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 123, n° 8, p. 1–7, 2005.

LIU, Q. et al. **A low-cost, high-efficiency and durable homogeneous system for molecular hydrogen.** *Materials Letters*, [s.l.], v. 221, p. 46–50, 2018.

MANTHE, U.; MATZKIES, F. **Rotational effects in the $\text{H}_2 + \text{OH} \rightarrow \text{H} + \text{H}_2\text{O}$ reaction rate: Full-dimensional close-coupling results.** *Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 113, n° 14, p. 5725–5731, 2000.

MARKLAND, T. E. **Introduction to Path Integrals - Part I (Slides).** [s.l.], n° June, p. 1–43, 2016.

MARX, D.; HUTTER, J. **Ab initio molecular dynamics: Theory and implementation.** *Modern methods and algorithms of quantum* [s.l.]: [s.n.], 2000. v. 1, 301–449 p.

MARX, Dominik; PARRINELLO, M. **Ab initio path integral molecular dynamics: Basic ideas.** *Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 104, n° 11, p. 4077–4082, 1996.

MEISNER, J.; KÄSTNER, J. **Reaction rates and kinetic isotope effects of $\text{H}_2 + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{H}$.** *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 174303, 2016.

MØLLER, C.; PLESSET, M. S. **Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems.** *Physical Review*, [s.l.], v. 46, n° 7, p. 618–622, 1934.

MÜSER, M. H. **On new efficient algorithms for PIMC and PIMD.** *Computer Physics Communications*, [s.l.], v. 147, n° 1–2, p. 83–86, 2002.

NAKASHIMA-KAMIMURA, N. et al. **Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice.** *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, [s.l.], v. 64, n° 4, p. 753–761, 2009.

NAKAYAMA, M. et al. **Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study.** *Scientific Reports*, [s.l.], v. 8, n° 1, p. 1–10, 2018.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B. DA; SILVA, C. H. T. P. DA. **Dinâmica molecular: Teoria e aplicações em planejamento de fármacos.** *Eclética Quimica*, [s.l.], v. 33, n° 4, p. 13–24, 2008.

NGUYEN, T. L.; STANTON, J. F.; BARKER, J. R. **A practical implementation of semi-classical transition state theory for polyatomics.** *Chemical Physics Letters*, [s.l.], v. 499, n° 1–3, p. 9–15, 2010.

NGUYEN, T. L.; STANTON, J. F.; BARKER, J. R. **Ab initio reaction rate constants computed using semiclassical transition-state theory: HO + H₂ → H₂O + H and isotopologues.** *Journal of Physical Chemistry A*, [s.l.], v. 115, n° 20, p. 5118–5126, 2011.

OHNO, K. et al. **Molecular hydrogen as an emerging therapeutic medical gas for neurodegenerative and other diseases.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, [s.l.], v. 2012, 2012.

OHSAWA, I. et al. **Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals.** *Nature medicine*, [s.l.], v. 13, n° 6, p. 688–94, 2007.

OHTA, S. **Recent progress toward hydrogen medicine: Potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications.** *Current Pharmaceutical Design*, [s.l.], v. 17, n° 22, p. 2241–2252, 2011.

OLDENBORG, B. C. et al. **Kinetic study of the OH + H₂ reaction from 800 to 1550 K.** *J. Phys. Chem.*, [s.l.], v. 96, p. 8426, 1992.

ORKIN, V. L. et al. **Rate constant for the reaction of OH with H₂ between 200 and 480 K.** *The journal of physical chemistry. A*, [s.l.], v. 110, n° 21, p. 6978–85, 2006.

OSTOJIC, S. M. **Molecular hydrogen: An inert gas turns clinically effective.** *Annals of Medicine*, [s.l.], v. 47, n° 4, p. 301–304, 2015.

PARRINELLO, M.; RAHMAN, A. **Study of an F center in molten KCl.** [s.l.], v. 860, 1984.

PASTORE, G.; SMARGIASSI, E.; BUDA, F. **Theory of ab initio molecular-dynamics calculations.** *Physical Review A*, [s.l.], v. 44, n° 10, p. 6334–6347, 1991.

PERDEW, J. P. et al. **Generalized Gradient Approximation Made Simple.** *Physical Review Letters*, [s.l.], v. 77, n° 18, p. 3865–3868, 1996.

POLLACK, G. H. **The Fourth Phase of Water: Implications for Energy, Life, and Health.** [s.l.]: [s.n.], 2018. 309-320 p.

RAVISHANKARA, A. R. et al. **Kinetic Study of the Reaction of OH with H₂ and D₂ from 250 to 1050K.** *J. Phys. Chem.*, [s.l.], v. 85, p. 2498–2503, 1981.

REE, J.; KIM, Y. H.; SHIN, H. K. **Dependence of the Four-Atom Reaction HBr + OH → Br + H₂O on Temperatures between 20 and 2000 K.** *Journal of Physical Chemistry A*, [s.l.], v. 119, n° 13, p. 3147–3160, 2015.

ROEPPSTORFF, G. **Path Integral Approach to Quantum Physics.** Berlin: Springer Verlag, 1996.

SCHILLING, R. L.; PARTZSCH, L.; BÖTTCHER, B. **Brownian motion : an introduction to stochastic processes.** [s.l.]: De Gruyter, 2012. 380 p.

SCHRÖDINGER, E. **An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules.** *Physical Review*, [s.l.], v. 28, n° 6, p. 1049–1070, 1926.

SHANNON, R. J. et al. **Accelerated chemistry in the reaction between the hydroxyl radical and methanol at interstellar temperatures facilitated by tunnelling.** *Nature Chemistry*, [s.l.], v. 5, n° 9, p. 745–749, 2013.

SILVA, V. H. C. et al. **Uniform description of non-Arrhenius temperature dependence of reaction rates , and a heuristic criterion for quantum tunneling vs classical non-extensive distribution.** *Chemical Physics Letters*, [s.l.], v. 590, p. 201–207, 2013.

SOBUE, S. et al. **Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additively suppresses signaling pathways in rodents.** *Molecular and Cellular Biochemistry*, [s.l.], v. 403, n° 1–2, p. 231–241, 2015.

STANTON, J. F.; BARTLETT, R. J. **The equation of motion coupled-cluster method. A systematic biorthogonal approach to molecular excitation energies, transition probabilities, and excited state properties.** *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 98, n° 9, p. 7029–7039, 1993.

STILLINGER, F. H.; RAHMAN, A. **Improved simulation of liquid water by molecular dynamics.** *J. Chem. Phys.*, [s.l.], v. 60, n° 4, p. 1545–1557, 1974.

SUNDER, M. **Born-Oppenheimer Approximation.** [s.l.], p. 1–21, 2016.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry : introduction to advanced electronic structure theory.** [s.l.]: Dover Publications, 1996. 466 p.

TALUKDAR, R. K. et al. **Kinetics of hydroxyl radical reactions with isotopically labeled hydrogen.** *Journal of Physical Chemistry*, [s.l.], v. 100, n° 8, p. 3037–3043, 1996.

TELL, E. N.; VELTMAN, P. L. **Sterilant compositions.** *United States Patent: 4,690,772*, [s.l.], 1987.

THOMAS, L. H. **The calculation of atomic fields.** *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, [s.l.], v. 23, n° 5, p. 542–548, 1927.

TOLMAN, R. C. **Statistical Mechanics Applied To Chemical Kinetics.** *Journal of the American Chemical Society*, [s.l.], v. 42, n° 1889, p. 2506–2528, 1920.

TROTTER, W. T.; SZEMERÉDI, E. **A Combinatorial Distinction Between the Euclidean and Projective Planes.** *European Journal of Combinatorics*, [s.l.], v. 4, n°

4, p. 385–394, 1983. ISSN: 01956698, DOI: 10.1016/S0195-6698(83)80036-5.

TRUHLAR, D. G.; HASE, W. L.; HYNES, J. T. **Current status of transition-state theory.** *Journal of Physical Chemistry*, [s.l.], v. 87, n° 15, p. 2664–2682, 1983.

TUCKERMAN, M. E. et al. **Efficient molecular dynamics and hybrid Monte Carlo algorithms for path integrals.** *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 99, n° 4, p. 2796–2808, 1993.

TUCKERMAN, M. E. **Path Integration via Molecular Dynamics.** *NIC Series: Quantum Simulations of Complex Many-Body Systems: From Theory to Algorithms*. [s.l.]: [s.n.], 2002. v. 10, 269-298 p.

TUCKERMAN, M. E.; MARTYNA, G. J. **Understanding Modern Molecular Dynamics: Techniques and Applications.** *The Journal of Physical Chemistry B*, [s.l.], v. 104, n° 2, p. 159–178, 2000.

VAN'T HOFF, M. J. H. **Etudes de dynamique chimique.** [s.l.], 1884.

WERNER, H. J.; KNOWLES, P. J. **An efficient internally contracted multiconfiguration-reference configuration interaction method.** *The Journal of Chemical Physics*, [s.l.], v. 89, n° 9, p. 5803–5814, 1988.

WIGNER, E. **On the quantum correction for thermodynamic equilibrium.** *Physical Review*, [s.l.], v. 40, n° 5, p. 749–759, 1932.

WITT, A. et al. **On the applicability of centroid and ring polymer path integral molecular dynamics for vibrational spectroscopy** **On the applicability of centroid and ring polymer path integral molecular dynamics for vibrational spectroscopy.** [s.l.], v. 194510, n° 2009, 2010.

YANG, P. **Car-Parrinello Molecular Dynamics : Final Project.** [s.l.], p. 1–20, 2015.

ZAVITSAS, A. A. **Properties of water solutions of electrolytes and nonelectrolytes.** *Journal of Physical Chemistry B*, [s.l.], v. 105, n° 32, p. 7805–7817, 2001.

ZHAO, B.; GUO, H. **Modulations of transition-state control of state-to-state dynamics in the $F + H_2O \rightarrow HF + OH$ reaction.** *Journal of Physical Chemistry Letters*, [s.l.], v. 6, n° 4, p. 676–680, 2015.