



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

MATHEUS AUGUSTO RAIMUNDO NOGUEIRA DA SILVA

**ESTUDO QUÂNTICO DOS FATORES CINÉTICOS E  
TERMODINÂMICOS NO CONTROLE SELETIVO DA SÍNTESE  
HOMOQUIRAL DA ALANINA**



MATHEUS AUGUSTO RAIMUNDO NOGUEIRA DA SILVA

**ESTUDO QUÂNTICO DOS FATORES CINÉTICOS E  
TERMODINÂMICOS NO CONTROLE SELETIVO DA SÍNTESE  
HOMOQUIRAL DA ALANINA**

Trabalho apresentado ao programa de Pós-Graduação *Scrito Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

**Orientador:** Prof. Dr. Valter Henrique Carvalho Silva

**Coorientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Nayara Dantas Coutinho



## TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

### Dados do autor

Nome Completo: Matheus Augusto Raimundo Nogueira da Silva

E-mail: matheus.augusto@alumni.usp.br

### Dados do trabalho

Título: ESTUDO QUÂNTICO DOS FATORES CINÉTICOS E TERMODINÂMICOS NO  
CONTROLE SELETIVO DA SÍNTESE HOMOQUIRAL DA ALANINA

Data da Defesa 25/08/2021

### Tipo

( ) Tese ( X ) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares

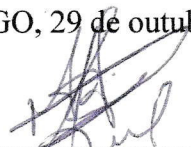
Concorda com a liberação documento

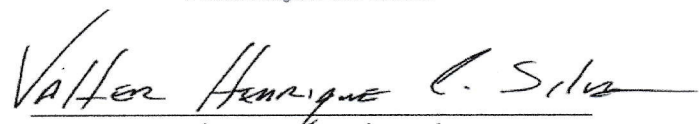
[ x ] SIM

[ ] NÃO **Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

- [ ] Solicitação de registro de patente;
- [ ] Submissão de artigo em revista científica;
- [ ] Publicação como capítulo de livro;
- [ ] Publicação da dissertação/tese em livro.

Anápolis-GO, 29 de outubro de 2021.

  
\_\_\_\_\_  
Assinatura do autor

  
\_\_\_\_\_  
Assinatura do orientador

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

S586e Silva, Matheus Augusto Raimundo Nogueira da  
ESTUDO QUÂNTICO DOS FATORES CINÉTICOS E  
TERMODINÂMICOS NO CONTROLE SELETIVO DA SÍNTESE  
HOMOQUÍRAL DA ALANINA / Matheus Augusto Raimundo  
Nogueira da Silva; orientador Valter Henrique Carvalho  
Silva; co-orientador Nayara Dantas Coutinho. --  
Anápolis, 2021.  
54 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação  
Mestrado Acadêmico em Ciências Moleculares) -- Câmpus  
Central - Sede: Anápolis - CET, Universidade Estadual  
de Goiás, 2021.

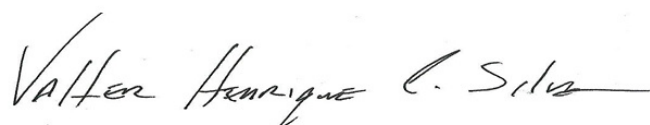
1. Alanina. 2. Aminoácido. 3. Homoquiralidade. 4.  
Isomeria E/Z. 5. Metadinâmica. I. Carvalho Silva,  
Valter Henrique, orient. II. Coutinho, Nayara Dantas,  
co-orient. III. Título.

**ESTUDO QUÂNTICO DOS FATORES CINÉTICOS E TERMODINÂMICOS NO  
CONTROLE SELETIVO DA SÍNTESE HOMOQUIRAL DA ALANINA**

**MATHEUS AUGUSTO RAIMUNDO NOGUEIRA DA SILVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Campus 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 25/08/2021 por:



---

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



---

Profa. Dra. Nayara Dantas Coutinho – (Senai Anápolis)



---

Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG)

ANÁPOLIS – GO

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus pelo amor, pelo cuidado, pelos sonhos, pela força, pela direção e por todas as pessoas que Ele tem colocado no meu caminho.

Agradeço à minha amada esposa Jéssita Andrieli por seu companheirismo, apoio e ânimo, principalmente nos momentos mais difíceis.

Agradeço à minha família por sempre acreditar em mim.

Agradeço ao meu orientador Prof. Valter Carvalho Silva por toda ajuda, compreensão e conhecimentos transmitidos nesses dois anos; por sempre ter uma palavra positiva e de ânimo e sempre enxergar o melhor de todas as situações.

Agradeço à minha co-orientadora Prof.<sup>a</sup> Nayara Coutinho por sua colaboração, paciência e pelos *insghts* providenciais ao longo deste trabalho.

Agradeço a todos os amigos, colegas, professores e corpo administrativo do Laboratório de Modelagem de Transformações Físicas e Químicas, do QTEA e do PPG em Ciências Moleculares por terem estado comigo ao longo dessa caminhada tornando os desafios mais alegres e viabilizando que eu pudesse ter chegado até o fim. Destaco aqui a ajuda do Marcos, que me abriu as portas do mundo da Química Computacional, o companheirismo do João Paulo Martins, pelas preciosas trocas de conhecimentos nas disciplinas, a presteza do Prof. Luciano Ribeiro, sempre encontrando soluções desde o meu ingresso, a dedicação e paciência do Prof. Solemar Oliveira, ao ministrar duas das minhas disciplinas mais importantes, e a eficiência sobre-humana da Ediléia.

Agradeço à minha amiga e psicóloga Roselaine Sônego por todo o suporte emocional e de autoconhecimento que tornaram possível que eu chegasse até o fim dessa empreitada.

“Não a nós, SENHOR, não a nós, mas ao  
Teu nome dá glória, por amor da Tua  
benignidade e da Tua verdade.”

**Salmos 115:1**

## RESUMO

A homoquiralidade biológica desperta interesse desde sua descoberta há mais de um século, seja por sua singularidade no campo teórico ou suas conseqüentes aplicações tecnológicas. Com o objetivo de contribuir para uma compreensão mais profunda da homoquiralidade, este trabalho investigou rotas para uma possível síntese homoquiral da Alanina, o aminoácido quiral mais simples encontrado na natureza, como modelo de estudo teórico-computacional. Duas estruturas reacionais principais foram elegidas com base em achados experimentais e teóricos e estudadas com métodos estacionários e dinâmicos da mecânica quântica. Na primeira estrutura, E-etanimina e Z-etanimina, foram estudadas reagindo com monóxido de carbono e avaliando-se a formação dos estereocentros R e S para intermediários da síntese do aminoácido. Na segunda estrutura reacional, as etaniminas foram postas a reagir com dióxido de carbono, também se analisando a formação dos estereocentros quirais. Cada uma dessas duas estruturas gerou um total de 4 reações, a combinação de duas iminas possíveis com dois estereocentros possíveis. Calculou-se então as estruturas moleculares e as energias dos estados estacionários (reagentes, produtos, complexos de Van der Waals e estados de transição) dessas reações, bem como os parâmetros cinéticos e termodinâmicos. Constatou-se que os parâmetros cinéticos e termodinâmicos evidenciam o favorecimento das reações com o isômero Z das iminas, bem como das reações envolvendo CO. Porém, não houve identificação de canais preferenciais para a formação dos centros quirais R ou S. Foram feitas então simulações de metadinâmica molecular com o objetivo de avaliar o controle enantiomérico. Na etapa estatística do ensaio, em que se realizaram 80 simulações, constatou-se que os intermediários propostos no estudo estacionário têm duração muito curta, convertendo-se em outros intermediários que também são potenciais precursores da alanina, porém aquirais, e que estes após alguns passos de simulação se degradam em substâncias mais simples e em geral pouco reativas, sem que houvesse retenção da configuração do estereocentro em nenhum dos casos. Este estudo, portanto, relata possíveis rotas de síntese de estruturas precursoras da Alanina, porém, não conseguiu levantar evidências do favorecimento da formação de algum dos estereoisômeros do aminoácido.

**Palavras-Chave:** Alanina; Aminoácido; Homoquiralidade; Isomeria E/Z; Metadinâmica.



## ABSTRACT

Biological homochirality arouses interest since its discovery more than a century ago, either for its singularity in theoretical field and for its technological applications. Aiming to contribute to a deeper comprehension of homochirality, this work investigated pathways to a potential homochiral synthesis of Alanine, the simplest chiral amino acid found in nature, as theoretical-computational model of study. Two main reactional structures were selected based in experimental and theoretical findings, and then were studied using stationary and dynamic quantum mechanics methods. In the first reactional structure, E-ethanimine e Z-ethanimine, reacted with carbon monoxide forming R and S stereocenters of an Alanine precursor. In the second one, the ethanimines reacted with carbon dioxide also being analyzed the chiral stereocenters formed. Each one of these structures generated four reactions in total, a combination of two possible imines with two possible stereocenters. Then were proceeded the calculations of molecular structures and energies of the stationary states (reactants, products, Van der Waals complexes and transition states) for all the reactions, as well the kinetic and thermodynamic parameters. The kinetic and thermodynamic parameters pointed that the reactions with Z-ethanimine were favored, as well the reactions involving CO. Although, there were not found any preferential channels for the formation of any of the chiral centers, R or S. Metadynamic simulations were carried out to evaluate the enantiomeric control of the reactions. In the statistical step of the essay, 80 simulations were proceeded, resulting that the proposed intermediates in the stationary study exist just for some steps, being then converted into other intermediates, also potential precursors of alanine, but achiral. After some more steps of simulation, these also degrade to simpler and less reactive substances, without retaining the chiral configuration in any case. Finally, this study describes possible reactional pathways of Alanine precursors synthesis, although could not obtain any evidence of favoring the formation of one of the Alanine stereoisomers.

**Keywords:** Alanine; Amino acid; Homochirality; E/Z Isomerism; Metadynamics.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	9
2.1. Quiralidade e Homoquiralidade Biológica .....	9
2.2. Alanina.....	10
2.3. Estudos Astroquímicos de Moléculas Quirais .....	12
2.4. Teoria do Estado de Transição e Correções.....	13
2.5 Química Computacional e Mecânica Quântica .....	16
2.5.1 Teoria do Funcional da Densidade.....	19
2.5.2 Funções de Base .....	26
2.5.3 Pseudopotencial.....	28
2.5.4 Dinâmica Molecular.....	28
2.5.5 Metadinâmica.....	32
3 METODOLOGIA.....	33
3.1 Desenho Reacional .....	33
3.2 Cálculos de estrutura eletrônica estacionária e da constante cinética.....	34
3.4 Dinâmica Molecular .....	35
3.4.1. Nanorreatores .....	35
3.4.2. Metadinâmicas Ambientadas .....	36
3.4.3. Metadinâmicas Bimoleculares .....	36
3.4.4. Metadinâmicas Bimoleculares em Tripleto .....	38
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Moléculas orgânicas detectadas em ISM e meteoritos .....	12
Figura 2 – Controle Cinético x Controle Termodinâmico na curva de energia potencial de uma reação genérica .....	16
Figura 3 – Canais reativos a partir das moléculas Z/E-etanimina que foram estudados por meio do procedimento computacional descrito. ....	34
Figura 4 – Configuração inicial para a reação Z.Mo.R .....	37
Figura 5 – Configuração inicial para a reação Z.Di.R.....	37
Figura 6 – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação Z.Mo.R.....	38
Figura 7 – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação E.Mo.R.....	38
Figura 8 – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação Z.Di.R .....	39
Figura 9 – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação E.Di.R .....	39
Figura 10 – Gráficos do Perfil Energético das Reações de Estudo .....	41
Figura 11 – Gráfico da evolução da constante de velocidade com a temperatura.....	46
Figura 12 – Resumo da evolução das metadinâmicas das reações Z.Mo.R, Z.Mo.S, E.Mo.R e E.Mo.S .....	47
Figura 13 – Resumo da evolução das metadinâmicas das reações Z.Di.R, Z.Di.S, E.Di.R e E.Di.S.....	48

## 1 INTRODUÇÃO

A quiralidade é um fenômeno químico amplamente estudado e que permeia a área de atuação de várias ciências como química, biologia, bioquímica, astroquímica, farmácia e indústria (AQUILANTI et al., 2008; AQUILANTI; MACIEL, 2006). Suas implicações práticas são de especial importância quando do estudo das realidades biológicas, nas quais as interações com enantiômeros distintos levam a respostas biológicas totalmente distintas; caso, por exemplo, do fármaco talidomida, que na sua forma enantiomérica R é aplicado como medicamento para enjoos em gestantes, mas cuja forma S tem efeitos teratogênicos nos fetos (TOKUNAGA et al., 2018).

Mais peculiar que essas interações biológicas distintas dos isômeros ópticos é o fato de os blocos construtores das macromoléculas biológicas, monossacarídeos, aminoácidos e nucleotídeos, existirem em todos os seres vivos apenas em uma única de suas formas quirais, com raras exceções, fenômeno conhecido como homoquiralidade (GUIJARRO; YUS, 2009; HEIN; BLACKMOND, 2012).

Uma vez que o efeito de diferentes enantiômeros em meio biológico gera respostas tão diferentes e que na natureza se observa essa seletividade quiral nos blocos construtores, a pergunta que surge naturalmente é: por que e por quais mecanismos a homoquiralidade foi estabelecida? Apesar de largamente estudado por pesquisadores das diversas áreas, não há ainda um consenso com relação à resposta a esse questionamento (AQUILANTI; MACIEL, 2006; BONNER, 1991; HEIN; BLACKMOND, 2012).

Para um estudo mais essencial da questão, é interessante olhar para os blocos construtores mais simples presentes na estrutura biológica, para daí poder-se expandir relações de causalidade para estruturas mais complexas. Assim, elegeu-se o aminoácido Alanina, que é o segundo aminoácido mais simples e o mais simples a apresentar quiralidade para empreender esse estudo. Além de poucos átomos em sua estrutura, a Alanina também possui uma rota biológica de síntese bastante simplificada comparada com outros aminoácidos (NELSON; COX; HOSKINS, 2021).

Neste cenário, o presente trabalho pretende contribuir para uma melhor compreensão do fenômeno da homoquiralidade biológica, analisando mecanismos envolvidos na seletividade quiral relacionados a colisões moleculares reativas e não-reativas e ao efeito orientacional na transição entre intermediários imínicos, sistemas planares elementares de interesse astroquímico e bioquímico, e estereocentros quirais de

aminoácidos. Podendo-se, então, inferir a partir dos resultados teóricos canais reativos preferenciais para síntese homoquiral da S-Alanina.

Foram utilizados métodos teóricos para comparar os perfis cinéticos e termodinâmicos, predizendo os canais reativos preferenciais para a formação da S-Alanina. Esse estudo encontra-se centrado em cálculos quânticos de estrutura eletrônica e simulações de dinâmica molecular.

As otimizações das geometrias dos reagentes, estados de transição, complexos de Van der Waals de entrada e saída e produtos foram feitas usando o nível de teoria MP2/aug-cc-pVDZ e *single-point* com CCSD(T)/aug-cc-pVTZ. De posse desses dados, foram propostos canais reativos com base na identificação dos estados estacionários importantes na superfície de energia potencial através de métodos de estrutura eletrônica e no cálculo da constante de velocidade das reações.

Por fim, esboçou-se as trajetórias reativas quânticas dos sistemas gasosos envolvendo Z-etanimina, E-etanimina, CO e CO<sub>2</sub>, por meio de dinâmicas (Car-Parrinello) e metadinâmicas *ab initio*, com e sem efeito de ambientação, partindo de diferentes configurações iniciais.

Nas próximas seções, será feita uma apresentação sobre o que é a quiralidade e a homoquiralidade biológica, um breve descritivo sobre as características, usos e desafios relacionados ao aminoácido alanina, elencadas questões relevantes sobre a presença de moléculas orgânicas no meio interestelar e uma revisão dos principais recursos teóricos usados nos cálculos deste trabalho.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. Quiralidade e Homoquiralidade Biológica**

A quiralidade molecular foi descrita pela primeira vez por Louis Pasteur, no século 19, ao comparar cristais ácido tartárico, entretanto o termo quiralidade só foi introduzido anos mais tarde pelo Lord Kelvin (GAL, 2017). O fenômeno ocorre quando, em uma molécula orgânica existe assimetria, de modo a tornar impossível a sobreposição de sua imagem especular, seja qual for a rotação empregada, o que é mais comumente identificado quando a molécula possui um átomo de carbono com quatro ligantes distintos (CAHN; INGOLD; PRELOG, 1966).

Cientistas de diversas áreas têm se dedicado ao estudo da isomeria óptica, especialmente aqueles que lidam com fenômenos relacionados à esfera biológica. As

biomoléculas fundamentais para a vida existem, com raras exceções, apenas em uma das duas configurações enantioméricas possíveis, ao que se chama homoquiralidade biológica. Aminoácidos, blocos fundamentais das proteínas, existem exclusivamente na forma levógira, já monossacarídeos, açúcares mais simples, e nucleotídeos, unidades formadoras do DNA e RNA, são exclusivamente dextrorrotatórios (GUIJARRO; YUS, 2009; HEIN; BLACKMOND, 2012).

A existência dessa seletividade quiral na natureza permanece inexplicada, apesar de diversos esforços de pesquisa. Várias hipóteses têm sido propostas – dentre elas a degeneração preferencial de um dos isômeros após síntese racêmica, influência de campos externos direcionando a reação, indução da síntese homoquiral pela existência homoquiral de maior ordem –, no entanto, algumas delas são controversas e nenhuma foi suficiente para obter o consenso geral. Isso motiva esse estudo a investigar fatores de ordem cinética ou termodinâmica que poderiam justificar a síntese homoquiral na ausência de influências externas (AQUILANTI; MACIEL, 2006; BONNER, 1991; HEIN; BLACKMOND, 2012; LIU, 2020). Sua elucidação não é exclusivamente de interesse em pesquisa básica, mas também pode possibilitar um desenvolvimento tecnológico, particularmente no setor farmacêutico (reconhecimento quiral, síntese orgânica assimétrica, mecanismo de atividade de drogas), levando a um grande impacto econômico e social do conhecimento sobre a homoquiralidade (BLACKMOND, 2010; BONNER, 1991).

## **2.2. Alanina**

A Alanina é o aminoácido quiral mais simples encontrado na natureza. É constituída por um carbono central, que é o estereocentro quiral, ligado a um grupo amina, um grupo carboxila, um grupo metila e um hidrogênio. É, portanto, um aminoácido de baixo peso molecular, 89u, possuindo apenas 13 átomos. Possui cadeia lateral apolar e ponto isoelétrico 6,01 (NELSON; COX; HOSKINS, 2021).

A Alanina é uma substância muito importante para a vida, ocupa cerca de 7,8% da composição média das proteínas, perdendo apenas para a Leucina (NELSON; COX; HOSKINS, 2021). Ela pode ser facilmente sintetizada em diferentes regiões dos organismos vivos via transaminação de um grupo amina para o ácido pirúvico, o que a torna um aminoácido não-essencial, ou seja, pode ser sintetizado por animais superiores. Também pode ser fonte de grupos amina para formação de outros aminoácidos não-

essenciais, via reações de transaminação. Em mamíferos tem uma função importante na gliconeogênese, ao transportar esqueletos carbônicos dos músculos para o fígado, onde glicose é então sintetizada, tendo assim participação ativa no controle da concentração de glicose no sangue (FELIG, 1973; NELSON; COX; HOSKINS, 2021; SNELL, 1979).

Há vários estudos para a síntese da Alanina a partir de métodos fermentativos ou enzimáticos. Muitos deles nem sequer citam uma aplicação específica que justifique a investigação de síntese (TIAN et al., 2021; WANG et al., 2020), o que mostra uma autoevidente importância do aminoácido.

A Alanina, entretanto, têm vasta importância na indústria alimentícia, como precursora da vitamina B6, um aditivo alimentar, ou como adoçante, devido ao seu sabor adocicado; na medicina como tratamento nutricional pré e pós-operatório em combinação com outros aminoácidos; na indústria farmacêutica, precursora de fármacos como a ofloxacina e o enalapril; além de diversos usos na indústria química, como o ácido metilglicinodiacético (MGDA), um excelente quelante que pode ser usado em produtos de limpeza (CUI et al., 2021; LIU; XU; ZHANG, 2021). Além disso, estudos recentes mostram que a alanina pode ser usada como inibidor de microrganismos resistentes a antibióticos (KUANG et al., 2021).

Para todos esses usos, a especificidade na formação do isômero L é fundamental, o que leva a uma dificuldade de implementação das sínteses orgânicas mais comuns como a de Strecker e de Becherer-Berg, que não são estereoespecíficas (SANDFORD et al., 2020). Contudo, as rotas biológicas em geral possuem problemas quanto à purificação do produto final, sendo a investigação de novos métodos de síntese que aliem tanto a homquiralidade quanto o alto grau de pureza do meio após a reação um campo ainda relevante de estudo (CUI et al., 2021; LIU; XU; ZHANG, 2021).

Embora a L-Alanina seja o isômero mais relevante do ponto de vista biológico, existe uma demanda pequena nos organismos, especialmente na parede celular procariontes pela D-Alanina. Os estudos sobre a relevância biológica da D-Alanina têm se multiplicado nos últimos anos, destacando-se seu papel nos sistemas nervoso e endócrino de animais e a relação com algumas doenças, sendo ainda um campo bastante inexplorado (LEE; QIU; SWEEDLER, 2020).

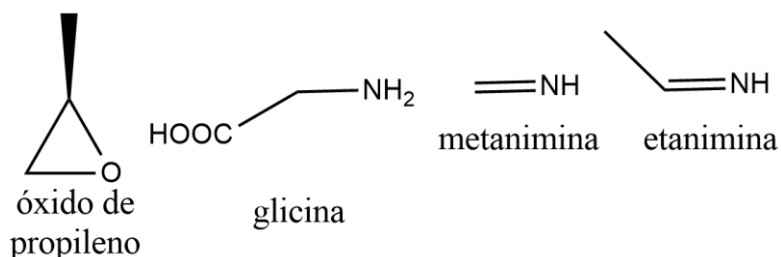
Estudos teóricos com cálculos de diversas propriedades e arranjos conformacionais da alanina (CSÁSZÁR, 1996; RAHMANI; BENMALTI, 2021) bem

como de sua síntese ou de possíveis precursores (SHIVANI et al., 2017; SINGH et al., 2021) tem sido realizados já há algumas décadas e avançam nos anos recentes.

### 2.3. Estudos Astroquímicos de Moléculas Quirais

Moléculas quirais têm sido detectadas em meio interestelar (ISM – do inglês *Interstellar Medium*), meteoritos e grãos de gelo tais como o óxido de propileno e alguns aminoácidos mais simples, especialmente a glicina, além de outras moléculas potenciais precursoras de biomoléculas como a metanimina e a etanimina (ELSILA; GLAVIN; DWORKIN, 2009; IOPPOLO et al., 2021; MARTINEZ et al., 2013; MCGUIRE et al., 2016).

**Figura 1** – Moléculas orgânicas detectadas em ISM e meteoritos



Até o momento, a Alanina não foi encontrada em ISM, sendo identificada em alguns meteoritos junto com outros aminoácido, mas com forte suspeita de contaminação terrestre (BADA et al., 1998; ELSILA et al., 2021; GLAVIN et al., 1999; PIZZARELLO; WANG; CHABAN, 2010). Além disso, o único composto quiral efetivamente detectado no ISM permanece sendo o óxido de propileno (ELLINGER et al., 2020).

Uma série de estudos teóricos e experimentais têm sido feitos para simular a formação dessas moléculas em ISM, seja em fase gasosa, seja em cristais de gelo (NHLABATSI; BHASI; SITHA, 2016; SINGH et al., 2018). Os estudos realizados por NHLABATSI; BHASI; SITHA, 2016 e KRISHNAN; VINCENT; PARANJOTHY, 2017 mostram possíveis rotas reacionais para a formação do aminoácido glicina a partir do bloco elementar metanimina, CO e água. Contudo, o intermediário super-reativo, carbeno, do primeiro estudo e o arranjo concertado trimolecular do segundo estudo levam a barreiras energéticas da ordem de 60 kcal/mol e 30 kcal/mol, respectivamente, muito elevadas mesmo para reações astroquímicas.

Estudos teóricos de degradação da glicina protonada (XAVIER; BAPTISTA;

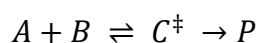


BAUERFELDT, 2019) e da alanina (JOHNS; SEURET, 1972), simulando o ISM, demonstram que os canais reativos de degradação que levam a liberação de CO<sub>2</sub> possuem as menores barreiras energéticas em ambos os casos. Isso sugere que a incorporação de CO<sub>2</sub> a partir de um intermediário imínico seja a rota mais favorável de síntese desses aminoácidos em ISM.

## 2.4. Teoria do Estado de Transição e Correções

A Teoria do Estado de Transição (no inglês, *Transition State Theory* - TST) foi proposta pelo químico Henry Eyring em 1935 (EYRING, 1935). Através da teoria proposta por Eyring, foram desenvolvidas aplicações a fim de calcular a velocidade de reações no estado gasoso e em solução (EVANS; POLANYI, 1935).

A TST considera um estado intermediário ( $C^\ddagger$ ) entre os produtos e os reagentes, chamado de estado de transição (do inglês, *Transition State* - TS). Neste estado intermediário, admite-se a existência de um equilíbrio termodinâmico do estado de transição com os reagentes em que as ligações dos reagentes estão sendo enfraquecidas e interações estão formando novas ligações.



sendo  $A$  e  $B$  os reagentes,  $P$  o produto e  $C^\ddagger$  o estado de transição.

Nesta formulação, a velocidade com que os produtos se formam é diretamente proporcional à concentração do TS, Equação 1.

$$\frac{d[P]}{dt} \propto [C^\ddagger] \quad (1)$$

Assim, determinando a constante de proporcionalidade através do formalismo da mecânica estatística e mecânica quântica, em que se considera a distribuição energética do equilíbrio de Boltzmann, obtêm-se a velocidade de formação dos produtos expressa pela Equação 2.

$$V = \left( \frac{k_B T}{h} \right) k_{eq^\ddagger} [A][B] \quad (2)$$

em que  $k_B$  representada a constante de Boltzmann,  $h$  a constante de Plank e  $k_{eq^\ddagger}$  a constante de equilíbrio de formação do estado de transição.

Assim, enuncia-se a constante cinética  $k$ , Equação 3, como:

$$k = \left(\frac{k_B T}{h}\right) k_{eq^\ddagger} \quad (3)$$

Considerando as condições normais de temperatura e pressão, a constante de equilíbrio pode ser relacionada à variação da energia livre de Gibbs padrão ( $\Delta G^\circ$ ), Equação 4. O parâmetro energético de  $\Delta G$  associa entalpia ( $\Delta H$ ) e entropia ( $\Delta S$ ).

$$k = \left(\frac{k_B T}{h}\right) e^{\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \quad (4)$$

O termo  $\frac{\Delta S^\ddagger}{R}$  da Equação 4, compreendido através da termodinâmica estatística e mecânica quântica, pode ser expresso em termos da probabilidade da reação utilizando as funções de partição do TS e dos reagentes. Assim, a constante cinética  $k$  pode ser descrita como na Equação 5.

$$k = \left(\frac{k_B T}{h}\right) \left(\frac{Q^\ddagger}{Q_1 Q_2}\right) e^{\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} \quad (5)$$

em que  $Q^\ddagger$  é a função de partição do TS,  $Q_1$  e  $Q_2$  as funções de partição representando os reagentes e,  $\Delta H^\ddagger$ , interpreta altura de barreira. A função de partição  $Q^\ddagger$ ,  $Q_1$  e  $Q_2$  para cada entidade molecular (Equação 5), é calculada considerando as contribuições energéticas de uma molécula, como:

$$Q^\ddagger = Q_{trans} Q_{rot} Q_{vib} Q_{elet} \quad (6)$$

em que,  $Q_{trans}$ ,  $Q_{rot}$ ,  $Q_{vib}$  e  $Q_{elet}$ , respectivamente, representam estas contribuições energéticas na forma de: translação, rotação, vibração e eletrônica. Assim, a Equação 4 representa o modelo proposto de Eyring que calcula a constante de velocidade para as reações químicas. Os cálculos podem ser resumidos em encontrar os valores das funções

de partições, Equação 5, que podem ser alcançados através de cálculos de estrutura eletrônica utilizando, por exemplo, o *software* Gaussian 09 (FRISCH et al., 2003).

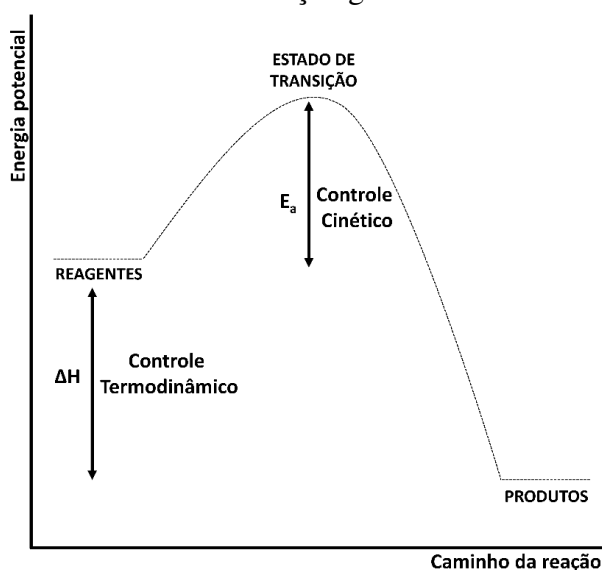
Contudo, o formalismo matemático proposto por Eyring e posteriormente outros colaboradores, apresenta algumas falhas por não considerar a existência do *recrossing* e do efeito de tunelamento.

O efeito de *recrossing* ocorre quando uma reação ultrapassa a barreira de energia potencial e, em seguida, retorna novamente aos reagentes. Porém, o modelo TST de Eyring conceitua que, uma vez vencida a barreira energética do TS, a reação irá se deslocar para os produtos e não retornará aos reagentes. Já o tunelamento é um fenômeno de natureza quântica, em que a barreira energética pode ser transposta sem que haja a formação do estado de transição, devido à deslocalização das partículas-onda (CARVALHO-SILVA et al., 2017).

Assim, devido aos eventos não aplicáveis ao formalismo proposto Eyring, foram propostas correções ao modelo, de modo a que ele se adequasse melhor à realidade experimental. Dentre essas correções, são destacados as de: Eckart (ECKART, 1930), Wigner (WIGNER, 1932), Bel , Trhular (TRUHLAR; HASE; HYNES, 1983) e mais recentemente as de Suleimanov (SULEIMANOV; AOIZ; GUO, 2016) e Carvalho-Silva (CARVALHO-SILVA et al., 2017).

Outro fator importante que existe no estudo de uma reação química, seu tempo de processamento e os produtos efetivamente formados é a concorrência entre fatores cinéticos e termodinâmicos da reação (controle cinético x controle termodinâmico). Por exemplo, a conversão do carbono grafite em diamante é extremamente favorável do ponto de vista termodinâmico (variação de energia da ordem de poucos quilojoules), contudo sua cinética é tão lenta (devido à barreira energética elevada) que ela virtualmente não se processa (XIE; ZHANG; LIU, 2017). Para ilustrar essas forças concorrentes, considerando a Teoria do Estado de Transição, a Figura 2 descreve a curva de energia potencial para uma reação química.

**Figura 2** – Controle Cinético x Controle Termodinâmico na curva de energia potencial de uma reação genérica



Fonte: NETO et al., 2018

Como pode ser visto na Figura 2, uma reação química se processa com origem nos reagentes, passa por uma estrutura de transição com a formação dos produtos. Observa-se também, que uma reação química é governada pelo controle cinético ou pelo controle termodinâmico. O parâmetro mais importante para controle cinético é a altura da barreira que em muitos casos pode ser considerada como a energia de ativação. Em relação ao controle termodinâmico, pode-se destacar as propriedades de estado, como por exemplo a entalpia e a energia livre de Gibbs para os reagentes e produtos (LAIDLER; KING, 1983; ROBERTO-NETO, 1999).

## 2.5 Química Computacional e Mecânica Quântica

A grande maioria das reações, especialmente as orgânicas, envolvem a quebra de uma reação para formação de uma nova. Nisso se pode definir a variação de dois comprimentos de ligação, em função dos quais a energia potencial do sistema molecular varie. Isso define uma superfície de energia potencial (SEP) sobre a qual podem ser avaliados máximos e mínimos locais (LEWARS, 2003).

Os mínimos globais e relativos da SEP definem as estruturas com menor energia para os entes reacionais, denominadas estados estacionários. Como todo mínimo ou máximo em uma curva, a derivada parcial da energia potencial em relação aos comprimentos de ligação nesses pontos é zero (LEWARS, 2003).

O caminho de menor energia na SEP que liga os estados estacionários é chamado de coordenada intrínseca de reação (em inglês, IRC). Ao ligar dois mínimos globais na SEP, representativos de reagentes e produtos (aqui a segunda derivada é positiva, indicativo de uma concavidade para cima), a IRC passa por um mínimo local que, contudo, é um ponto de máximo no caminho da coordenada da reação. Essa dupla topografia é a característica de um ponto de sela, e nesse ponto a segunda derivada terá valor negativo (LEWARS, 2003).

No ponto de sela, define-se o chamado estado de transição ou estrutura de transição. Graficamente na SEP, ele será identificado pela segunda derivada negativa. Termodinamicamente falando é uma estrutura intermediária entre reagentes e produtos, que está em equilíbrio com os reagentes, de acordo com a Teoria do Estado de Transição de Eyring (LEWARS, 2003).

Entretanto, é importante lembrar que os cálculos da superfície de energia potencial, especialmente na IRC, comumente negligenciam a energia vibracional do sistema, devendo ser feita a correção dessa energia, adicionando-se a energia de ponto zero (em inglês, ZPE) (LEWARS, 2003).

Tendo em mente que as características energéticas da reação dependem intrinsecamente do arranjo estrutural dos átomos das moléculas, é necessário investigar modelagens físico-matemáticas que interpretem as forças de interação atômicas e impliquem a formação da estrutura. Essa análise ela pode ser feita de maneira clássica ou quântica, dependendo ou não de dados obtidos experimentalmente (LEWARS, 2003).

Para encontrar os pontos estacionários, que por sua vez constituem pontos de mínimo na SEP, é relevante usar de métodos iterativos de minimização de energia, por meio de alterações sucessivas na estrutura molecular (lembrando que o estado de transição possui um método específico de minimização, por se tratar de um ponto de sela). Os procedimentos de minimização dependem intrinsecamente do formalismo físico usado. Classicamente, por exemplo, pode-se enxergar os núcleos como esferas carregadas, ligadas por molas, o que leva a composição da energia total como a soma das energias do esticamento das ligações, da flexão dos ângulos entre os átomos, da torção dos diedros e da repulsão dos átomos não ligados. Esse procedimento é conhecido como mecânica molecular (LEWARS, 2003).

Por meio da equação proposta Erwin Schrödinger, não relativística e independente do tempo, Equação 8, é possível obter a energia total de um sistema e suas propriedades químicas (LEWARS, 2003).

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\Psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (8)$$

na qual  $\hat{H}$  representa o operador hamiltoniano,  $E$  representa a energia do sistema e,  $\Psi(\vec{r}, \vec{R})$  é a função de onda ou estado quântico que contém toda informação do sistema em estudo, a qual é função das coordenadas eletrônicas  $\vec{r}$  e das coordenadas nucleares  $\vec{R}$ .

O operador hamiltoniano  $\hat{H}$  pode ser reescrito como na Equação 9.

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_{\alpha} \frac{\hbar^2}{2M_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{\alpha} \frac{z_{\alpha}e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} \\ & + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{i < j} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\alpha} \sum_{\beta} \frac{z_{\alpha}z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} \end{aligned} \quad (9)$$

em que os somatórios representam, na sequência, o operador para a energia cinética nuclear, o operador da energia cinética eletrônica, o operador da energia de interação elétron-núcleo, o operador da energia de interação elétron-elétron e o operador da energia de interação núcleo-núcleo.  $\hbar=h/2\pi$ , sendo  $h$  a constante de Planck,  $M_{\alpha}$  é a massa do núcleo e  $m_e$  a massa dos elétrons,  $\nabla^2$  representa o operador Laplaciano, que atua nas coordenadas nucleares e eletrônicas,  $Z$  denota a carga do núcleo,  $e$  é a carga do elétron e  $\epsilon_0$  a permissividade elétrica no vácuo.

Entretanto, o terceiro termo da Equação 9 (interação núcleo/elétron) não permite escrever o hamiltoniano como uma soma de dois operados ( $\hat{H} = \hat{H}_{\text{Núcleo}} + \hat{H}_{\text{Elétrons}}$ ) para sistemas multieletrônicos, de modo a produzir uma separação de variáveis das coordenadas eletrônicas e nucleares. Isso faz com que essa equação só tenha resolução analítica exata para sistemas monoelétrônicos. Desta forma, foram desenvolvidas aproximações da equação de Schrödinger, com objetivo de aplicação em sistemas multieletrônicos.

Uma dessas abordagens é a aproximação de Born-Oppenheimer que considera os núcleos como estacionários (uma vez que são bem mais pesados do que os elétrons), portanto definem a estrutura geométrica da molécula, e dessa forma os elétrons são

localizados a partir das coordenadas nucleares. Essa aproximação considera que os núcleos se movem muito mais lentamente que os elétrons, de modo que a energia cinética nuclear seria desprezível comparada à eletrônica. Além disso, visto que os núcleos oscilam em relação a posições de equilíbrio fixas (como bolas ligadas a molas) pode-se considerar uma posição definida para eles (LEWARS, 2003).

A partir desta aproximação, as energias cinéticas dos núcleos serão nulas e a interação núcleo/núcleo pode ser considerada constante, dessa forma podemos escrever o hamiltoniano como:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{\alpha} \frac{z_{\alpha} e^2}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{r}_i|} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{i < j} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (10)$$

Mesmo com a Aproximação de Born-Oppenheimer, o termo de interação elétron/elétron não pode ser escrito como um somatório de hamiltonianos monoelétrônicos ( $\hat{H}_{el} = \hat{h}_1 + \hat{h}_2 + \hat{h}_3 + \hat{h}_n$ ). Logo, não se pode calcular a função de onda como um produto de funções de ondas monoelétrônicas [ $\Psi = \varphi_1 \vec{r}_1 \cdot \varphi_2 \vec{r}_2 \cdot \dots \cdot \varphi_n \vec{r}_n$ ], e conseqüentemente, não é possível resolver a Equação de Schrödinger independente do tempo analiticamente.

Deste modo, surge a necessidade de métodos aproximativos para cálculos de estrutura eletrônica. Os métodos chamados semiempíricos utilizam-se da aplicação de parâmetros pré-definidos nas equações para se autoajustar com os dados obtidos experimentalmente. Já os métodos *ab initio* buscam resolver a equação, de forma aproximada, tendo destaque os métodos de Hartree-Fock e da Teoria do Funcional da Densidade (SEMINARIO, 1995).

### 2.5.1 Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT) se baseia no fato de que a energia de um sistema e suas propriedades eletrônicas podem ser calculadas por meio da densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$  em vez da função de onda de Schrödinger:

$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 d\vec{r} \quad (11)$$

As primeiras ideias deste método surgiram com THOMAS (1927) e FERMI (1928). Contudo, não se sabia se a densidade eletrônica funcionaria como uma variável fundamental. Apenas em 1964, Hohenberg e Kohn demonstraram que a energia do estado fundamental pode ser determinada através da densidade eletrônica  $E_0 = E_0[\rho(\vec{r})]$  (HOHENBERG; KOHN, 1964). O teorema fundamental de Hohenberg e Kohn afirma que, o potencial externo  $v(\vec{r})$  gerado pelos núcleos e demais campos externos, como o campo elétrico ou o campo magnético, pode ser determinado univocamente pela densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ . Considere dois potenciais externos  $v(\vec{r})$  e  $v'(\vec{r})$  que diferem um do outro apenas por uma constante aditiva, ou seja:

$$v(\vec{r}) \neq v'(\vec{r}) + K, \quad (12)$$

sendo  $K$  uma constante, que pode ser inclusive igual a zero. Como  $v(\vec{r}) \neq v'(\vec{r})$ , então  $\hat{H} \neq \hat{H}'$ , no qual  $\hat{H}$  representa o hamiltoniano obtido a partir do potencial externo  $v(\vec{r})$  e  $\hat{H}'$  o hamiltoniano obtido a partir do potencial  $v'(\vec{r})$ . Agora, considere duas funções de onda  $\Psi_0$  e  $\Psi'_0$  que produzem a mesma densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ , de tal modo que  $\Psi_0$  seja a função de onda do estado fundamental do hamiltoniano  $\hat{H}$ ,  $\Psi'_0$  a função de onda do estado fundamental do hamiltoniano  $\hat{H}'$ .

Utilizando uma prova por suposição por absurdo, de acordo com o teorema variacional e usando a  $\Psi'_0$  como uma função de onda tentativa do hamiltoniano  $\hat{H}$ , temos:

$$E_0 < \langle \Psi'_0 | \hat{H} | \Psi'_0 \rangle = \langle \Psi'_0 | \hat{H} + \hat{H}' - \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle, \quad (13)$$

$$E_0 < \langle \Psi'_0 | \hat{H} | \Psi'_0 \rangle + \langle \Psi'_0 | \hat{H}' - \hat{H}' | \Psi'_0 \rangle, \quad (14)$$

$$E_0 < E'_0 + \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r}. \quad (15)$$

em que  $E_0$  e  $E'_0$  representam as energias para os estados fundamentais dos hamiltonianos  $\hat{H}$  e  $\hat{H}'$ , respectivamente. De forma análoga e usando  $\Psi_0$  como uma função de onda tentativa do hamiltoniano  $\hat{H}'$  temos:

$$E_0 < E'_0 - \int \rho(\vec{r}) [v(\vec{r}) - v'(\vec{r})] d\vec{r}. \quad (16)$$

Somando as Equações 15 e 16, obtemos:

$$E_0 + E_0 < E'_0 + E'_0, \quad (17)$$



assumindo que as funções de onda  $\Psi_0$  e  $\Psi'_0$  não sejam degeneradas, a desigualdade se mantém. Se as funções de ondas forem degeneradas, então não vale a desigualdade, e conseqüentemente, não se pode usar o teorema variacional.

A contradição deste teorema deve-se à suposição de que dois potenciais externos que diferem por apenas uma constante aditiva, podem levar a mesma densidade eletrônica. Sabe-se que cada potencial gera uma densidade distinta e que existe somente um único potencial que gera a densidade eletrônica do estado fundamental. Dessa forma, há uma relação biunívoca entre densidade e potencial externo. Como a densidade determina o número total de elétrons por integração:

$$\int \rho_0(\vec{r}) d\vec{r} = N, \quad (18)$$

para encontrar a densidade eletrônica que leva à energia do estado fundamental, Hohenberg e Kohn postularam o segundo teorema.

O segundo teorema de Hohenberg e Kohn estabelece o princípio variacional para a teoria do funcional da densidade. Este afirma que para qualquer densidade tentativa  $\tilde{\rho}(\vec{r})$ , tal que,  $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$  e  $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$ , temos que:

$$E_0[\rho(\vec{r})] \leq E[\tilde{\rho}(\vec{r})], \quad (19)$$

no qual  $E_0[\rho(\vec{r})]$  é a energia obtida a partir da função de densidade verdadeira do estado fundamental e  $E[\tilde{\rho}(\vec{r})]$  é a energia obtida a partir da densidade tentativa. Portanto, a energia obtida a partir de uma densidade tentativa é sempre maior do que a energia obtida usando a densidade verdadeira. A igualdade acontece apenas quando  $\rho(\vec{r}) = \tilde{\rho}(\vec{r})$ .

Assim, conclui-se ser possível usar a densidade eletrônica como variável fundamental do sistema. Logo, pode-se escrever a energia total do sistema em termos da densidade eletrônica, segundo Hohenberg e Kohn:

$$E_v[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] + V_{ne}[\rho(\vec{r})], \quad (20)$$

em que  $T[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da energia cinética,  $V_{ee}[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da energia de interação elétron-elétron e  $V_{ne}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r}$  é o funcional da energia de interação núcleo-elétron. Definindo o funcional de Hohenberg e Kohn ( $F_{HK}$ ), de forma independente do potencial externo ( $F_{HK} = T[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})]$ ) e reescrevendo a equação da energia total do sistema para Hohenberg e Kohn, tem-se:

$$E_v[\rho(\vec{r})] = F_{HK} + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r}. \quad (21)$$

Contudo, não há total evidência de que a densidade eletrônica, que produz por integração o número total de elétrons, é mantida no estado fundamental durante todo o processo de minimização.

O argumento de Lieb-Levy é que, dentre todas as funções de ondas, aquela que minimiza o funcional de Hohenberg e Kohn, é a verdadeira função de onda do estado fundamental. De acordo com Lieb-Levy, qualquer função densidade que satisfaça as condições de N-representatividade:

$$\text{a) } \rho(\vec{r}) \geq 0, \quad \text{b) } \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N, \quad \text{c) } \int |\nabla \rho(\vec{r})^{\frac{1}{2}}|^2 d\vec{r} < \infty,$$

serve como densidade eletrônica. Utilizando essas condições e aplicando o teorema variacional define-se o potencial químico, que é a variação da energia em função do número de elétrons (densidade):

$$\mu = \frac{\delta E \rho(\vec{r})}{\delta \rho} \quad (22)$$

Aplicando o potencial químico na equação de energia de Hohenberg e Kohn (Equação 20), tem-se,

$$\mu = \frac{\delta T \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v(\vec{r}), \quad (23)$$

definindo o potencial efetivo real  $v_{ef}(\vec{r}) = \frac{\delta V_{ee} \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v(\vec{r})$ , podemos reescrever o potencial químico no formalismo de Hohenberg e Kohn, como:

$$\mu = \frac{\delta T \rho(\vec{r})}{\delta \rho} + v_{ef}(\vec{r}). \quad (24)$$

Apesar dos progressos de Hohenberg e Kohn, sua teoria não mostra como obter a energia do sistema através da densidade eletrônica.

Em 1965, Kohn e Sham utilizam do formalismo de Hohenberg e Kohn para obter um conjunto de equações autoconsistentes por aproximação (KOHN; SHAM, 1965). Kohn e Sham propõem o uso de orbitais moleculares para o cálculo da energia  $E_v[\rho(\vec{r})]$ . Eles consideram um sistema não interagente, ou seja, um sistema em que não existe interação do tipo elétron-elétron. Dessa forma, é possível construir uma função de onda antissimétrica como um determinante de Slater que descreve de modo exato um sistema não interagente. Este mesmo procedimento foi feito no método de Hartree-Fock. A energia cinética para um sistema não interagente ( $T_s[\rho(\vec{r})]$ ) pode ser calculada de modo exato como:

$$T_s[\rho(\vec{r})] = \sum_i \left\langle \chi_i(\chi_i) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| \chi_i(\chi_i) \right\rangle \quad (25)$$

Analogamente ao funcional de Hohenberg e Kohn, Kohn e Sham definiram um hamiltoniano para o sistema não interagente (fictício):

$$\hat{H}_s = \sum_i \left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}) \right], \quad (26)$$

no qual  $v_s(\vec{r})$  representa o potencial fictício.  $v_s(\vec{r})$  é tal que a densidade eletrônica gerada por este potencial fictício é igual à densidade eletrônica do sistema real [ $\rho_s(\vec{r}) = \rho(\vec{r})$ ]. Então é possível relacionar o potencial fictício com o potencial efetivo, pois ambos estão diretamente relacionados com a densidade, e se pode defini-lo como:

$$v_s(\vec{r}) = v_{ef}(\vec{r}) = v(\vec{r}) + \frac{\delta V_{ee}\rho(\vec{r})}{\delta \rho} \quad (27)$$

Kohn e Sham reescreveram o funcional de Hohenberg e Kohn de tal modo a tornar explícito na fórmula a componente da energia cinética para um sistema não interagente

$$T_s[\rho(\vec{r})] \text{ e a interação clássica de Coulomb } J[\rho(\vec{r})] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r} \cdot d\vec{r}'.$$

$$E_{HK} = T_s[\rho(\vec{r})] + (T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})]) + J[\rho(\vec{r})] + (V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})]) \quad (28)$$

em que  $(T[\rho(\vec{r})]-T_s[\rho(\vec{r})])$  é a parte não clássica da energia cinética, chamada de correlação dinâmica,  $E_{ex}[\rho(\vec{r})]$ , e  $(V_{ee}[\rho(\vec{r})] - J[\rho(\vec{r})])$  é a parte não clássica da interação elétron-elétron, chamada de energia de troca,  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ .

Assim a energia do sistema no formalismo de Kohn e Sham pode ser escrita como:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{ex}[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})], \quad (29)$$

em que  $T_s[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia cinética para o sistema não interagente,  $J[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia clássica de Coulomb,  $E_{ex}[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia devido ao potencial externo e  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$  é o funcional da densidade da energia não clássica, ou seja, energia de correlação e troca.

$$E[\rho(\vec{r})] = \sum_i \left\langle X_i(\chi_i) \left| -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| X_i(\chi_i) \right\rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} \cdot d\vec{r}' + \int \rho(\vec{r})v(\vec{r}) d\vec{r} + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (30)$$

Como todos os termos da equação do funcional da energia de Kohn e Sham são funcionais da densidade e a densidade pode ser obtida a partir dos orbitais moleculares  $\rho(\vec{r}) = \int |X_i(\chi_i)|^2 d\vec{r} = \int X_i^* X_i d\vec{r}$ , é possível minimizar o funcional da energia de Kohn e Sham em relação aos orbitais  $\langle X_i(\chi_i) |$ , sujeitos a restrição de ortonormalidade para se obter as equações monoelétrônicas de Kohn e Sham:

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v(\vec{r}) + v_{xc}(\vec{r}) \right] |X_i(\chi_i)\rangle = E_i |X_i(\chi_i)\rangle, \quad (31)$$

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{ef}(\vec{r}) \right] |X_i(\chi_i)\rangle = E_i |X_i(\chi_i)\rangle, \quad (32)$$

Como o  $v_{ef}(\vec{r})$  depende dos orbitais moleculares, as equações monoelétrônicas de Kohn e Sham só podem ser resolvidas iterativamente. Uma vez que a densidade é desconhecida, faz-se uma suposição sobre a densidade eletrônica, a partir da qual se calcula o  $v_{ef}(\vec{r})$  e a equação monoelétrica de Kohn e Sham. Ao se resolver a equação monoelétrica de Kohn e Sham, os orbitais iniciais são determinados e assim a energia total do sistema. Se a energia total não variar mais, o cálculo convergiu, caso contrário,

calcula-se uma nova densidade a partir desses orbitais iniciais e segue-se o processo iterativo.

O último termo da equação da energia de Kohn e Sham,  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ , não é conhecido, nele está contida a parte não clássica da energia cinética (correlação dinâmica) e a parte não clássica da energia de interação elétron/elétron (energia de troca). Por isso, há a necessidade de aproximações por métodos empíricos.

A primeira tentativa de encontrar uma expressão matemática para o termo  $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$  foi proposta por Kohn e Sham, nomeada de Aproximação da Densidade Local (LDA) (KOHN; SHAM, 1965). Nesta aproximação, é considerada uma variação extremamente lenta da densidade em relação à posição:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) E_{xc}^{homo}[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (33)$$

sendo  $E_{xc}^{homo}[\rho(\vec{r})]$  a energia de troca e correlação por um elétron em um gás homogêneo.

Separando  $E_{xc}[\rho(\vec{r})] = E_x[\rho(\vec{r})] + E_c[\rho(\vec{r})]$ , o termo  $E_x[\rho(\vec{r})]$  pode ser obtido a partir da derivada do funcional de energia de troca de Dirac e o termo de correlação  $E_c[\rho(\vec{r})]$ , é mais complicado e foi calculado por VOSKO; WILK; NUSAIR (1980). No entanto, na maioria dos sistemas, a densidade eletrônica não varia tão lentamente quanto proposto na LDA, sendo então desenvolvidos outros métodos aproximativos.

Outra aproximação é a Aproximação de Gradientes Generalizados (GGA), que levam em conta aspectos não locais da densidade eletrônica, ou seja, inclui-se o gradiente da densidade para os elétrons  $\alpha$  e elétrons  $\beta$ .

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha(\vec{r}), \rho^\beta(\vec{r})] = \int f \rho^\alpha(\vec{r}) \rho^\beta(\vec{r}) \nabla \rho^\alpha(\vec{r}) \nabla \rho^\beta(\vec{r}) d\vec{r}, \quad (34)$$

em que  $f$  é uma função da densidade e do gradiente da densidade dos spins  $\alpha$  e  $\beta$ .

Os funcionais de correlação e troca são modelados usando suposições teóricas referentes ao comportamento da densidade, e parâmetros empíricos também podem ser introduzidos. Pode-se citar alguns funcionais com a densidade corrigida pelo gradiente, como o funcional PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996) e o funcional desenvolvido por LEE; YANG; PARR (1988). Há também os funcionais híbridos, que combinam as aproximações GGA para a parte de correlação e Hartree-Fock para o termo de troca, como o B3LYP (BECKE, 1988).

### 2.5.2 Funções de Base

As expansões dos orbitais moleculares de Kohn e Sham são representados como uma combinação linear de funções de base  $X_i = \sum_s^m C_{si} \phi_s$ . As funções de base mais usadas são funções de bases do tipo Slater (STO), Gaussianas (GTO) e ondas planas. As funções de base do tipo STO são inspiradas na solução da Equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio. Essas funções apresentam o aspecto geral (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$\Phi_{lmn}^{STO}(\zeta, x, y, z) = N x^l y^m z^n e^{-\zeta r^2} \quad (35)$$

na qual  $\phi$  representa a função de base;  $N$  a constante de normalização;  $l$ ,  $m$  e  $n$  representam o momento angular;  $\zeta$  (zeta) controla a largura do orbital e  $r$  é a distância do elétron até o núcleo.

Os valores das letras  $l$ ,  $m$  e  $n$  determinam o tipo do orbital. Por exemplo, se  $l = m = n = 0$ , então  $\phi$  representa um orbital do tipo  $s$  e, se  $l = 1$  e  $m = n = 0$ , então  $\phi$  representa um orbital do tipo  $p_x$ . Valores grandes de  $\zeta$  produzem um orbital estreito, já valores pequenos de  $\zeta$  produzem um orbital difuso.

A implementação computacional das integrais que aparecem nos cálculos moleculares utilizando as funções de base de Slater é, contudo, difícil.

Alternativamente, as funções de base do tipo GTO são bem mais simples de serem integradas, porém não são tão eficientes quanto às STO. Para sistemas moleculares, as funções GTO estão centradas em átomos diferentes. Neste caso, as funções GTO, centradas em um átomo A, assumem a seguinte forma (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$\Phi_{lmn}^{GTO}(\alpha, x, y, z) = N(x - x_A)^l (y - y_A)^m (z - z_A)^n e^{-\alpha(r - r_A)^2} \quad (36)$$

aqui, o subscrito A denota a posição do átomo A.

Como as funções de base do tipo GTO são menos eficientes do que as funções do tipo STO, é necessário fazer combinações lineares de GTO para representar uma função do tipo STO. Esse arranjo pode ser representado por (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$STO - nG \quad (37)$$

em que  $n$  é o número de GTO que serão usadas. Por exemplo, se forem usadas 3 GTO, tem-se  $STO-3G$ , se forem usadas 6, tem-se  $STO-6G$ . Essa combinação linear é chamada de gaussianas contraídas (CGTO).

Há inúmeros tipos de funções de bases. Há as que utilizam apenas uma função de base (STO, GTO, CGTO) para representar um orbital atômico (conjunto mínimo de funções de base), as que utilizam duas funções de base para representar um orbital atômico (Double-Zeta) e as que utilizam três funções de base para representar um orbital atômico (Triple-Zeta). Há ainda as funções Split-Valence que utilizam apenas uma função de base para representar os elétrons do core (mais interno) e um conjunto de base maiores para representar os elétrons de valência.

A nomenclatura adotada por John Pople para denotar o conjunto de funções de base double-zeta do tipo split-valence segue o padrão dado pela fórmula (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$N - n_1 n_2 G \quad (38)$$

na qual  $N$  denota o número de CGTO usadas para representar cada função de base dos orbitais atômicos do core eletrônico,  $n_1$  representa o número de CGTO para a primeira zeta, e  $n_2$  o número de CGTO para a segunda zeta, por exemplo, 6-31G. É possível, ainda, adicionar a estes conjuntos de bases, funções polarizadas (\*) para melhor descrever o direcionamento e o fluxo eletrônico nas ligações entre átomos com diferentes eletronegatividades, e funções difusas (+), que permitem a descrição de elétrons que estejam distantes dos núcleos. Usar apenas um sinal de (+) significa adicionar funções difusas somente nos átomos pesados, já usar (++) significa que adicionar funções difusas também nos hidrogênios. O mesmo se aplica para as funções polarizadas (\*) (SZABO; OSTLUND, 1996).

Outro tipo de funções de base são as ondas planas. Essas funções de base são eficientes nos cálculos que envolvem um grande número de átomos, ou seja, reproduzem com sucesso estruturas de sistemas periódicos. As ondas planas são definidas como (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$\phi(\vec{r}) = N e^{iGr} \quad (39)$$

em que  $N$  representa a constante de normalização, dada por  $N=1/\Omega$ , sendo  $\Omega$  o volume da célula periódica, e  $G$  é um vetor da rede recíproca.

A vantagem de se usar este tipo de função de base é que a formulação matemática é bastante simples e as ondas planas são ortonormais. A desvantagem é que é necessário

truncar o conjunto de bases para incluir somente ondas planas com baixa energia cinética, produzindo um conjunto de base finito. O número de ondas planas que serão utilizadas determina o custo computacional. Um grande número de ondas planas demanda uma maior energia de corte e conseqüentemente um maior custo computacional. Dessa forma, o uso de pseudopotenciais com intuito de diminuir a quantidade de ondas planas deve ser empregado (SZABO; OSTLUND, 1996).

### 2.5.3 Pseudopotencial

Os pseudopotenciais são utilizados com intuito de diminuir a quantidade de ondas planas e assim o custo computacional. Esses pseudopotenciais descrevem com sucesso a interação do núcleo com os elétrons da camada mais interna (caroço dos átomos) e transformam as funções de ondas geradas por pseudofunções.

Existem dois tipos de pseudopotenciais: os de norma não conservada, nos quais a função de onda varia suavemente (energia de corte menor) e os de norma conservada, nos quais a variação da função de onda é maior (energia de corte maior). Entre os pseudopotenciais podemos citar o de VANDERBILT (1990), de norma não conservada, o pseudopotencial de GOEDECKER; TETER; HUTTER (1996) e o de TROULLIER; MARTINS (1991) de norma conservada.

### 2.5.4 Dinâmica Molecular

A Dinâmica Molecular é a ciência que estuda a evolução temporal de sistemas atômicos e moleculares, podendo fornecer informações detalhadas sobre o comportamento dinâmico microscópico do sistema em função do tempo, a partir das leis que regem a mecânica clássica (RAPAPORT, 2004). As primeiras simulações de Dinâmica Molecular foram realizadas por ALDER; WAINWRIGHT (1957), com o intuito de resolver equações clássicas de movimento para várias partículas. Contudo, este método não é capaz de descrever o comportamento eletrônico do sistema.

As equações clássicas de movimento de Hamilton levam às equações de movimento que regem a dinâmica das partículas. As equações clássicas de movimento de Hamilton são dadas por:

$$\dot{p} = -\frac{\partial H}{\partial \vec{R}} \quad e \quad \dot{R} = -\frac{\partial H}{\partial \vec{p}} \quad (40)$$



em que  $\vec{p}$  representa a coordenada generalizada do momento e  $\vec{R}$  representa a coordenada generalizada da velocidade.

Seguindo as formulações da mecânica clássica, o hamiltoniano é a soma da energia cinética e da energia potencial, como mostra a equação a seguir:

$$H_k(\vec{R}, \vec{p}) = \sum_i \frac{p_i^2}{2M_i} + V_k(\vec{R}) \quad (41)$$

Utilizando a segunda lei de Newton, pode-se obter a força sobre o núcleo de um átomo como a derivada do hamiltoniano em relação à posição:

$$\vec{F}_\alpha = \vec{p} = -\frac{\partial H}{\partial \vec{R}} = -\vec{\nabla} V_k(\vec{R}). \quad (42)$$

Os movimentos nucleares de um átomo também podem ser obtidos pela mecânica de Lagrange. A lagrangiana é definida como a diferença entre energia cinética e a potencial e também leva as equações de movimento de Newton.

O comportamento de partículas como os elétrons, não podem ser descritos através desta metodologia clássica, daí surge um novo método de Dinâmica Molecular com o objetivo de obter informações mais precisas sobre a estrutura eletrônica e propriedades físicas do sistema. A combinação da Dinâmica Molecular clássica com métodos de mecânica quântica resulta em um novo método conhecido como Dinâmica Molecular *ab initio* (DMAI) (TUCKERMAN et al., 1995). Nesta dinâmica, os elétrons são tratados como partículas quânticas e os núcleos como partículas clássicas. Os métodos de DMAI mais conhecidos são a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO), Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

A DMBO separa os movimentos nucleares (dependente do tempo) dos movimentos eletrônicos (independente do tempo) resolvendo a Equação de Schrödinger eletrônica estacionária. Daí os elétrons seguem o núcleo sem mudar o estado quântico. Uma desvantagem desta dinâmica é que a função de onda eletrônica deve ser minimizada a cada novo passo, ocasionando um alto custo computacional.

A DME utiliza-se de uma função de onda nuclear da Dinâmica Molecular da Teoria do Campo Autoconsistente Dependente do Tempo (DMTDSCF) para obter o

limite clássico. A vantagem deste método é que a função de onda é minimizada uma única vez sem perturbação externa, e propagada mantendo-se no estado fundamental. Entretanto, o passo da dinâmica é bastante pequeno, pois os elétrons se movimentam rapidamente.

A DMCP foi proposta por Roberto Car e Michele Parrinello (CAR; PARRINELLO, 1985). Ela permite que o passo de integração das equações de movimento seja relativamente grande e a função de onda minimizada uma única vez, por meio da formulação de uma lagrangiana estendida, com intuito de reduzir os custos computacionais.

$$\mathcal{L} = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} M_{\alpha} \dot{R}_{\alpha}^2 + \mu \langle \dot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) | \dot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) \rangle - \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_{i,j} \Lambda_{i,j} [\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle - \delta_{i,j}]. \quad (43)$$

O primeiro termo representa a energia cinética dos núcleos; o segundo representa a energia eletrônica fictícia;  $\mu$  é a massa fictícia ou parâmetro de adiabaticidade ou parâmetro de inércia, cuja função é manter a função de onda eletrônica otimizada na superfície de Born-Oppenheimer durante sua propagação temporal, ou seja, impedir a troca de energia entre os subsistemas iônico e eletrônico. O terceiro termo é a energia potencial do sistema, o quarto e último termo, representa a restrição de ortonormalidade para as funções de onda eletrônicas  $\langle \varphi_i(\vec{r}) | \varphi_j(\vec{r}) \rangle = \delta_{i,j}$ , impostas pelos multiplicadores de Lagrange,  $\Lambda_{i,j}$ .

Esta lagrangiana é assim definida para que possa recuperar a equação de movimento de Newton pela minimização do funcional de ação.

$$S = \int \mathcal{L}[\varphi(t), \varphi(t), R(t), \dot{R}(t), t] dt \quad (44)$$

A minimização do funcional da ação é obtida através das equações de Euler-Lagrange:

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial R_\alpha} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial t} \left( \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_\alpha} \right) \text{ e } \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \varphi^*} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial t} \left( \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\varphi}} \right). \quad (45)$$

Aplicando as equações de Euler-Lagrange na lagrangiana de Car-Parrinello, obtém-se as equações de movimentos de Car-Parrinello para o núcleo e para os elétrons, respectivamente:

$$M\ddot{R}_\alpha = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle \quad (46)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -\frac{\delta}{\delta \varphi_i^*} \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle + \sum_j \bigwedge_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}) \quad (47)$$

Para tratar a equação de movimento dos elétrons é necessário utilizar o formalismo da funcional energia de Kohn e Sham usando a Teoria do Funcional de Densidade:

$$M\ddot{R}_\alpha = -\nabla_\alpha \langle \varphi(\vec{r}, \vec{R}) | H_{el} | \varphi(\vec{r}, \vec{R}) \rangle, \quad (48)$$

$$\mu \ddot{\varphi}(\vec{r}, \vec{R}) = -H_{el}^{KS}(\vec{r}, \vec{R}) | \varphi_i \rangle + \sum_j \bigwedge_{i,j} \varphi_j(\vec{r}, \vec{R}). \quad (49)$$

A integração das equações de movimento, a fim de obter a trajetória do sistema, é realizada através de algoritmos baseados nos métodos das diferenças finitas. Uma trajetória é um conjunto de pontos do espaço de fase, cada ponto do espaço de fase é um estado e cada estado é um conjunto de posições e velocidades.

Os algoritmos mais utilizados são os de VERLET (1967), Velocity-Verlet (SWOPE et al., 1982), Leap-Frog (HOCKNEY, 1970) e BEEMAN (1976). O algoritmo de Verlet determina a posição e a velocidade da partícula em um determinado intervalo de tempo ( $t + \delta t$ ), é derivado usando a expansão de Taylor:

$$\vec{r}(t + \delta t) = \vec{r}(t) + \vec{r}'(t)\delta t + \frac{\vec{r}''(t)}{2!}(\delta t)^2 + \theta(\delta t)^3 \quad (50)$$

$$\vec{r}(t - \delta t) = \vec{r}(t) - \vec{r}'(t)\delta t + \frac{\vec{r}''(t)}{2!}(\delta t)^2 - \theta(\delta t)^3 \quad (51)$$

Para encontrar a nova posição, soma-se a posição do tempo anterior ( $t - \delta t$ ) com a posição do tempo seguinte ( $t + \delta t$ ):

$$\vec{r}(t + \delta t) = 2\vec{r}(t) - \vec{r}(t - \delta t) + \frac{\vec{F}}{m}(\delta t)^2 \quad (52)$$

Determinada a posição, pode-se determinar a velocidade subtraindo a equação ( $t + \delta t$ ) com a equação ( $t - \delta t$ ):

$$\vec{v}(t) = \frac{\vec{r}(t + \delta t) - \vec{r}(t - \delta t)}{2\delta t}. \quad (53)$$

### 2.5.5 Metadinâmica

A metadinâmica é um ferramental especialmente importante para a investigação de reações químicas, uma vez que fornece uma eficiente técnica para a amostragem de espaços configuracionais. Essa característica acelera a formação de configurações atômicas ou moleculares que em métodos 31 convencionais de dinâmica levariam longo tempo de simulação (JUNG-GOO LEE et al., 2006).

As chamadas variáveis coletivas são essenciais para o desenvolvimento da metadinâmica. Variáveis coletivas são parâmetros estabelecidos para diferenciar produtos de reagentes. A escolha das variáveis coletivas adequadas é decisiva para o êxito da investigação. Parâmetros como distâncias de ligação, ângulos de torção e números de coordenação, ou mesmo mais de um, podem ser arbitrados como variáveis coletivas de acordo com o processo em estudo (BARDUCCI; BONOMI; PARRINELLO, 2011).

A evolução do sistema é descrita pela metadinâmica utilizando a lagrangeana de Car-Parrinello com alguns termos adicionais:

$$L = L_{CP} + \frac{\mu}{2} \sum_{\alpha} \dot{S}_{\alpha}^2 - \frac{k}{2} \sum_{\alpha} [S_{\alpha}(r) - s_{\alpha}]^2 - V(S, t) \quad (54)$$

Na equação  $L_{CP}$  representa a lagrangeana de Car-Parrinello que possui exatamente a mesma forma da utilizada no método DMCP e  $\mu$  representa a massa fictícia eletrônica. Há 3 variáveis a mais nesta equação em relação à formulação da DMCP, uma variável auxiliar  $s_{\alpha}$ , um potencial harmônico representado por  $k$  e o termo  $S_{\alpha}(r)$  que representa a

variável coletiva. O último termo da equação é o potencial dependente da história do sistema, isto é, um potencial que pode ser descrito como uma somatória de gaussianas dispostas ao longo da trajetória do sistema. Ele tem a função de induzir a ocupação de configurações que o sistema está inclinado a ocupar, contudo para tanto precisa transpor altas barreiras energéticas (FLEMING; TIWARY; PFAENDTNER, 2016). Este potencial pode ser descrito como:

$$V(S, t) = \int_0^t \omega \exp\left(-\sum_{i=1}^d \frac{\{S_i(r) - s_i[R(t')]\}^2}{2\delta_i^2}\right) dt' \quad (55)$$

em que  $\omega$  é a taxa de energia e  $\delta_i$  é a largura da gaussiana para as variáveis coletivas.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Desenho Reacional

A partir das estruturas elementares encontradas na literatura, foram desenhadas 8 reações que formam intermediários da síntese da Alanina, justamente na possível etapa chave para a formação do estereocentro do aminoácido. As reações foram nomeadas com trincas, obedecendo o seguinte critério: (composto de partida - reagente chave - estereocentro formado). Os compostos de partida são a etanimina nas formas Z e E, compostos já identificados em ISM (MARTINEZ et al., 2013).

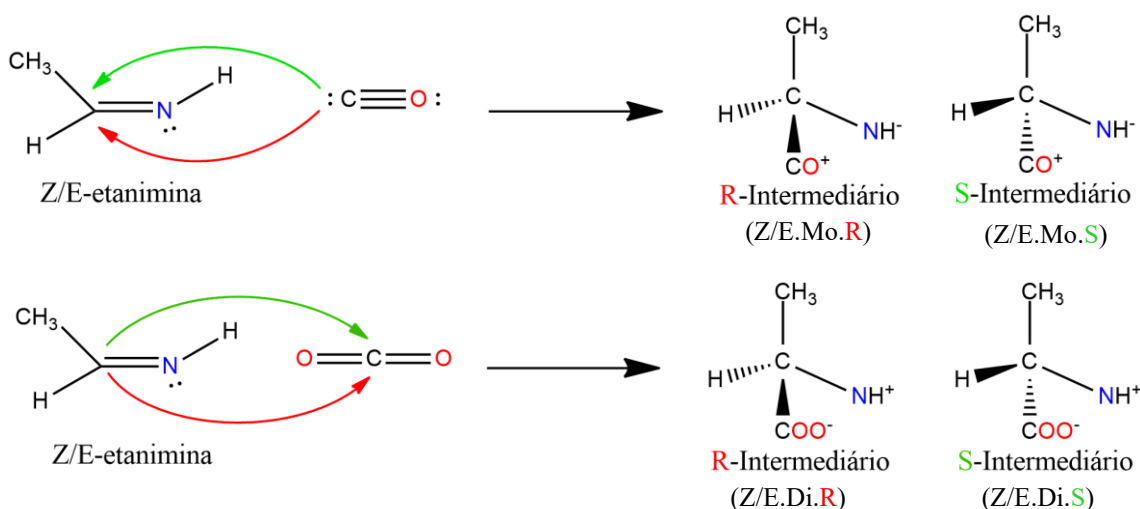
O reagente chave CO, na trinca Mo (de monóxido de carbono), produz um mecanismo adaptado dos estudos de NHLABATSI; BHASI; SITHA, 2016 e KRISHNAN; VINCENT; PARANJOTHY, 2017 para a formação da glicina. Une-se aqui a ideia da reação em duas etapas de Nhlabatsi e colaboradores com a inserção direta de CO e água de Krishnan e colaboradores, propondo-se um mecanismo em que a imina é numa primeira etapa atacada pelo CO, formando um intermediário que é posteriormente atacado pela água, o que se supôs ser suficiente para abaixar as barreiras energéticas para níveis plausíveis.

O reagente CO<sub>2</sub>, na trinca Di (de dióxido de carbono), foi idealizado a partir dos estudos de fotodegradação da alanina (JOHNS; SEURET, 1972) e degradação da glicina protonada (XAVIER; BAPTISTA; BAUERFELDT, 2019). Uma vez que os canais

reativos de degradação que levam a liberação de CO<sub>2</sub> possuem as menores barreiras energéticas em ambos os casos, propõe-se que a incorporação de CO<sub>2</sub> na etanimina seja a rota mais favorável de síntese desses aminoácidos em ISM.

O intermediário com estereocentro R, dará origem a R-Alanina, e o intermediário com estereocentro S, que dará origem a S-Alanina.

**Figura 3** – Canais reativos a partir das moléculas Z/E-etanimina que foram estudados por meio do procedimento computacional descrito.



### 3.2 Cálculos de estrutura eletrônica estacionária e da constante cinética

As otimizações das geometrias e energias de reagentes, produtos, complexos de Van de Waals e estados de transição das reações descritas no item 3.1 foram calculados com o nível de teoria MP2/aug-cc-pVDZ. A teoria do *Coupled-Cluster* com excitações triplas tratadas de forma perturbativa, CCSD(T)/aug-cc-pVTZ, também foi utilizada para refinar os valores das energias.

Os pontos estacionários foram caracterizados por cálculos analíticos de frequência harmônica: a ausência ou existência de uma frequência imaginária indica que as estruturas otimizadas são mínimas locais ou estados de transição, respectivamente. As contribuições da ZPE (*zero point energy*) foram consideradas no cálculo das barreiras de energia. Os parâmetros de energia termodinâmica e cinética foram calculados como a diferença entre a energia dos produtos e reagentes e a diferença entre a energia do estado de transição e

a das estruturas reagentes, respectivamente. Todos os cálculos foram realizados usando o pacote Gaussian09 (FRISCH et al., 2003).

As constantes cinéticas das reações,  $k(T)$ , foram calculadas pela formulação de Eyring a partir da Equação 4 descrita na seção 2.4, devido a ter-se notado que as reações seguem um comportamento cinético de Arrhenius.

### 3.4 Dinâmica Molecular

Uma série de simulações de dinâmica molecular *ab initio* foram realizadas usando o pacote CPMD 4.1 (CPMDVERSION 4.1, 2012). A estrutura eletrônica foi tratada dentro da aproximação de gradiente generalizado para a DFT, usando o funcional de troca-correlação de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). Foram empregados pseudopotenciais *ultrasoft* de Vanderbilt para representar as interações eletrônicas dos elétrons de valência central (VANDERBILT, 1990). Um conjunto de bases de ondas planas foi utilizado para expandir as funções de onda eletrônicas de valência com um corte de energia de 25 Ry. As equações de movimento foram integradas usando um intervalo de tempo de 5 u.a (0,121 fs) por um número de passos ajustado a cada experimento. As simulações foram realizadas em um conjunto NVT a temperatura de 300 K controlada utilizando um termostato de Nosé-Hoover (MARTYNA; KLEIN; TUCKERMAN, 1992). Os inputs das dinâmicas foram montados usando-se o código *Transitivity* (MACHADO et al., 2019) e ajustados quando necessário.

#### 3.4.1. Nanorreatores

Dois nanorreatores foram simulados utilizando-se uma caixa cúbica repetida periodicamente de 20 Å de comprimento. O arranjo inicial foi construído utilizando-se o pacote Packmol (MARTÍNEZ et al., 2009). O Nanorreator1 foi composto por 5 moléculas de Z-etanimina, 5 moléculas de E-etanimina, 10 moléculas de CO e 10 moléculas de H<sub>2</sub>O. Já o Nanorreator2 foi composto por 5 moléculas de Z-etanimina, 5 moléculas de E-etanimina, 10 moléculas de CO<sub>2</sub> e 10 moléculas de H<sub>2</sub>. Esses nanorreatores foram submetidos a dinâmicas de Car-Parrinello (CPMD) por um total de 100.000 passos. Esses nanorreatores foram utilizados para estudar o comportamento das reações Z.Mo.R, Z.Mo.S, E.Mo.R, E.Mo.S, Z.Di.R, Z.Di.S, E.Di.R e E.Di.S.

### 3.4.2. *Metadinâmicas Ambientadas*

Foram realizadas 16 metadinâmicas (MTD), 2 para cada reação estudada nos nanorreatores. Para isso, investigou-se os quadros resultantes das dinâmicas dos nanorreatores para identificar pontos em que as reações estudadas estariam mais propícias a acontecer (menos de 4,0 Å de distância entre os reagentes no ponto em que ocorreria a adição). Então definiu-se para cada metadinâmica um único comprimento de ligação a ser estudado por dinâmica e simulou-se por 20.000 passos, com o mesmo tamanho de célula dos nanorreatores.

Alguns testes foram realizados nessas mesmas condições, mas para o mecanismo concertado (adição simultânea de CO+H<sub>2</sub>O ou CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub> às etaniminas, com aproximação simultânea de três comprimentos de ligação).

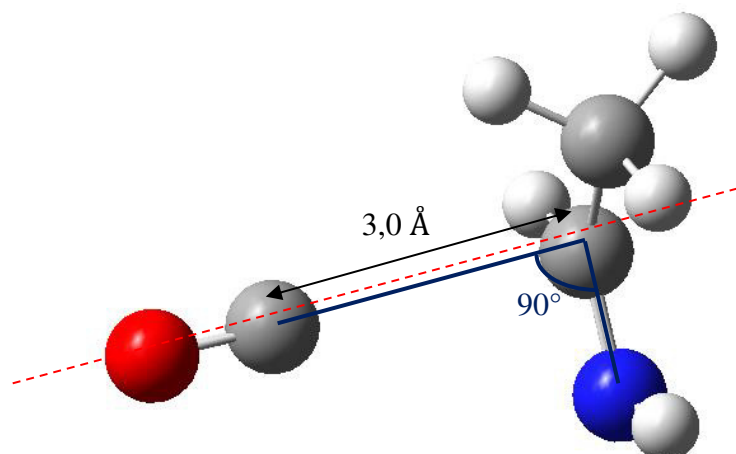
### 3.4.3. *Metadinâmicas Bimoleculares*

Foram realizadas metadinâmicas bimoleculares, com apenas uma molécula de cada reagente das reações estudadas para o CO e CO<sub>2</sub>, com o objetivo de poupar custos computacionais. Um total de 80 dinâmicas foram simuladas, 10 para cada reação de estudo, para dar um tratamento estatístico aos eventos observados. Além disso, 5 diferentes angulações de entrada foram desenhadas para avaliar um possível efeito estereo da adição dos reagentes. As dinâmicas foram simuladas por 50.000 passos, utilizando-se uma célula cúbica repetida periodicamente de 7 Å de comprimento.

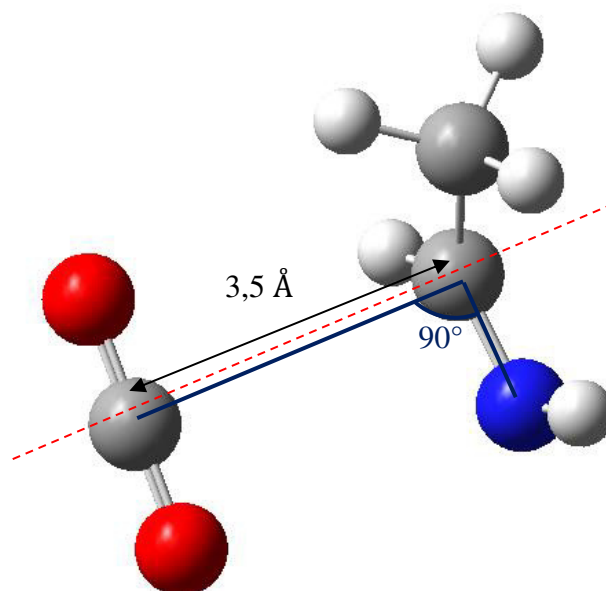
Para as reações envolvendo CO, foi primeiramente montada uma configuração inicial (Figura 4) em que a molécula de CO é ortogonal ao plano da dupla ligação da etanimina no ponto do carbono e o carbono do CO está distante 3,0 Å do carbono da dupla da etanimina. A partir dessa configuração inicial o ângulo formado entre nitrogênio, carbono da dupla da etanimina e carbono do CO foi alterado, rotacionando-se apenas a molécula de CO, nas angulações 18°, 54°, 90°, 126° e 162°. Foram então simuladas 2 metadinâmicas para cada uma dessas configurações iniciais.



**Figura 4** – Configuração inicial para a reação Z.Mo.R



**Figura 5** – Configuração inicial para a reação Z.Di.R



Para as reações envolvendo  $\text{CO}_2$ , foi primeiramente montada uma configuração inicial (Figura 5) em que a molécula de  $\text{CO}_2$  é paralela ao plano da dupla ligação da etanimina e o carbono do  $\text{CO}_2$  está distante  $3,5 \text{ \AA}$  do carbono da dupla da etanimina, sendo ortogonal ao plano nesse ponto. A partir dessa configuração inicial o ângulo formado entre nitrogênio, carbono da dupla da etanimina e carbono do  $\text{CO}_2$  foi alterado, rotacionando-se apenas a molécula de  $\text{CO}_2$ , nas angulações  $18^\circ$ ,  $54^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $126^\circ$  e  $162^\circ$ . Foram então simuladas 2 metadinâmicas para cada uma dessas configurações iniciais.

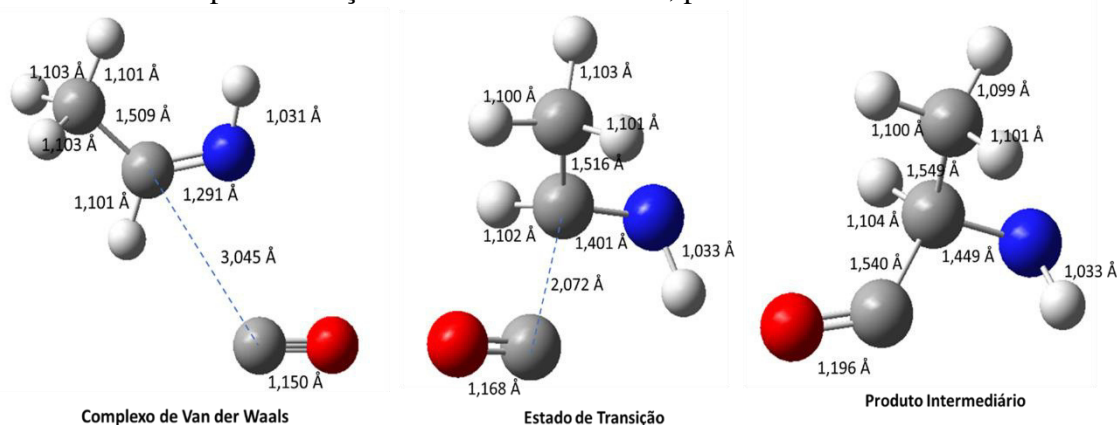
### 3.4.4. Metadinâmicas Bimoleculares em Tripleto

Uma vez que as estruturas dos intermediários chave para as reações com CO e CO<sub>2</sub> somente conseguiram ser otimizadas em tripleto, foi realizada uma metadinâmica em tripleto para cada uma das 8 reações, para se analisar se havia algum efeito da multiplicidade no sistema. As metadinâmicas seguiram o mesmo desenho das da seção 3.4.3, utilizando apenas a angulação de 90° para cada uma das reações. Aplicou-se então a multiplicidade 3, adicionando-se a opção LSD no código *Transitivity* (MACHADO et al., 2019) e substituindo-se o NEWCODE por OLDCODE.

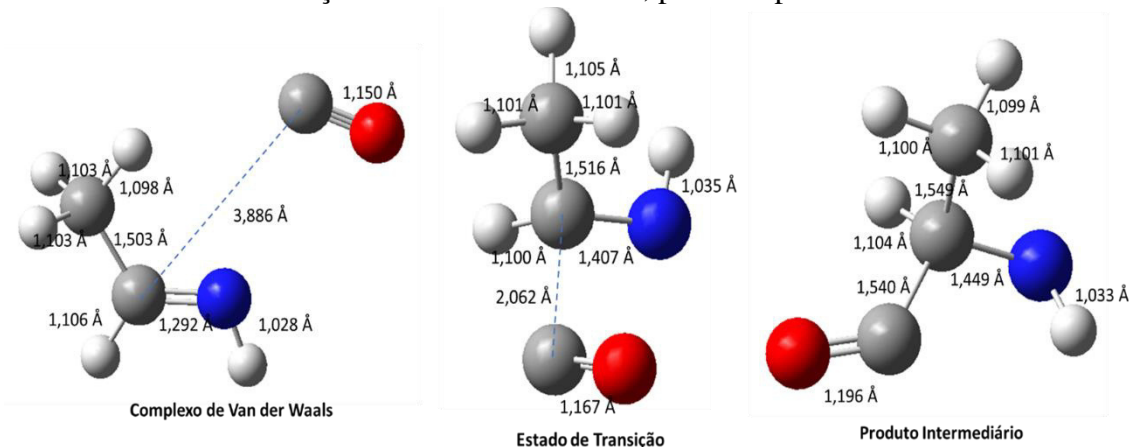
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estruturas dos complexos de Van der Waals, estado de transição e produto intermediário para as reações Z.Mo.R/Z.Mo.S, E.Mo.R/E.Mo.S, Z.Di.R/Z.Di.S e E.Di.R/E.Di.S estão representadas nas figuras 6 a 9.

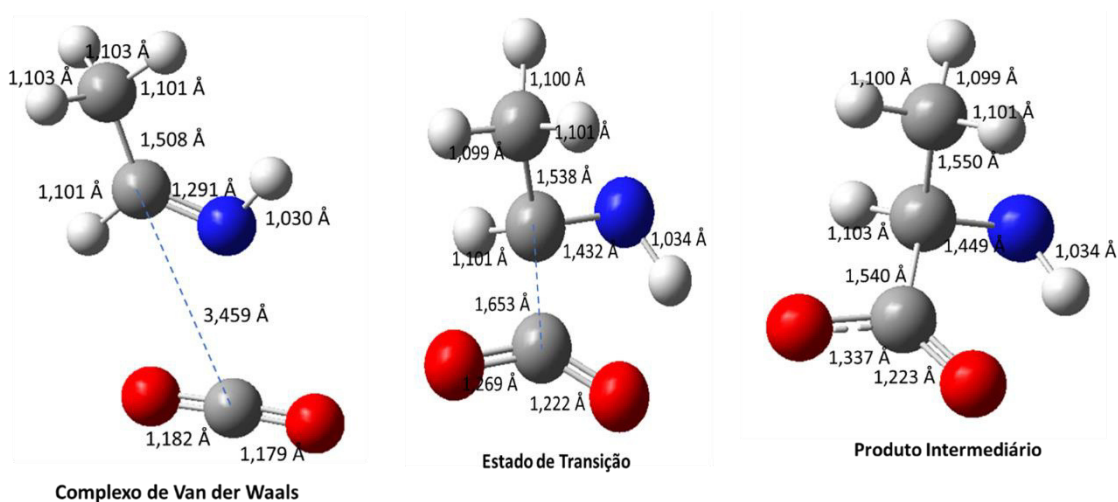
**Figura 6** – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação Z.Mo.R. As estruturas para a Reação Z.Mo.S são idênticas, porém espelhadas.



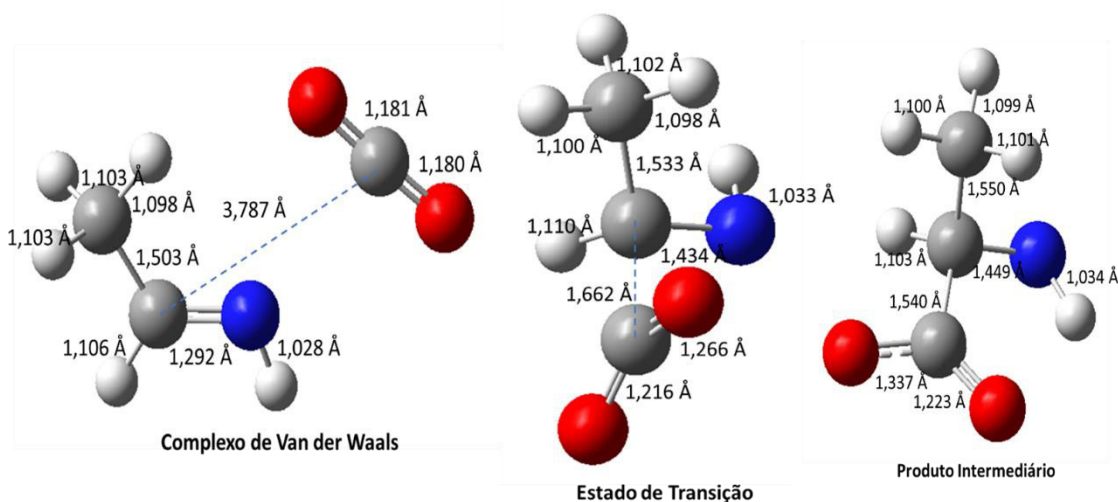
**Figura 7** – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação E.Mo.R. Estruturas para a Reação E.Mo.S são idênticas, porém espelhadas.



**Figura 8** – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação Z.Di.R. Estruturas para a Reação Z.Di.S são idênticas, porém espelhadas.



**Figura 9** – Estruturas dos Estados Estacionários para a Reação E.Di.R. Estruturas para a Reação E.Di.S são idênticas, porém espelhadas.



Primeiramente, é importante notar que os complexos de Van der Waals para todas as oito reações são estruturas planares. A dupla da imina e a moléculas de CO ou CO<sub>2</sub>, se encontram sempre no mesmo plano, o que não dá nenhuma vantagem para o ataque da reação seja no sentido da formação do estereocentro R ou do S.

Para todas as oito reações a estrutura do estado de transição é muito similar a do produto intermediário formado, o que fica bastante evidente também nos cálculos de energia. Contudo, pode-se notar que o isômero Z é uma estrutura mais próxima do intermediário que o isômero E.

A partir dos resultados para estrutura e energia em MP2/aug-cc-pVDZ e *single-point* em CCSD(T)/aug-cc-pVTZ foram calculadas as alturas de barreira e variação reacional da energia interna, entalpia e energia livre de Gibbs. Esses dados, bem como ilustrações das etapas dos processos, estão expressos nos gráficos da Figura 10 para cada uma das reações Z.Mo.R, Z.Mo.S, E.Mo.R, E.Mo.S, Z.Di.R, Z.Di.S, E.Di.R e E.Di.S.

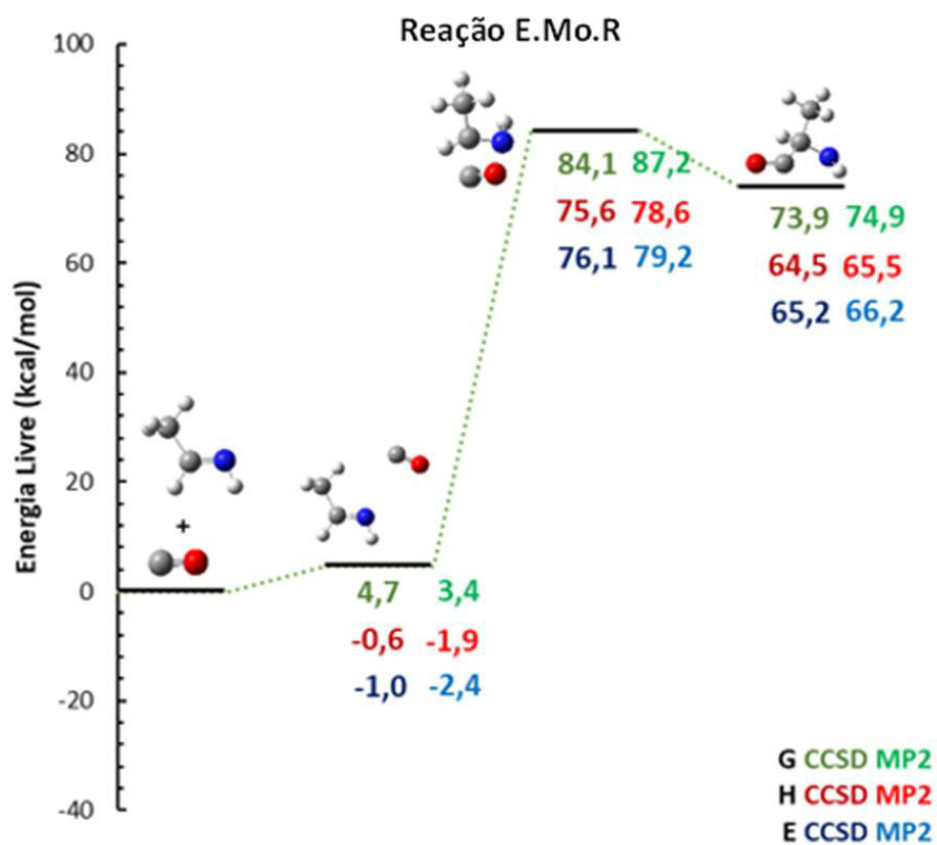
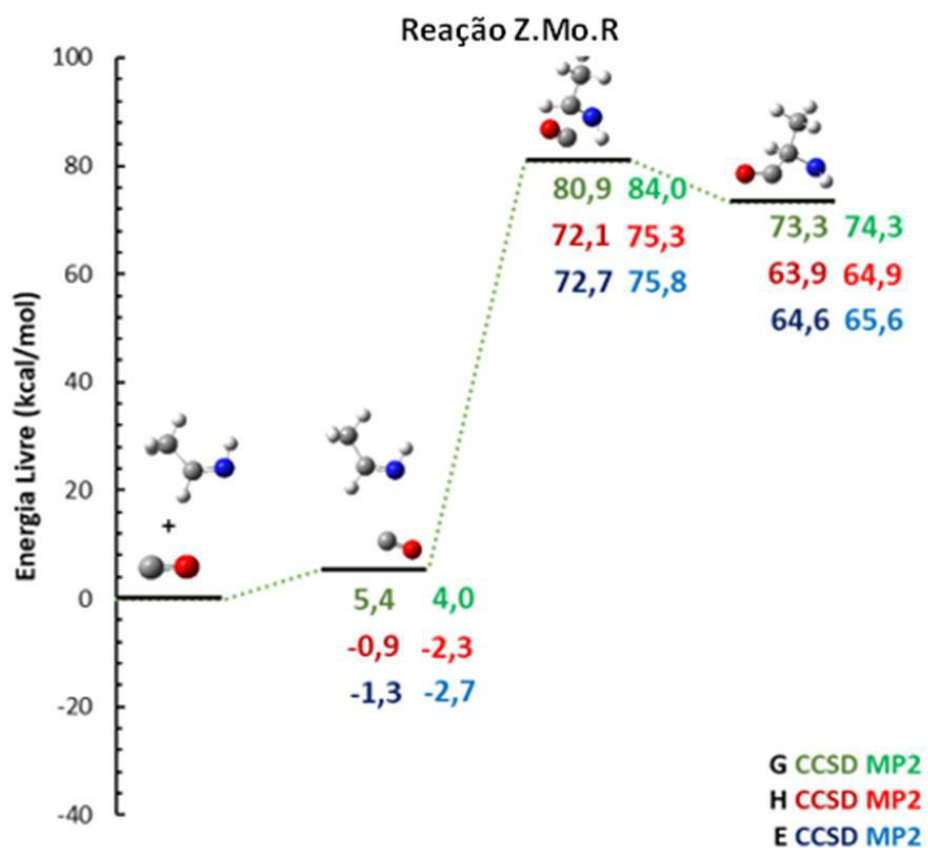
Conforme visto nos gráficos, todas as 8 reações são extremamente endotérmicas e não-espontâneas. Os resultados indicam que as reações propostas possuem barreiras energéticas muito elevadas, requerendo, portanto, condições reacionais muito específicas para serem vencidas.

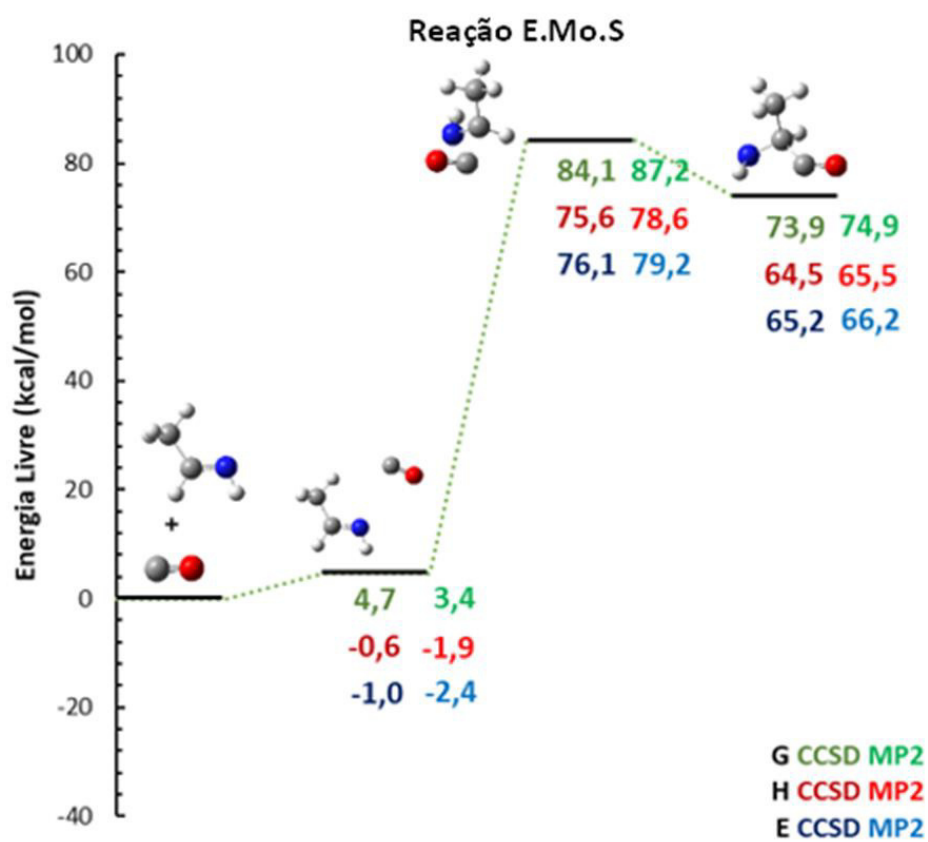
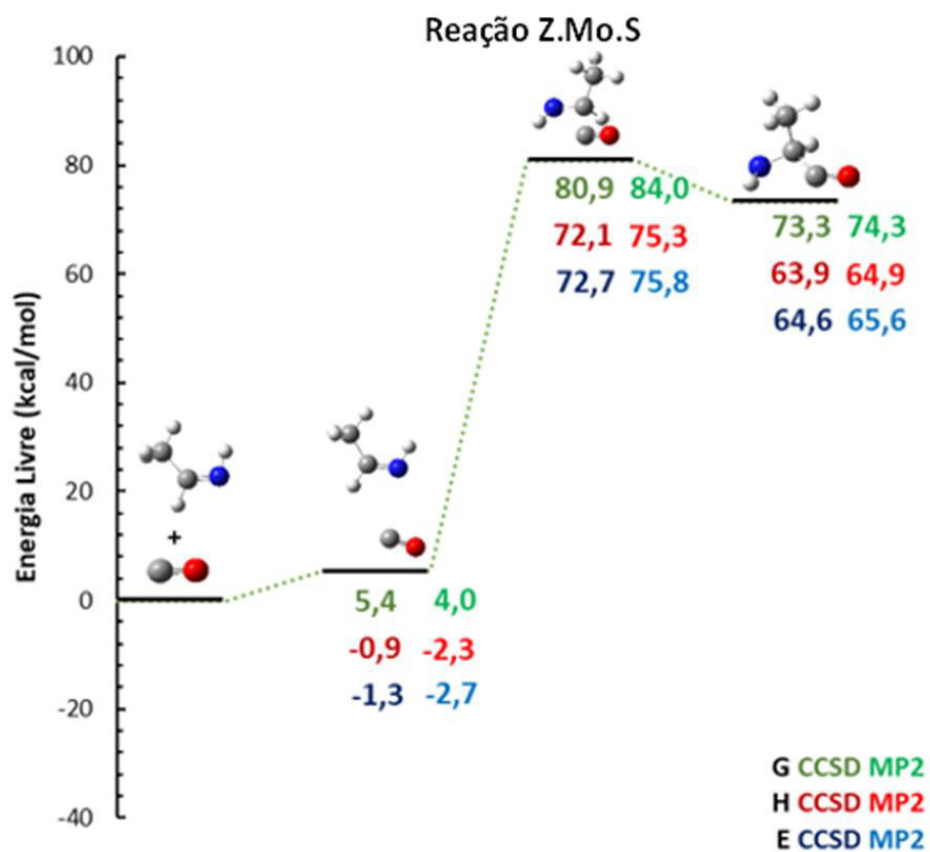
As barreiras encontradas nesse estudo são ainda maiores que aquelas verificadas no mecanismo proposto por NHLABATSI e colaboradores (2016) para a síntese da glicina a partir da metanimina. Mesmo que os pesquisadores tenham proposto intermediários cujas condições de obtenção são significativamente mais complexas, pois passam por mais de uma etapa de reação com barreiras elevadas, o mecanismo proposto por este trabalho pode ter apresentado barreiras maiores devido à presença do grupo metila no reagente de partida para a obtenção da alanina. Esse grupo potencialmente apresenta um impedimento estérico para o ataque ao carbono da dupla o que pode ser a causa de maiores barreiras de energia. Não há estudos disponíveis que usem os intermediário de NHLABATSI e colaboradores (2016) para a síntese da alanina para que possa haver uma mais acurada comparação apenas dos mecanismos.

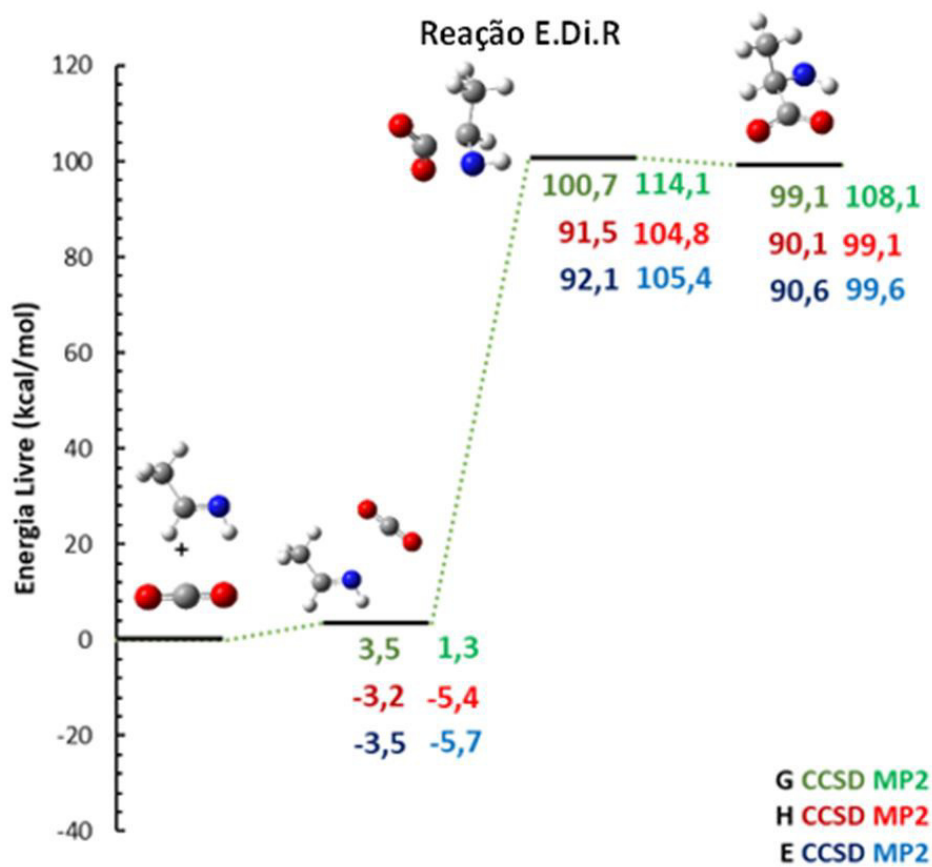
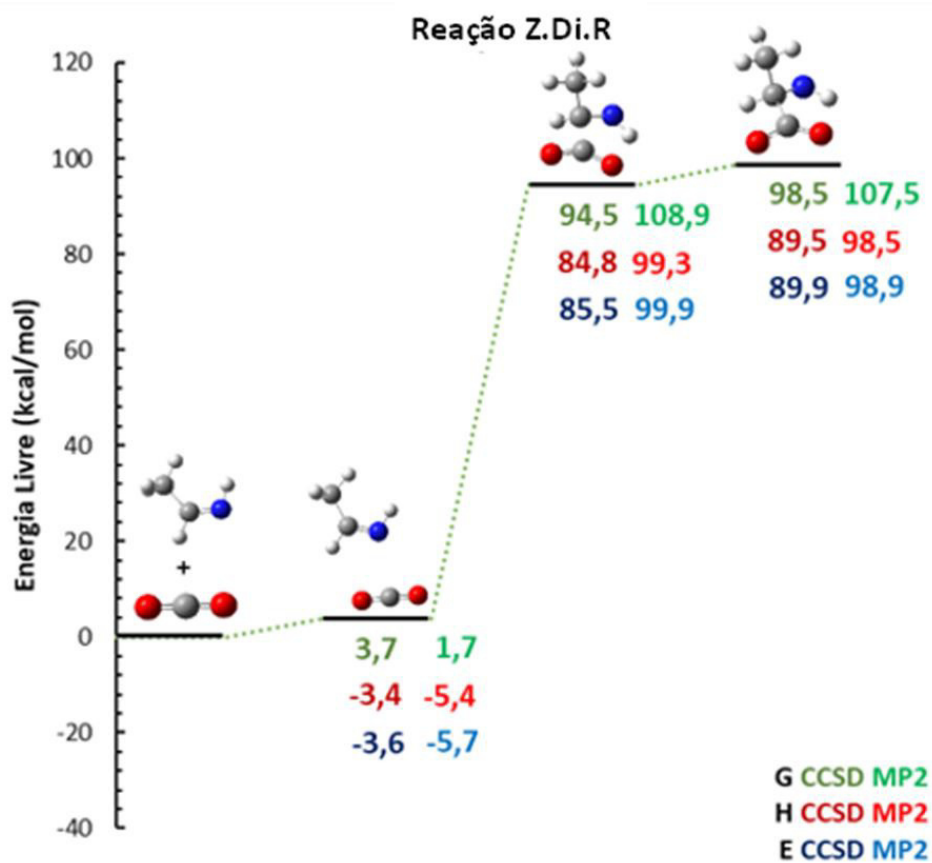
Um estudo da possibilidade de um mecanismo concertado como aquele proposto por KRISHNAN e colaboradores (2017) e NHLABATSI e colaboradores (2016) não foi levado adiante em cálculos estáticos para os mecanismos propostos. Isso se deve ao fato de nos testes de metadinâmicas concertadas, mesmo com efeito de ambientação, o que é sugerido por KRISHNAN e colaboradores (2017), as reações não terem ocorrido, havendo a dispersão dos reagentes. Isso possivelmente deve ocorrer devido ao grupamento metil da etanimina que causa um impedimento estérico para o acesso dos demais reagentes, impossibilitando que a reação ocorra.

Um outro fator a ser considerado na comparação com os estudos citados é que estes apresentam um nível de cálculo significativamente mais baixo para as energias, o que também pode contribuir para a discrepância nas barreiras energéticas.

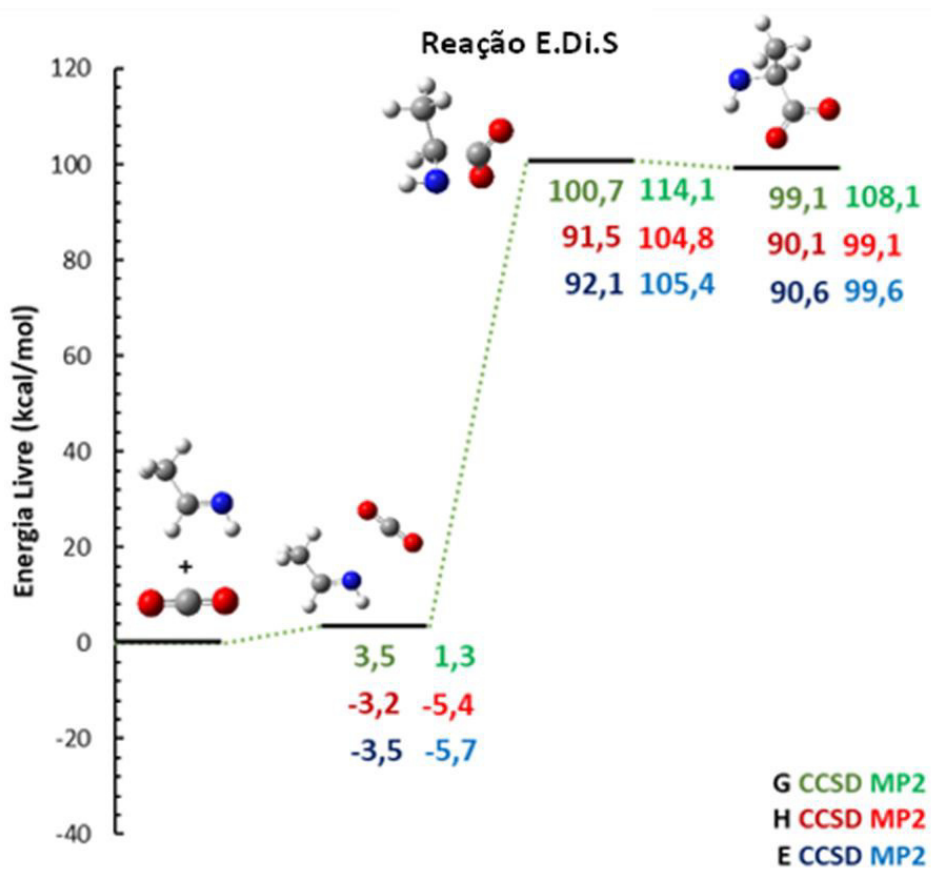
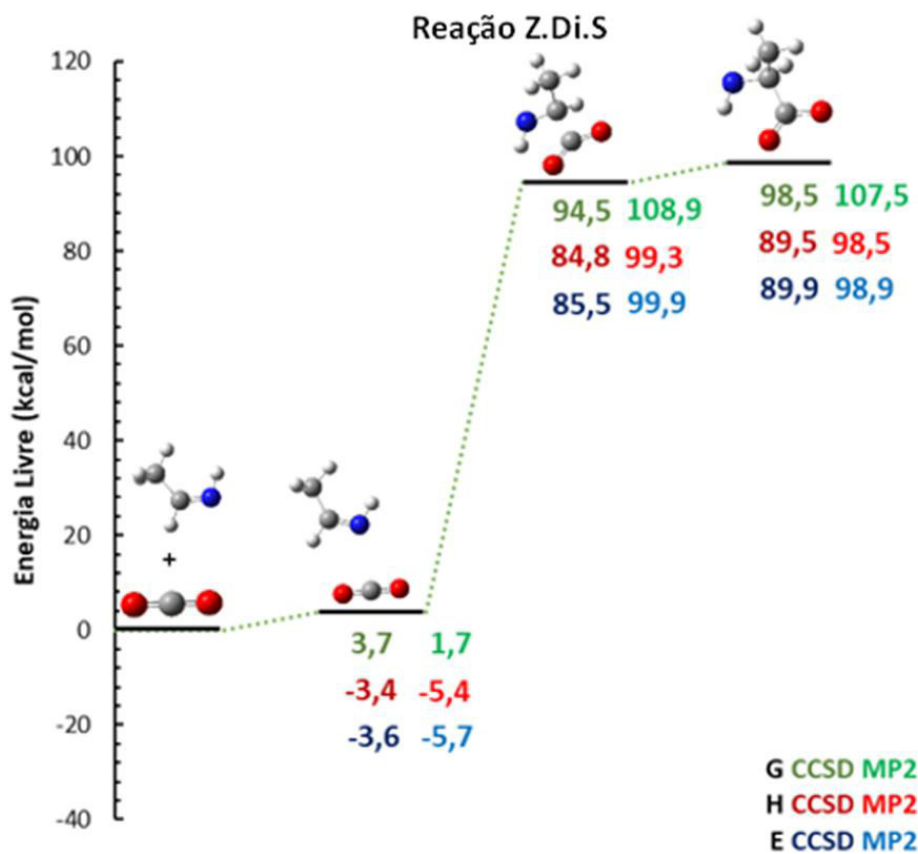
Figura 10 – Gráficos do Perfil Energético das Reações de Estudo













Nas reações Z.Di.R e Z.Di.S há ocorrência de valores mais altos de energia dos produtos em relação ao estado de transição nos dados de CCSD. Isso pode se dever ao fato das aproximações feitas no método híbrido de cálculo das energias e na diferença muito pequena de energias entre esses dois estados (~1 kcal) verificada nos valores puros de MP2, em esta inversão não é verificada.

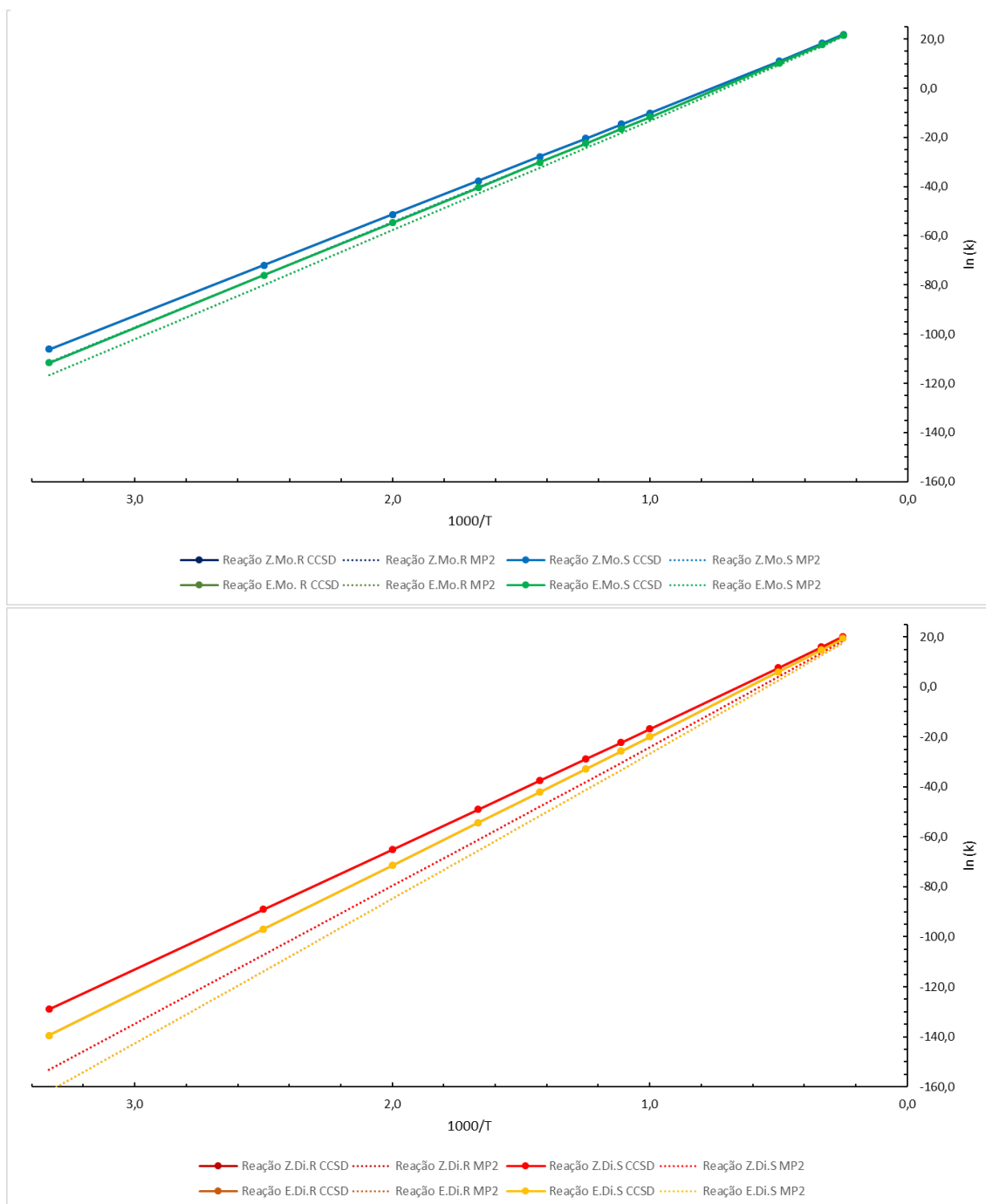
SINGH e colaboradores (2018) relatam uma diferença muito pequena de energia entre a Z-etanimina e a E-etanimina, menos de 1 kcal, o que sugeria que não houvesse diferenças significativas nas reações para os dois isômeros. Isto foi verificado na análise da energia reacional comparando todas as reações na qual percebe-se que a diferença de menos de 1 kcal entre as formas Z e E é refletida. Contudo, quando se trata da barreira da reação, nota-se uma diferença significativa (cerca de 5%) entre os isômeros, o que mostra que a reação com o isômero Z é mais favorável. Esse favorecimento do isômero Z também é verificado quando comparadas as constantes de velocidade das reações. Na Figura 11, nota-se que as reações com a Z-etanimina são sempre um pouco mais velozes que as suas análogas com a E-etanimina.

Verifica-se também que as reações envolvendo CO são mais favoráveis que as reações envolvendo CO<sub>2</sub>, possuindo barreiras mais baixas e tendo variações na energia reacional menores. Além disso, nota-se que as barreiras das reações inversas para o CO são maiores, o que mostra uma menor tendência dos produtos dessas se decompor. Isso está alinhado com os resultados obtidos por JOHNS e SEURET (1972) e XAVIER e colaboradores (2019) que relatam a formação preferencial de CO<sub>2</sub> como produto da degradação dos aminoácidos alanina e glicina, respectivamente.

Por fim, nota-se que nesses mecanismos não existe diferença nem termodinâmica nem cinética na formação de estereocentros quirais R e S. Na Figura 10, as alturas de barreira e variações de energia reacional dos gráficos à esquerda, estereocentro R, são exatamente idênticas aos gráficos da direita, estereocentro S. Mostrando que não há favorecimento termodinâmico.

Já na Figura 11, as linhas de mesma cor, mas tom distinto, estão exatamente sobrepostas. Isso mostra que os valores das constantes de velocidade para a mesma reação, variando apenas a quiralidade do estereocentro formado são as mesmas e que não há um favorecimento cinético de um isômero quiral em relação ao outro.

**Figura 11** – Gráficos da evolução da constante de velocidade com a temperatura. As linhas de cor clara (estereocentros S) estão perfeitamente sobrepostas às linhas de cor escura (estereocentro R) da mesma cor, tendo, portanto, os mesmos valores das constantes de velocidade.

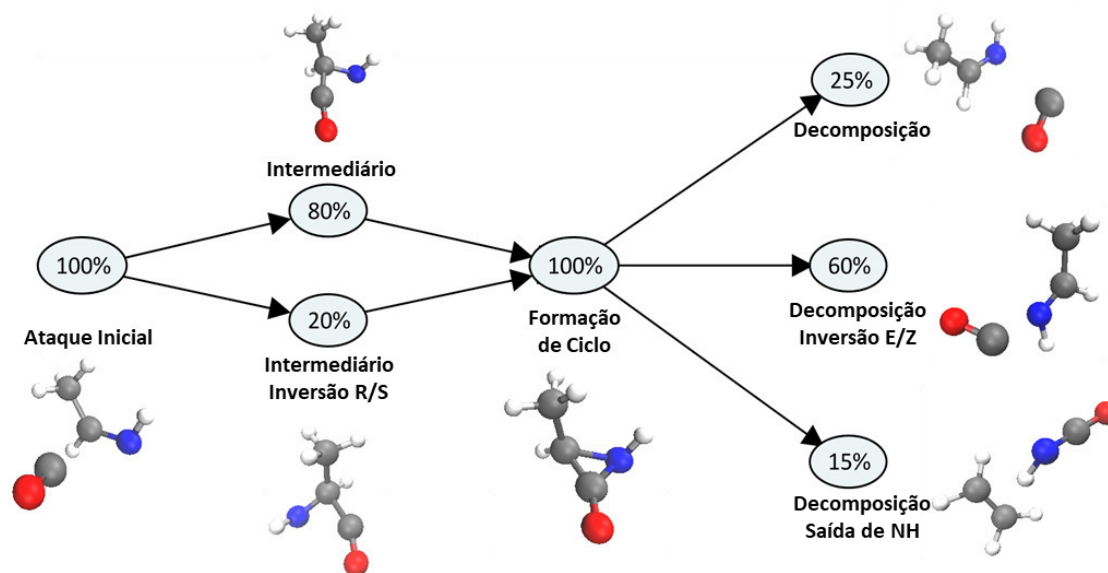


Com relação aos cálculos dinâmicos, não foi identificada nenhuma ocorrência de reação nem no Nanorreator1 nem no Nanorreator2, sendo apenas visualizada a formação estocástica de interações de longa distância entre as moléculas. Devido a isso, notou-se a necessidade de forçar a ocorrência das reações, uma vez que os cálculos estáticos

indicaram elevadas barreiras reacionais. Por isso, optou-se por prosseguir as simulações usando-se metadinâmicas (MTD).

Os estudos de KRISHNAN e colaboradores (2017) sugeriram que o efeito da ambientação seria importante na ocorrência das reações em estudo, porém nas tentativas feitas com o efeito da ambientação do nanorreator não se notou qualquer melhora significativa nas metadinâmicas, nem formação de qualquer intermediário especialmente importante para o processo. Por isso, as metadinâmicas com efeito de ambientação foram abandonadas e prosseguiu-se para o estudo da adição bimolecular para cada reação. As Figuras 12 e 13 sintetizam os resultados obtidos, bem como sua análise estatística.

**Figura 12** – Resumo da evolução das metadinâmicas das reações Z.Mo.R, Z.Mo.S, E.Mo.R e E.Mo.S. As porcentagens são calculadas tomando o número de eventos coincidentes numa dada fase da dinâmica, em relação ao número total de dinâmicas realizadas (40).



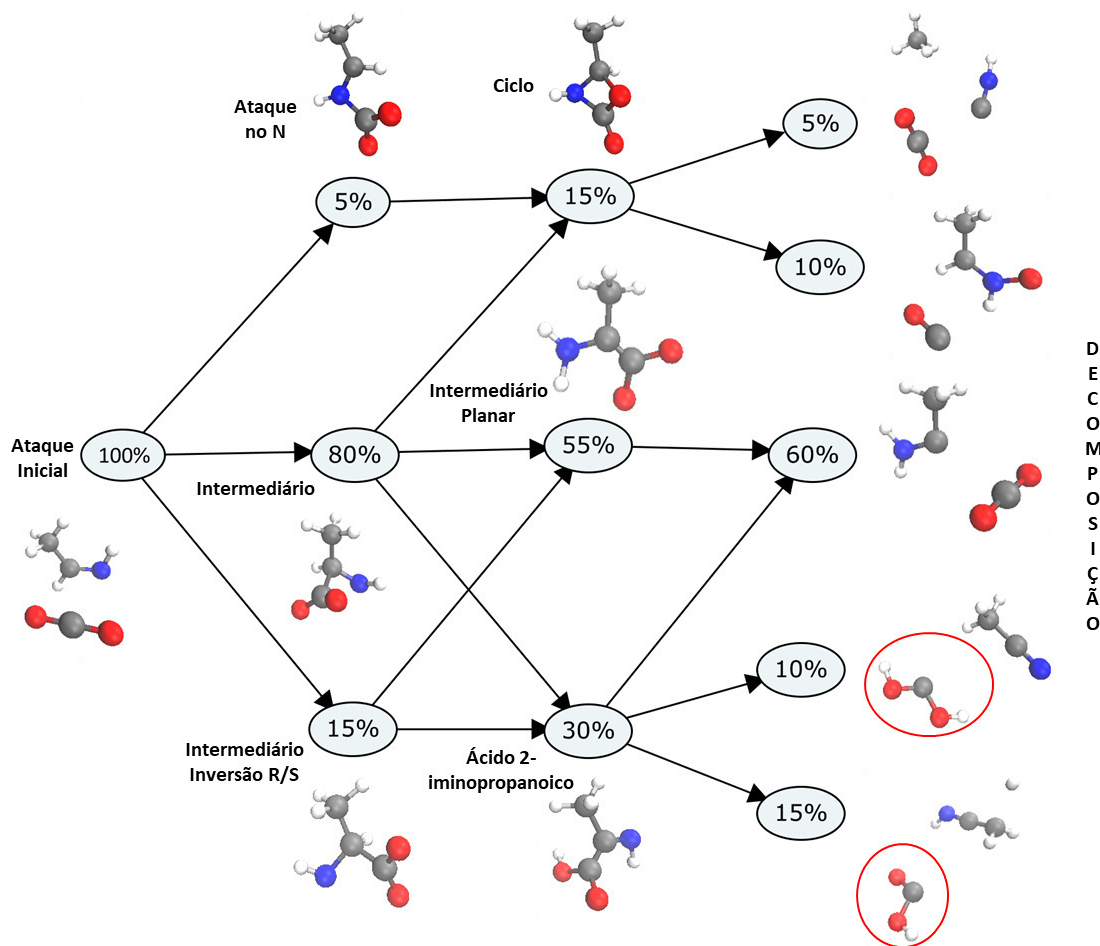
Da análise das Figuras 12 e 13 pode-se concluir que em 97,5% dos casos os intermediários propostos no desenho reacional (4.1) são efetivamente formados. Contudo, a duração desse intermediário após formado é muito curta, o que é um indício de que possivelmente ele não seja importante em termos de formação do estereocentro final da alanina.

O intermediário seguinte formado em todos os casos ainda assim é um potencial formador da alanina e em alguns casos não é quiral. Este segundo intermediário é bastante mais estável que o primeiro intermediário proposto, o que mais uma vez o elege como um potencial precursor da alanina, mas que após certo tempo, caso não reaja com o próximo reagente ( $H_2O$  ou  $H_2$ ), é decomposto em compostos mais simples, que muito dificilmente

poderiam dar prosseguimento à síntese do aminoácido no caso das reações com CO, mas que no caso de CO<sub>2</sub> em uma pequena porcentagem dos casos formam o intermediário proposto por NHLABATSI e colaboradores (2016) em seu estudo e um similar.

Ainda, observa-se que para as reações com o CO em 60% dos casos a decomposição leva a uma inversão na configuração E/Z, o que é coerente com os dados obtidos por SINGH e colaboradores (2018) quanto às reduzidas barreiras energéticas para a isomerização da etanimina.

**Figura 13** – Resumo da evolução das metadinâmicas das reações Z.Di.R, Z.Di.S, E.Di.R e E.Di.S. As porcentagens são calculadas tomando o número de eventos coincidentes numa dada fase da dinâmica, em relação ao número total de dinâmicas realizadas (40). Destaques em vermelho correspondem ao principal produto formado na reação. Os demais produtos podem ter leves variações de uma dinâmica para outra.



Por fim, as metadinâmicas que foram simuladas em triplicado não apresentaram nenhuma vantagem significativas em relação àquelas que foram estudadas acima e, portanto, não se prosseguiram as análises com multiplicidade 3.

Esse estudo estatístico das metadinâmicas mostrou alguns canais preferenciais de formação de novos intermediários, a partir daqueles intermediários propostos, a saber: o ciclo das reações com CO, o intermediário planar das reações com CO<sub>2</sub> e o ácido 2-iminopropanoico. Contudo, esses novos intermediários também se decompõem após alguns passos da metadinâmicas e em nenhum dos casos é retida a configuração do estereocentro inicialmente formado.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados para estrutura e energia em alto nível e energia em altíssimo nível para as reações de adição de CO ou CO<sub>2</sub> à Z/E-etanimina foram obtidos com sucesso. Na comparação entre os parâmetros termodinâmicos e cinéticos, nota-se que existe um favorecimento das reações com a Z-etanimina e que não existe o favorecimento de algum dos estereocentros quirais. Todas as reações estudadas são extremamente endotérmicas e não-espontâneas, porém a ocorrência das reações envolvendo CO é favorecida em relação às que envolvem CO<sub>2</sub>.

Dos resultados das dinâmicas, tem-se que os intermediários propostos neste estudo efetivamente se formam, mas que têm existência muito efêmera, se transformando em outros intermediários. Esses novos intermediários formados permanecem como potenciais precursores do aminoácido alanina, porém são aquirais, e após alguns passos de simulação se degradam em substâncias mais simples e em geral pouco reativas, sem que haja retenção da configuração do estereocentro em nenhum dos casos.

Neste trabalho, foram obtidas possíveis rotas de síntese de estruturas precursoras da Alanina, porém, não há evidências do favorecimento da formação de algum dos estereoisômeros, R ou S, do aminoácido em detrimento do outro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Phase transition for a hard sphere system. **The Journal of Chemical Physics**, v. 27, n. 5, p. 1208–1209, 1957.

AQUILANTI, V. et al. The origin of chiral discrimination: Supersonic molecular beam experiments and molecular dynamics simulations of collisional mechanisms. **Physica**

**Scripta**, v. 78, n. 5, p. 1–7, 2008.

AQUILANTI, V.; MACIEL, G. S. Observed molecular alignment in gaseous streams and possible chiral effects in vortices and in surface scattering. **Origins of Life and Evolution of the Biosphere**, v. 36, n. 5–6, p. 435–441, 2006.

BADA, J. L. et al. A Search for Endogenous Amino Acids in Martian Meteorite ALH84001. **Science**, v. 279, n. 5349, p. 362–365, 16 jan. 1998.

BARDUCCI, A.; BONOMI, M.; PARRINELLO, M. Metadynamics. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 5, p. 826–843, 1 set. 2011.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1 set. 1988.

BEEMAN, D. Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations. **Journal of Computational Physics**, v. 20, n. 2, p. 130–139, 1976.

BLACKMOND, D. G. The Origin of Biological Homochirality. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n. 5, p. 1–10, 2010.

BONNER, W. A. The origin and amplification of biomolecular chirality. **Origins of life and evolution of the biosphere : the journal of the International Society for the Study of the Origin of Life**, v. 21, n. 2, p. 59–111, 1991.

CAHN, R. S.; INGOLD, C.; PRELOG, V. Specification of Molecular Chirality. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 5, n. 4, p. 385–415, 1966.

CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. **Physical Review Letters**, v. 55, n. 22, p. 2471–2474, 25 nov. 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**, v. 38, n. 3, p. 178–188, 2017.

CPMDVERSION 4.1. **Copyright IBM**, 2012.

CSÁSZÁR, A. G. Conformers of gaseous  $\alpha$ -alanine. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 9, p. 3541–3551, 1996.

CUI, R. et al. Biosynthesis of l-alanine from cis-butenedioic anhydride catalyzed by a triple-enzyme cascade via a genetically modified strain. **Green Chemistry**, v. 23, n. 18, p. 7290–7298, 2021.

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

ELLINGER, Y. et al. The quest of chirality in the interstellar medium: I. Lessons of propylene oxide detection. **Astronomy and Astrophysics**, v. 633, p. 1–7, 2020.

ELSILA, J. E. et al. Amino acid abundances and compositions in iron and stony-iron meteorites. **Meteoritics and Planetary Science**, v. 600, n. 3, p. 586–600, 2021.

- ELSILA, J. E.; GLAVIN, D. P.; DWORKIN, J. P. Cometary glycine detected in samples returned by Stardust. **Meteoritics and Planetary Science**, v. 44, n. 9, p. 1323–1330, 2009.
- EVANS, M. G.; POLANYI, M. Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution. **Transactions of the Faraday Society**, v. 31, n. 0, p. 875, 1935.
- EYRING, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 3, n. 2, p. 107–115, 1935.
- FELIG, P. The glucose-alanine cycle. **Metabolism**, v. 22, n. 2, p. 179–207, 1973.
- FERMI, E. A Statistical Method for the Determination of Some Atomic Properties and the Application of this Method to the Theory of the Periodic System of Elements. **Zeits. für Physik**, v. 48, p. 73–79, 1928.
- FLEMING, K. L.; TIWARY, P.; PFAENDTNER, J. New Approach for Investigating Reaction Dynamics and Rates with Ab Initio Calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 2, p. 299–305, 21 jan. 2016.
- FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09**Pittsburgh PA, 2003.
- GAL, J. Pasteur and the art of chirality. **Nature Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 604–605, 2017.
- GLAVIN, D. P. et al. Amino acids in the Martian meteorite Nakhla. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 16, p. 8835–8838, 3 ago. 1999.
- GOEDECKER, S.; TETER, M.; HUTTER, J. Separable dual-space Gaussian pseudopotentials. **Physical Review B**, v. 54, n. 3, p. 1703–1710, 15 jul. 1996.
- GUIJARRO, A.; YUS, M. **The Origin of Chirality in the Molecules of Life**. 1. ed. Londres: Wiley-Blackwell, 2009. v. 1
- HEIN, J. E.; BLACKMOND, D. G. On the origin of single chirality of amino acids and sugars in biogenesis. **Accounts of Chemical Research**, v. 45, n. 12, p. 2045–2054, 2012.
- HOCKNEY, R. W. POTENTIAL CALCULATION AND SOME APPLICATIONS. 1970.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 9 nov. 1964.
- IOPPOLO, S. et al. A non-energetic mechanism for glycine formation in the interstellar medium. **Nature Astronomy**, v. 5, n. 2, p. 197–205, 2021.
- JOHNS, R. B.; SEURET, M. G. PHOTOCHEMISTRY OF BIOLOGICAL MOLECULES-IV. GASEOUS PRODUCTS FROM THE PHOTOLYSIS OF ALANINE PEPTIDES IN THE SOLID STATE. **Photochemistry and Photobiology**, v. 16, n. 5, p. 413–424, 1972.
- JUNG-GOO LEE, † et al. Deprotonation of Solvated Formic Acid: Car-Parrinello and Metadynamics Simulations. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 110, n. 5, p. 2325–

2331, 9 fev. 2006.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 15 nov. 1965.

KRISHNAN, Y.; VINCENT, A.; PARANJOTHY, M. Classical dynamics simulations of interstellar glycine formation via  $\text{CH}_2=\text{NH} + \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$  reaction. **Journal of Chemical Sciences**, v. 129, n. 10, p. 1571–1577, 2017.

KUANG, S. FANG et al. Synergy of alanine and gentamicin to reduce nitric oxide for elevating killing efficacy to antibiotic-resistant *Vibrio alginolyticus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 1737–1753, 2021.

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

LEE, C. J.; QIU, T. A.; SWEEDLER, J. V. D-Alanine: Distribution, origin, physiological relevance, and implications in disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics**, v. 1868, n. 11, p. 140482, 2020.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 15 jan. 1988.

LEWARS, E. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. Dordrecht: Kluwer, 2003.

LIU, P.; XU, H.; ZHANG, X. Metabolic engineering of microorganisms for L-alanine production. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, n. August, 2021.

LIU, S. Homochirality Originates from the Handedness of Helices. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 11, n. 20, p. 8690–8696, 2020.

MACHADO, H. G. et al. “Transitivity”: A code for computing kinetic and related parameters in chemical transformations and transport phenomena. **Molecules**, v. 24, n. 19, 2019.

MARTÍNEZ, L. et al. Packmol: A Package for Building Initial Configurations for Molecular Dynamics Simulations. **Journal of computational chemistry**, v. 30, n. 13, p. 2157–2164, 2009.

MARTINEZ, O. et al. The detection of interstellar ethanimine ( $\text{CH}_3\text{CHNH}$ ) from observations taken during the gbt primos survey. **Astrophysical Journal Letters**, v. 765, n. 1, 2013.

MARTYNA, G. J.; KLEIN, M. L.; TUCKERMAN, M. Nose–Hoover chains: The canonical ensemble via continuous dynamics. **Journal of Chemical Physics**, v. 97, p. 2635–2643, 1992.

MCGUIRE, B. A. et al. Discovery of the interstellar chiral molecule propylene oxide ( $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{O}$ ). **Science**, v. 352, n. 6292, p. 1449–1452, 2016.

NELSON, D. L.; COX, M. M.; HOSKINS, A. A. **Lehninger Principles of**



**Biochemistry**, 8th. ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2021.

NETO, F. O. S. et al. Busca de Pontos Estacionários em Superfícies de Energia Potencial com Perspectivas em Reações Químicas: Teorias e Protocolos. **Revista Processos Químicos**, v. 23, n. 1, p. 47–54, 2018.

NHLABATSI, Z. P.; BHASI, P.; SITHA, S. Possible interstellar formation of glycine through a concerted mechanism: A computational study on the reaction of CH<sub>2</sub>NH, CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 30, p. 20109–20117, 2016.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 1996.

PIZZARELLO, S.; WANG, Y.; CHABAN, G. M. A comparative study of the hydroxy acids from the Murchison, GRA 95229 and LAP 02342 meteorites. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 74, n. 21, p. 6206–6217, 1 nov. 2010.

RAHMANI, M.; BENMALTI, M. E. A. Theoretical study of the vibrational properties of L-alanine and its zwitterionic form in the gas phase and in solution. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2021.

RAPAPORT, D. C. (ED.). Frontmatter. In: **The Art of Molecular Dynamics Simulation**. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2004. p. i–iv.

ROBERTO-NETO, O. Elementos da dinâmica química ao nível da teoria variacional do estado de transição com correções interpoladas. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 737–743, 1999.

SANDFORD, S. A. et al. Prebiotic Astrochemistry and the Formation of Molecules of Astrobiological Interest in Interstellar Clouds and Protostellar Disks. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 11, p. 4616–4659, 2020.

SEMINARIO, J. M. An introduction to density functional theory in chemistry. **Theoretical and Computational Chemistry**, v. 2, p. 1–27, 1995.

SHIVANI et al. A theoretical quantum chemical study of alanine formation in interstellar medium. **European Physical Journal D**, v. 71, n. 8, 2017.

SINGH, K. K. et al. A quantum chemical study on the formation of ethanimine (CH<sub>3</sub>CHNH) in the interstellar ice. **Astrophysics and Space Science**, v. 363, n. 10, 2018.

SINGH, K. K. et al. Quantum chemical study on the formation of isopropyl cyanide and its linear isomer in the interstellar medium. **International Journal of Astrobiology**, v. 20, n. 1, p. 62–72, 2021.

SNELL, K. Alanine as a gluconeogenic carrier. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 4, n. 6, p. 124–128, 1979.

SULEIMANOV, Y. V.; AOIZ, F. J.; GUO, H. Chemical Reaction Rates from Ring Polymer Molecular Dynamics: Theory and Practical Applications. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 43, p. 8488–8502, 2016.

SWOPE, W. C. et al. A computer simulation method for the calculation of equilibrium

constants for the formation of physical clusters of molecules: Application to small water clusters. **Journal of Chemical Physics**, v. 76, p. 637–649, 1 jan. 1982.

SZABO, A.; OSTLUND, N. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. New York: Dover Publications, 1996.

THOMAS, L. H. **The calculation of atomic fields**. Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society. **Anais...**Cambridge University Press, 1927

TIAN, S. et al. Catalytic Amination of Polylactic Acid to Alanine. **Journal of the American Chemical Society**, 2021.

TOKUNAGA, E. et al. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–7, 2018.

TROULLIER, N.; MARTINS, J. L. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. **Physical Review B**, v. 43, n. 3, p. 1993–2006, 15 jan. 1991.

TRUHLAR, D. G.; HASE, W. L.; HYNES, J. T. Current status of transition-state theory. **Journal of Physical Chemistry**, v. 87, n. 95, p. 2664–2682, 1983.

TUCKERMAN, M. et al. Ab Initio Molecular Dynamics Simulation of the Solvation and Transport of H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> and OH<sup>-</sup> Ions in Water. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 16, p. 5749–5752, 1 abr. 1995.

VANDERBILT, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. **Physical Review B**, v. 41, p. 7892–7895, 1990.

VERLET, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. **Physical Review**, v. 159, n. 1, p. 98–103, 5 jul. 1967.

VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. **Canadian Journal of Physics**, v. 58, n. 8, p. 1200–1211, 1 ago. 1980.

WANG, Y. et al. Catalytic Production of Alanine from Waste Glycerol. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 6, p. 2289–2293, 2020.

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

XAVIER, N. F.; BAPTISTA, L.; BAUERFELDT, G. F. Thermodynamic and kinetic aspects of glycine and its radical cation under interstellar medium conditions. **Monthly Notices of the Royal Astronomical Society**, v. 486, n. 2, p. 2153–2164, 2019.

XIE, Y.-P.; ZHANG, X.-J.; LIU, Z.-P. Graphite to Diamond: Origin for Kinetics Selectivity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 7, p. 2545–2548, 2017.