



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE ENGENHARIA DE ILHA SOLTEIRA**  
**DEPARTAMENTO DE FÍSICA E QUÍMICA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS**

**Estudo de N-metilformamida em**  
**Meio Aquoso**  
**e não Aquoso(THF).**

Orientado: Alexandre Borges

Orientador: Prof. Dr. João Manuel Marques Cordeiro

Ilha Solteira – SP

Fevereiro de 2012



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE ENGENHARIA DE ILHA SOLTEIRA**  
**DEPARTAMENTO DE FÍSICA E QUÍMICA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS**

## **Estudo de N-metilformamida em Meio Aquoso e não Aquoso(THF).**

Orientado: Alexandre Borges

Orientador: Prof. Dr. João Manuel Marques Cordeiro

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Estadual Paulista – “Julio de Mesquita Filho” – UNESP – Campus Ilha Solteira- como parte das exigências para a obtenção do Título de Mestre em Ciência dos Materiais, área de concentração Química da Matéria.

Ilha Solteira – SP

Fevereiro de 2012

## FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação da UNESP - Ilha Solteira.

B732e Borges, Alexandre.  
Estudo de N-metilformamida em meio aquoso e não aquoso(THF) / Alexandre Borges. -- Ilha Solteira : [s.n.], 2012.  
85 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Química dos Materiais, 2012

Orientador: João Manuel Marques Cordeiro  
Inclui bibliografia

1. Simulação (Computadores). 2. Método de Monte Carlo. 3. Método Monte Carlo Tetrahidrofurano. 4. N-metilformamida.

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CAMPUS DE ILHA SOLTEIRA  
FACULDADE DE ENGENHARIA DE ILHA SOLTEIRA

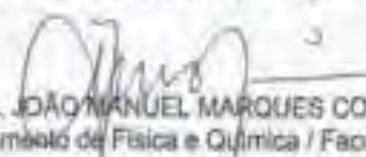
### CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

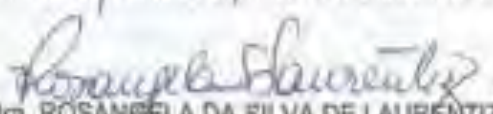
**TÍTULO:** Estudo da N-metilformamida em Meio Aquoso e não Aquoso(THF)


**AUTOR:** ALEXANDRE BORGES

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. JOÃO MANUEL MARQUES CORDEIRO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciência dos Materiais,  
Área: QUÍMICA DOS MATERIAIS, pela Comissão Examinadora.

  
Prof. Dr. JOÃO MANUEL MARQUES CORDEIRO  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira

  
Profa. Dra. ROSÂNGELA DA SILVA DE LAURENTIZ  
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira

  
Prof. Dr. RICARDO GARGANO  
Departamento de Física / Universidade de Brasília

Data da realização: 17 de fevereiro de 2012.

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho à minha esposa Sandra e minha filha Lara por todo apoio, incentivo e paciência recebidos para que pudesse realizá-lo.

Aos meus pais Ângela e Erzindo (*in memorim*), aos meus avós Ida (*in memoriam*) e Alair (*in memoriam*) e à minha tia Lucia (*in memoriam*) por todo o apoio recebido e por nunca deixarem que desistisse de lutar pelos meus sonhos.

## **Agradecimentos**

A DEUS acima de tudo, por toda sua paciência e misericórdia comigo. E sem o qual nada disto teria acontecido.

A todos os meus familiares, inclusive meus sogros, que nunca deixaram faltar com seu apoio.

Aos professores do Departamento de Física e Química da FEIS, pela dedicação e carinho recebidos.

Aos meus amigos de pós-graduação pela generosidade em disporem de seu tempo para me auxiliarem, sem o qual não teria conseguido, em especial ao Glauco pela sua disposição em me ajudar.

Agradecimento especial ao Prof. Dr João M. M. Cordeiro, pela sua dedicação, paciência e confiança em meu trabalho.

Um agradecimento especial, também, para aquela que me ensinou não só a importância do conhecimento, mas o prazer em adquiri-lo, minha primeira professora, Márcia.

“Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.  
Quem quer passar além do Bojador  
Tem que passar além da dor.  
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,  
Mas nele é que espelhou o céu.”  
Estrofe retirada do poema Mar de Portugal  
de Fernando Pessoa

## RESUMO

Utilizando a simulação molecular com método Monte Carlo estudou-se neste trabalho as características estruturais e termodinâmicas dos líquidos puros N-Metilformamida (NMF) e Tetrahidrofurano (THF), bem como de suas misturas em diferentes concentrações. Realizou-se também um estudo das características estruturais e termodinâmicas de misturas N-Metilformamida-Água, em diferentes concentrações, para fins de comparação. Os resultados estruturais obtidos para os líquidos puros foram comparados com resultados experimentais de difratometria de nêutrons com posterior refinamento estrutural por potencial empírico (EPSR). Na simulação computacional foi utilizado o programa DIADORIM. As simulações foram realizadas no ensemble estatístico NpT, ou seja, com número de moléculas, pressão e temperatura constantes. O número total de moléculas na caixa de simulação foi de 400, à pressão de 1 atm e à temperatura de 298,15K. A concordância entre os resultados experimentais e teóricos dos líquidos puros foi boa, o que permitiu prosseguir sabendo que os resultados obtidos para as misturas seriam confiáveis. Em relação aos líquidos puros foi mostrada a presença de ligações de hidrogênio na estrutura da NMF e da água, sendo que estes líquidos apresentam-se bem estruturados. Conclui-se que o THF apresenta estrutura “desorganizada”. Os resultados obtidos para a mistura NMF-THF sugerem a existência de ligações de hidrogênio entre estas moléculas de NMF e THF no líquido, e os valores de suas energias de ligação de hidrogênio, segundo os resultados obtidos, apresentam valores semelhantes à interação NMF-NMF, o que juntamente com a observação das propriedades termodinâmicas estudadas neste trabalho indicam um comportamento ideal da solução. Também pode ser observado através dos resultados obtidos que este líquido apresenta-se bem estruturado. A mistura NMF-água, assim como a mistura NMF-THF, apresenta-se bem estruturada, porém o fato de tanto o NMF como a água serem aceptores e doadores de prótons leva a presença de duas ligações de hidrogênio diferentes entre as moléculas de NMF e água. O estudo das propriedades estruturais e termodinâmicas da mistura NMF-água indicam para um comportamento ideal da solução, como na caso NMF-THF, porém ao comparar-se o comportamento da interação NMF-NMF nos dois casos, a água mostrou interferir mais no comportamento das interações entre as moléculas de NMF do que o THF.

**Palavras-chaves:** Simulação computacional Método Monte Carlo, Tetrahidrofurno, N-metilformamida.



## ABSTRACT

The structural and thermodynamic properties of pure liquids N-methylformamide (NMF) and Tetrahydrofuran (THF), as well as their mixture in different concentrations were studied through Monte Carlo simulation. The structural and thermodynamic properties of N-Methylformamide–water in different concentrations was also investigated, aiming comparisons. The structural results obtained to pure liquids were compared to experimental results of neutron diffractometry with empirical potential structure refinement (EPSR). For the computational simulation, was used the DIADORIM program. The simulations were carried out on the NpT statistical ensemble. The total number of molecules in the simulation box was 400, over a 1 atm pressure and 298,15K temperature. The accordance between the experimental and theoretical structure of pure liquids was good, what permits to infer on the reliability of the results obtained for the mixtures. Regarding to pure liquids it was shown the presence of hydrogen bonds in NMF and water structures, being that those liquids are well structured. It was not observed the presence of hydrogen bonds among the molecules of THF presenting this liquid a disorganized structure. The obtained results of the NMF–THF mixture, suggest the presence of hydrogen bonds between those molecules in the liquid. It was also observed by the obtained results that this liquid is well structured. The mixture NMF–water, as well as the mixture NMF-THF, are well structured, but either NMF and water are proton acceptors and donors and leads to the presence of two hydrogen connections between NMF and water molecules. The study of structural and thermodynamic properties of the mixture NMF–water, show a proper behavior for the solution, as in the case THF-NMF, but when comparing NMF-NMF in both cases, the water appeared to interfere more on the interaction between NMF molecules than THF ones.

**Keywords:** Computational simulation Monte Carlo method Tetrahydrofuran N-methylformamide.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Seqüência linear dos aminoácidos unidos entre si por ligações peptídicas.....	15
Figura 2: Estrutura secundária $\alpha$ -hélice, predominante nas enzimas.....	15
Figura 3: Estrutura terciária, estas podem ser globulares ou fibrosas.....	16
Figura 4: Estrutura quaternária, neste caso com quatro subunidades.....	16
Figura 5: Conformerros <i>cis</i> e <i>trans</i> da NMF.....	19
Figura 6: Molécula de THF.....	20
Figura 7: Molécula de água.....	21
Figura 8: Sistema periódico bidimensional.....	25
Figura 9: Representação bidimensional da convenção de imagem mínima.....	26
Figura 10: Um conjunto de N sistemas submetidos ao mesmo experimento.....	28
Figura 11: Gráfico de $g(r)$ para NMF obtido por simulação MC e DN.....	35
Figura 12: Distribuição de energia de pares ao longo da simulação para NMF.....	36
Figura 13: Geometria do dímero estatisticamente mais representativo no NMF.....	37
Figura 14: Correlação dipolo-dipolo em função da distância C...C para NMF.....	38
Figura 15: Gráfico de $g(r)$ para água obtido por simulação MC.....	39
Figura 16: Distribuição de energia de pares ao longo da simulação para água.....	40
Figura 17: Correlação dipolo-dipolo em função da distância C...C para NMF.....	40
Figura 18: Geometria do dímero estatisticamente mais representativo na água.....	41
Figura 19: Gráfico de $g(r)$ para THF obtido por simulação MC.....	43
Figura 20: Distribuição de energia de pares ao longo da simulação para THF.....	43
Figura 21: Geometria dos dímeros estatisticamente mais representativos no THF.....	44
Figura 22: Correlação dipolo-dipolo em função da distância C...C para THF.....	45
Figura 23: Número de vizinhos em função da distância para NMF, THF e água.....	46
Figura 24: Configuração final da caixa de simulação para os líquidos puros.....	47
Figura 25: Distribuição radial de pares para mistura NMF-THF, na concentração de 50%, referente a interação NMF-THF.....	48
Figura 26: Número de vizinhos em função da distância nas diferentes concentrações de THF, para a interação NMF-THF, referente a correlação (THF)O...H(N)(NMF).....	49
Figura 27: Função de distribuição radial NMF-NMF(preta) e THF-NMF(vermelha) na concentração de 50%, para a ligação de hidrogênio.....	50

Figura 28: Distribuição de energia de pares ao longo da simulação para as interações NMF–NMF (vermelho) e THF–NMF(preto) na concentração de 50% na mistura e NMF puro (verde).....	51
Figura 29: Distribuição radial de pares NMF–NMF, da correlação O··H(N), para a mistura nas concentrações de 12,5%(preta), 50%(vermelha) e 87,5%(verde) deTHF.....	53
Figura 30: Correlação dipolo entre as moléculas de NMF–THF na mistura, para a correlação (THF)O··C(NMF), respectivamente, de 50,0%(preta),67,5%(vermelha), 75%(verde) e 87,5%(azul) de solvente.....	53
Figura 31: Geometria do dímero NMF–NMF mais representativo, na mistura NMF–THF....	54
Figura 32: Geometria do dímero NMF–THF mais representativo, na mistura.....	54
Figura 33: Correlação dipolo entre as moléculas de NMF na mistura, para a correlação C··C, respectivamente, de 12,5%(preta) e 50%(vermelha), 87,5%(verde) e NMF puro(azul).....	55
Figura 34: Gráfico de g(r) NMF–NMF na mistura NMF–água.....	56
Figura 35: Distribuição de energia de pares NMF–NMF na mistura.....	58
Figura 36: Correlação dipolo NMF–NMF na mistura NMF–água, para a correlação C··C, para 25%(preto), 50% (vermelho), 75%(verde) e NMF puro(azul).....	59
Figura 37: Geometria do dímero NMF–NMF mais representativo, na mistura NMF–água...60	
Figura 38: Número de vizinhos em função da distância para a interação NMF–NMF nas diferentes concentrações da mistura.....	61
Figura 39: Gráfico de g(r) para a interação entre as moléculas de água e NMF na mistura a 50%, nas outras concentrações o comportamento é semelhante.....	62
Figura 40: Número de vizinhos em função da distância, da interação NMF–água na mistura, em diferentes concentrações.....	63
Figura 41: Distribuição de pares em função da distância da interação NMF–H <sub>2</sub> O na mistura em diferentes concentrações.....	64
Figura 42: Geometria dos dímeros NMF–água mais representativos,na mistura.....	65
Figura 43: Função de distribuição radial da NMF–NMF, para mistura em água e THF.....	66
Figura 44: Função de distribuição radial de pares na mistura NMF–água e NMF–THF, na concentração de 50%.....	67
Figura 45: Gráfico de distribuição de pares de energia ao longo da simulação, para as interações NMF–água(preto) e NMF–THF(vermelha) na concentração de 50%.....	68

Figura 46: Número de vizinhos em função da distância para a correlação O··H(N), da interação NMF–NMF na mistura em água e THF.....	68
Figura 47: Correlação dipolo entre as moléculas de NMF, para a correlação C··C, na mistura em água e em THF, para diferentes concentrações.....	69
Figura 48: Energia de interação em diferentes concentrações de THF.....	70
Figura 49: Energia de interação em diferentes concentrações de água.....	71
Figura 50: Energia de interação NMF–NMF em função da concentração de água e THF na mistura.....	72
Figura 51: Energia de interação NMF–água e NMF–THF em função da concentração de água e THF, respectivamente.....	73
Figura 52: Configuração final da caixa, NMF–THF em mistura de 50,0% de THF e NMF–H <sub>2</sub> O em mistura de 50,0% de água.....	75

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.....	21
Tabela 2.....	31
Tabela 3.....	31
Tabela 4.....	31
Tabela 5.....	32
Tabela 6.....	32
Tabela 7.....	33
Tabela 8.....	44
Tabela 9.....	47
Tabela 10.....	74
Tabela 11.....	74

## ABREVIATURAS E SIMBOLOS

<b>NMF</b>	–	N-metilformamida
<b>THF</b>	–	Tetrahidrofurano
<b>MC</b>	–	Monte Carlo
<b>DM</b>	–	Dinâmica molecular
<b>MM2</b>	–	Mecânica molecular 2
<b>Å</b>	–	Angstrom
<b><math>\rho</math></b>	–	Densidade
<b><math>\Delta H_{\text{VAP}}</math></b>	–	Variação de entalpia de vaporização
<b>Kcal mol<sup>-1</sup></b>	–	Kilocalorias por mol
<b>g cm<sup>-3</sup></b>	–	Gramas por centímetros cúbicos
<b>EDM</b>	–	Éter dimetílico
<b>EDE</b>	–	Éter dietílico
<b>EME</b>	–	Éter metiletílico
<b>EPSR</b>	–	Refinamento estrutural por potencial empírico
<b>ID</b>	–	Ideal
<b>dm</b>	–	Densidade Molecular
<b>Teor</b>	–	Teórico
<b>RNA</b>	–	Ácido ribonucleico
<b><math>\epsilon</math></b>	–	Profundidade do poço do Potencial de Lennard–Jones
<b><math>\mu</math></b>	–	Momento de dipolo
<b><math>\Delta E</math></b>	–	Variação de energia
<b>T</b>	–	Temperatura
<b>K</b>	–	Kelvin
<b>atm</b>	–	Atmosfera
<b><math>\theta</math></b>	–	Ângulo entre o vetor momento de dipolo de duas moléculas consideradas
<b><math>\Delta r</math></b>	–	Variação da distância
<b><math>\Delta V</math></b>	–	Variação de volume
<b>ES</b>	–	Enzima–Substrato
<b>g(r)</b>	–	Função de distribuição radial de pares
<b>r(Å)</b>	–	Distância em angstrom
<b>H</b>	–	Hidrogênio
<b>O</b>	–	Oxigênio
<b>N</b>	–	Nitrogênio

## SUMÁRIO

<b>CAPITULO 1 – INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
1.1 Apresentação.....	14
1.2 N–Metilformamida (NMF).....	17
1.3 Tetrahydrofurano (THF).....	19
1.4. Água .....	20
<b>CAPITULO 2 - OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>CAPITULO 3 – METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
<b>CAPITULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
4.1 Análise Estrutural.....	34
4.1.1 N–Metilformamida.....	34
4.1.2 Água .....	38
4.1.3 Tetrahydrofurano .....	42
4.1.4 Mistura NMF–THF .....	48
<b>CAPITULO 5 – CONCLUSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>79</b>

## CAPITULO 1 – INTRODUÇÃO

### 1.1 Apresentação

O desenvolvimento da vida depende de duas condições fundamentais: auto-replicação e catálise eficiente<sup>1</sup>. As enzimas desempenham um papel primordial nesse contexto devido a sua extraordinária capacidade catalítica, em geral muito maior que a dos catalisadores sintéticos e inorgânicos, além de seu caráter modulador. Em função disto estudo das enzimas tem grande importância tanto em pesquisa básica quanto em aplicações práticas como diagnósticos clínicos e processos industriais<sup>2-5</sup>. As enzimas apresentam elevada especificidade, sendo capazes de interagir com substratos estereoisômeros específicos e/ou levar a formação de produtos estereoisômeros específicos, aceleram a velocidade de uma reação em fator até  $10^{20}$ <sup>6</sup> e apresentam alta sensibilidade. As reações catalisadas por enzimas são caracterizadas pela formação de um complexo Enzima-Substrato (ES). A interação ES ocorre em uma região da enzima denominada de sítio ativo, do qual a água é excluída quando o substrato é ligado. A especificidade da interação no complexo ES surge principalmente das ligações de hidrogênio, que são direcionais, e do formato do sítio ativo<sup>7</sup>. As enzimas, com exceção de um pequeno grupo de moléculas de RNAs catalíticos, são proteínas<sup>1</sup>. Que por sua vez são polímeros naturais constituídos por aminoácidos, especificamente apenas  $\alpha$ -aminoácidos<sup>a</sup> e L-aminoácidos, com exceção da glicina que não apresenta isomeria óptica. Estes aminoácidos são ligados entre si por ligações peptídicas.

As proteínas apresentam funções complexas e isto se deve à sua complexa estrutura molecular, apresentando 3 a 4 níveis estruturais dispostos resumidamente da seguinte maneira<sup>1</sup>:

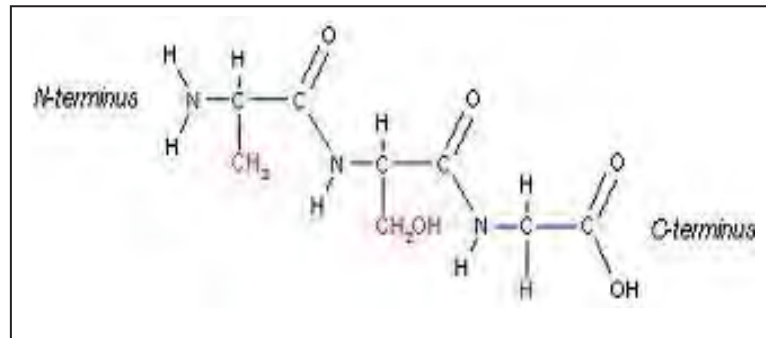
Estrutura primária: se caracteriza pela seqüência de aminoácidos ligados entre si através de ligações peptídicas, onde o N do grupo amino do aminoácido posterior se liga ao C do grupo carboxila do aminoácido anterior, com a saída de uma molécula de água (Fig.1)<sup>1</sup>.

Estrutura secundária: é o arranjo espacial dos átomos do esqueleto peptídico, apresentando ligações de hidrogênio fortes entre o H do grupo amina do aminoácido A e o oxigênio do grupo carbonila do aminoácido B, que dão origem a disposições em  $\alpha$ -hélice ou  $\beta$ -pregueada (Fig.2)<sup>1</sup>.

**a –  $\alpha$ -aminoácidos**: apresentam a função amino e carboxila ligadas ao mesmo carbono.

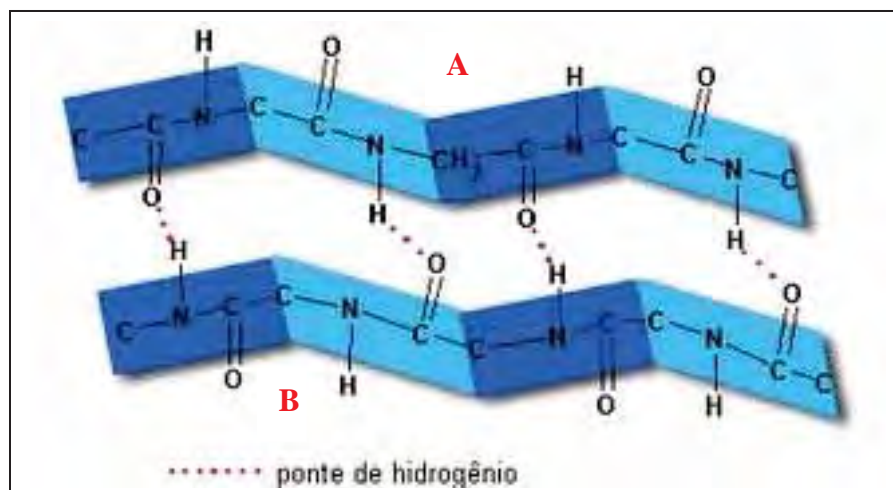


**Figura 1** – Sequência dos aminoácidos unidos entre si por ligações peptídicas.



Fonte: Silva (2008)

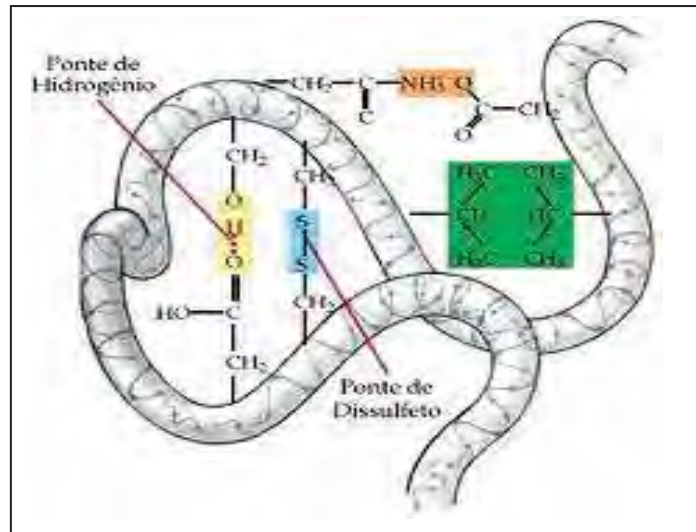
**Figura 2** – Estrutura secundária  $\alpha$ -hélice, predominante nas enzimas



Fonte: Luz (2009)

Estrutura terciária: inclui os arranjos tridimensionais de todos os átomos na proteína, inclusive nas cadeias laterais ou em qualquer grupo prostético. Sua estrutura é estabilizada pela presença de interações internas iônicas, hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, pontes de dissulfeto e interações hidrofílicas externas (Fig.3). A partir desta estrutura a proteína já pode apresentar atividade catalítica, devido as interações citadas acima<sup>1</sup>.

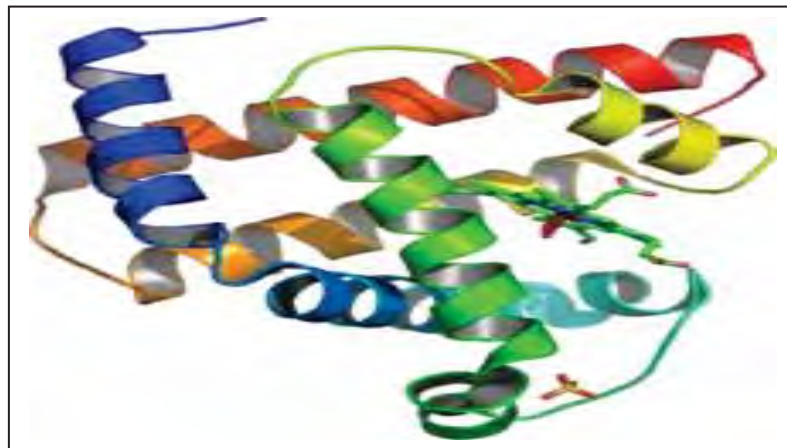
**Figura 3** – Estrutura terciária, estas podem ser globulares ou fibrosas



Fonte: Fossile (2010)

Estrutura quaternária: consiste na interação de várias subunidades (duas ou mais), estas interações são mediadas por atrações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas<sup>1</sup>.

**Figura 4** – Estrutura quaternária, neste caso com quatro subunidades



Fonte: Phillips (2008)

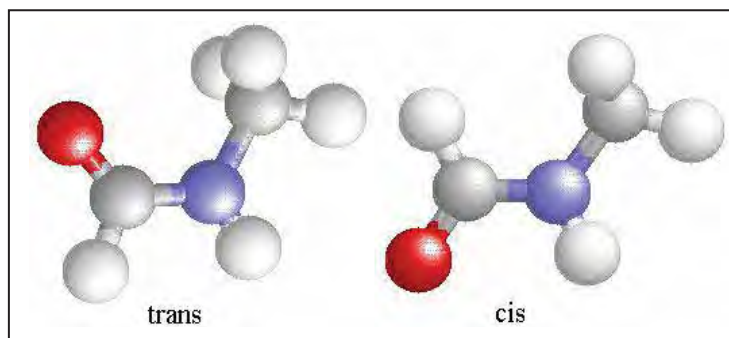
As proteínas diferem entre si quanto ao número, tipo e ordem dos resíduos aminoácidos formadores, e portanto, a forma com que a cadeia primária está disposta irá implicar em uma configuração funcional catalítica muito específica para cada enzima, o que lhe atribuirá maior ou menor afinidade com determinado substrato<sup>1</sup>.

Proteínas funcionais parecem ser tão singularmente ajustadas ao meio aquoso, que a disponibilidade de água líquida é amplamente considerada um pré-requisito crítico para atividade enzimática<sup>8</sup>. Uma conclusão natural é que a adequada compreensão da química protéica não pode ser alcançada sem uma precisa compreensão do papel da água na atividade<sup>8</sup>, assim como a sua relação com a camada de hidratação da proteína<sup>8-12</sup>. Porém não só o conhecimento do comportamento das enzimas em meio aquoso é importante. É sabido que o meio não-aquoso permite ter à mão as vantagens dos solventes orgânicos, tais como maior solubilidade de substratos apolares, deslocamento de equilíbrio termodinâmico a favor da síntese, supressão de reações aquo-dependentes paralelas<sup>13</sup>. Por outro lado enzimas tendem a apresentar baixa estabilidade e, conseqüentemente menor ou nenhuma atividade catalítica em solventes orgânicos<sup>14</sup>. Métodos computacionais são ferramentas muito úteis para investigar interações intermoleculares em sistemas líquidos, como se pode notar em algumas publicações recentes<sup>10-12</sup>. Porém no caso de moléculas protéicas, como as enzimas, a simulação é mais difícil devido à grande complexidade destas moléculas, o que exige um esforço computacional muito elevado<sup>11,12</sup>. Em função disto é usual o estudo de sistemas computacionalmente menos exigentes e a “transferência” do conhecimento adquirido para sistemas de maior interesse. Seguindo este raciocínio, neste trabalho investiga-se o comportamento da NMF em solução aquosa e não-aquosa, assim como suas interações por ligações de hidrogênio e dipolares, investigando assim a relação do meio não-aquoso e comparando esse comportamento em meio aquoso.

## 1.2 N-Metilformamida (NMF)

Amidas são frequentemente usadas como modelo de ligações peptídicas e compreender suas interações com a água e solventes orgânicos é de capital importância para compreender a solvatação de peptídeos e proteínas. Amidas simples são genericamente representadas por  $R_1OCNR_2R_3$  com  $R_i$  sendo os grupos orgânicos, dos quais os mais comuns são grupos metil, e/ou átomos de hidrogênio<sup>15</sup>. No presente trabalho utiliza-se N-metilformamida ( $HOCNHCH_3$ ) (Fig.5). Estas moléculas atuam como doadoras eceptoras de prótons através de seus grupos  $C=O$  e  $N-H$  e conseqüentemente formam ligações de hidrogênio entre si, o mesmo tipo de ligação que é conhecida por ter um papel importante na estrutura intramolecular de peptídeos e proteínas<sup>16,17</sup> e com água, com o que formam fortes ligações de hidrogênio através do grupo carbonila<sup>18</sup>. Além disso, estas moléculas também formam as chamadas ligações de hidrogênio fracas entre si, do tipo  $C-H\cdots O=C$ , que são de

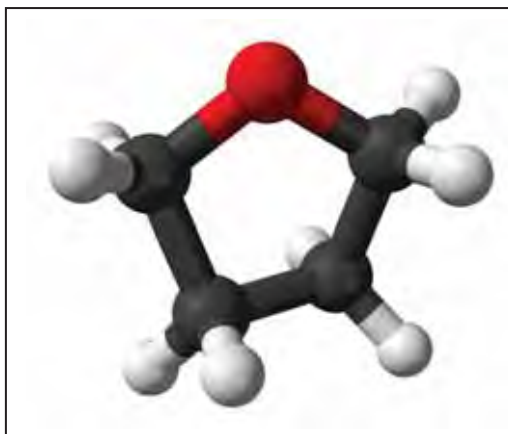
grande importância na estabilização de muitos sistemas, conforme tem sido extensivamente divulgado<sup>19-22</sup>. A existência destas interações na molécula de NMF leva à presença de estruturas tridimensionais de molécula ligadas por ligações de hidrogênio e resulta em propriedades físico-químicas do líquido com valores acentuados, como constante dielétrica ( $\epsilon$ ) = 182 a 25°C<sup>23</sup>, momento dipolo ( $\mu$ ) = 3,86D<sup>23</sup> ou 3,78D<sup>24</sup>, ponto de ebulição 199,5°C, calor de vaporização 13,77kcal.mol<sup>-1</sup> e densidade 1,01g.cm<sup>-3</sup><sup>23</sup>. A estrutura do líquido tem sido bastante estudada, tanto teoricamente<sup>11,12,25-29</sup> quanto experimentalmente<sup>17,30-35</sup>. A NMF líquida consiste dos confôrmeros *cis* e *trans*, ilustrados na Fig.5, com o grupo C=O...H-N adotando a configuração essencialmente planar da ligação peptídica<sup>24,36</sup>. Em condições normais a população do confôrmero *trans* é de cerca de 94% do número total de moléculas<sup>24,37</sup>, o que, num primeiro momento, surpreende, ao se pensar em termos de efeitos estéricos (oxigênio e o grupo metil do mesmo lado da molécula, enquanto que o hidrogênio ligado ao nitrogênio, bem menor que o grupo metil, fica do lado oposto). Ohtaki e outros<sup>38</sup> encontraram através de difratometria de raios-X, que NMF líquida é principalmente constituída de cadeias muito flexíveis de moléculas *trans* ligadas por ligações de hidrogênio, o que tem sido corroborado por outros trabalhos<sup>31,32</sup>. Hammami e cols concluíram, usando espalhamento de nêutrons e difratometria de raios-X, que cada confôrmero *trans* no líquido estabelece, em média, duas pontes de hidrogênio com moléculas vizinhas, o que confere ao líquido uma associação molecular que se assemelha à estrutura de curto alcance do sólido<sup>30,34</sup>. Schoester e outros obtiveram por dinâmica molecular, que o líquido NMF é composto por uma mistura de espécies lineares e cíclicas<sup>39</sup>. Conforme se discutiu previamente, dímeros cíclicos NMF-NMF são mais estáveis do que dímeros lineares, todavia, a estabilidade de cadeias lineares aumenta com o número de monômeros na cadeia e, por causa disto, cadeias lineares prevalecem sobre a formação de dímeros cíclicos no líquido<sup>40</sup>. A porcentagem de dímeros cíclicos no líquido deve ser muito pequena. Resultados recentes, utilizando espalhamento de nêutrons com substituição isotópica<sup>41</sup> e simulação EPSR<sup>42</sup>, indicaram que dímeros e trímeros lineares ligados por ligações de hidrogênio são espécies bastante abundantes no líquido<sup>15</sup>. Cadeias moleculares vizinhas são interconectadas por ligações de hidrogênio fracas, o que proporciona ao líquido uma estrutura tridimensional bastante rígida, e explica suas propriedades elétrica e termodinâmica bastante particulares<sup>17</sup>.

**Figura 5** – Conformeros *cis* e *trans* da NMF

Fonte: Almeida (2011)

### 1.3 Tetrahidrofurano (THF)

O THF, cuja molécula está representada na Fig.6, é um pequeno éter cíclico<sup>43</sup>, amplamente estudado, tanto teórica<sup>44-47</sup>, quanto experimentalmente<sup>43,47-50</sup> devido à sua grande aplicabilidade como solvente orgânico, a notável combinação de propriedades físico-químicas como alta volatilidade, baixo ponto de congelamento e a habilidade para solvatar compostos polares e não polares<sup>43</sup>. É um dos principais membros da classe de solventes dipolares apróticos<sup>44</sup>, que serve como meio ideal para uma variedade de reações químicas importantes<sup>51</sup>, além de apresentar hidratação eletrofílica e hidrofóbica. Sendo um solvente doador de elétrons,<sup>51</sup> encontra aplicações em diversas áreas, tal como a química farmacêutica. Estudos sobre os conformeros THF foram realizados por Rosas, Cooper e Laane<sup>52</sup>, que concluíram que métodos MM2<sup>53,54</sup> foram eficientes na previsão dos conformeros mais estáveis bem como o cálculo de suas barreiras de transição. Utilizando tais métodos encontraram que a conformação mais estável foi a  $C_2$ (twisted)<sup>55</sup>. Estudos sobre a estrutura do líquido, realizados por Bowron e cols<sup>43</sup>, através de espalhamento de nêutrons, mostraram a presença de cavidades como um componente intrínseco no interior da estrutura do líquido puro, que aparecem devido à predominante presença de empacotamento T-like das moléculas. Esta mesma conformação T-like foi encontrada por Da Silva e cols<sup>45</sup> através de simulação Monte Carlo. A molécula de THF apresenta características interessantes para estudos teóricos; como o fato de poder ser considerada rígida<sup>44</sup>, sem que tal aproximação cause diferenças significativas no resultado; apresentar solubilidade em solventes polares o que permite a simulação de misturas com solventes polares e água; e possuir grupos  $CH_2$  o que permite, também, a simulação de misturas com solventes orgânicos<sup>55</sup>.

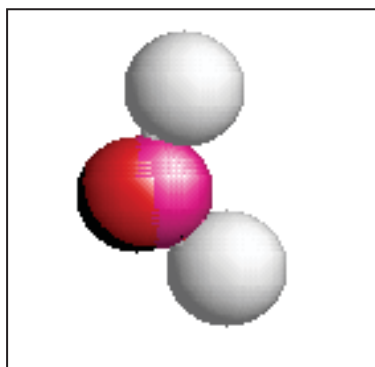
**Figura 6** – Molécula de THF

Fonte: Silva(2007)

#### 1.4. Água

A água, Fig.7, está amplamente distribuída na natureza desempenhando importantes papéis em uma gama tão variada de áreas como bioquímica, ciências da terra e química atmosférica.

O poder da água líquida como solvente decorre em parte de suas propriedades incomuns, frequentemente atribuídas à sua forte rede de ligações de hidrogênio. Sendo assim muita atenção é dedicada à compreensão dessa interação. Diferentes técnicas experimentais têm sido utilizadas para abordar esta questão<sup>56</sup>. Difração de raios-X é sensível a densidade eletrônica, que para a água é mais elevada em torno dos átomos de oxigênio. Esta técnica é então útil para obtenção da função de distribuição radial O–O. Difração de nêutrons é sensível às posições dos núcleos. Estudos com H<sub>2</sub>O, D<sub>2</sub>O e a mistura dos dois levaram a função de distribuição radial H–H, H–O bem como a O–O<sup>57</sup>. Estes resultados, juntamente com a análise teórica, levam a uma imagem da estrutura local da água, embora certamente desordenada, mais ou menos tetraédrica, com aproximadamente 3,5 ligações de hidrogênio por molécula. Isto significa que a molécula de água típica realiza duas ligações de hidrogênio através de seus átomos de hidrogênio e duas ligações de hidrogênio através de seu átomo de oxigênio<sup>57</sup>. Além de amidas e água serem eles próprios líquidos muito interessantes<sup>8,17,57</sup>, suas misturas constituem um excelente sistema para estudos de ligações de hidrogênio que podem ocorrer em cadeias de proteínas hidratadas. Neste trabalho relatam-se resultados estruturais e termodinâmicos da mistura NMF–água e NMF–THF em diferentes concentrações, obtidos através de simulação Monte Carlo.

**Figura 7** – Molécula de água

Fonte: Borges (2012)

São apresentadas, a seguir, na Tabela 1 algumas propriedades físico-químicas relacionadas dos líquidos puros.

**Tabela 1** – Propriedades Físico-Químicas dos líquidos puros

LÍQUIDO	$\epsilon$	$\mu(\text{D})$	P.E. °C	$\Delta H_{\text{vap}}(\text{kcal/mol})$	$\Delta S_{\text{vap}}(\text{cal/mol.K})$	$\rho(\text{g/cm}^3)$
NMF	182,00	3,86	199,5	13,77	29,13	1,00
THF	7,50	1,75	66,00	7,67	22,45	0,88
Água	80,00	1,85	100,00	10,51	26,08	1,00

$\epsilon$  = constante dielétrica,  $\mu$  = momento dipolo, PE = ponto de ebulição,  $\Delta H_{\text{vap}}$  = calor de vaporização,  $\Delta S_{\text{vap}}$  = entropia de vaporização,  $\rho$  = densidade. Os valores podem ser encontrados em: Lide, D. R., Handbook of Chemistry and Physics, Wiley, New York, 2002.

## CAPITULO 2 – OBJETIVOS

- Investigar o processo de solvatação do NMF em THF e compará-lo com a água.
- Contribuir, juntamente com outros trabalhos realizados no Laboratório de Química Computacional do Departamento de Física e Química da FEIS (UNESP), para esboçar uma teoria que permita prever o comportamento da ligação peptídica em função das propriedades do solvente em que se encontre.
- Contribuir no estudo do comportamento da ligação peptídica em meio não aquoso.
- Relacionar o comportamento da NMF em meio aquoso e em meio não aquoso.



## CAPITULO 3 – METODOLOGIA

O estudo da fase líquida assim como das reações que nela ocorrem são de grande interesse ao conhecimento humano, devido a importância do estado líquido para processos vitais e a diversidade de processos que se desenvolvem na fase líquida<sup>58</sup>.

Os estudos iniciais envolviam modelos físicos, que por consumirem elevado tempo computacional evoluíram naturalmente para modelos matemáticos, e deste para a realização das análises por computador. A partir dos trabalhos realizados no laboratório de Los Alamos por Metropolis e cols (1953) demonstrou-se ser a simulação computacional uma ferramenta poderosa no estudo do comportamento da fase líquida<sup>58</sup>. No início, estes estudos eram raros, mas com a crescente facilidade dos pesquisadores ao acesso a sistemas de computação, o número de estudos nesta área aumentou muito.

Em simulação computacional de líquidos o fator mais relevante é o emprego de um modelo matemático que descreva o sistema físico real de interesse da maneira mais íntegra possível. Os modelos usualmente empregados para a realização de simulações de líquidos são baseados em funções de energia potencial que dependem apenas das coordenadas das moléculas ou dos átomos, do sistema<sup>59</sup>. Neste estudo o método a ser utilizado será Monte Carlo.

### 3.1 Método Monte Carlo

Este método foi desenvolvido por Metropolis, Neumann e Ulam no final da segunda grande guerra com o objetivo de estudar a difusão de nêutrons em materiais fissionáveis<sup>60</sup>. A partir da década de 50 com a chegada a Los Alamos do computador MANIAC, nova contribuição foi realizada por Metropolis e cols<sup>60</sup>, em que determinados problemas matemáticos poderiam ser tratados pelo encontro de um análogo probabilístico, o qual é resolvido por um experimento estocástico de amostragem, sendo este experimento característico da simulação Monte Carlo, e que o diferencia de outras simulações como a Dinâmica Molecular. O método estocástico se caracteriza pelo fato de que a nova configuração a ser gerada depende apenas da configuração atual e não das anteriores, e por não depender de configurações anteriores suas configurações tornam-se independentes do tempo, eliminando-se assim a variável tempo e conseqüentemente eliminam-se todas as grandezas que a envolvem, tais como velocidade e aceleração de partículas. A geração das novas configurações se dá por seqüências numéricas aleatórias. O caráter aleatório é dado pelas configurações geométricas do sistema no caso da simulação de líquidos

### 3.1.1 Algoritmo de Metropolis (*Importance Sampling*)

Como o próprio nome diz este método foi proposto por Metrópolis e cols<sup>60</sup>, e é muito eficiente em explorar o comportamento termodinâmico de sistemas em fase líquida<sup>61</sup>. Ao propor o método Metropolis e cols perceberam que alguns problemas deveriam ser solucionados, afim de que os cálculos se tornassem viáveis. No método é utilizado a função de distribuição de Boltzman, que descreve a probabilidade de ocorrência de um determinado estado microscópico  $m$ , em função da energia,  $E_m$  e temperatura  $T$ , desse estado<sup>62,63</sup>.

$$P_B \rightarrow m = \frac{\exp\left(-\frac{E_m}{k_B T}\right)}{\sum_m \exp\left(-\frac{E_m}{k_B T}\right)} \quad \text{Eq.1}$$

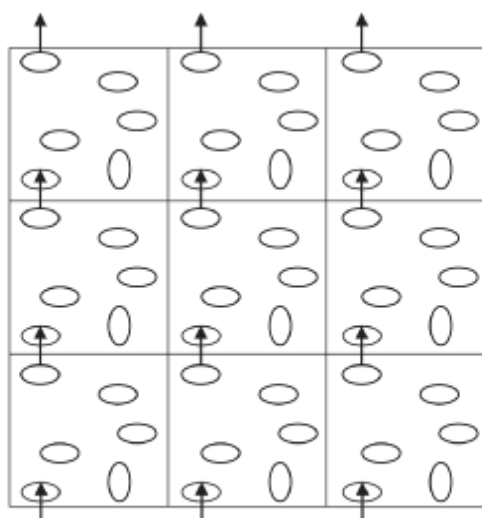
onde  $k_B$  é constante de Boltzman. O denominador da função acima é conhecido como função partição  $Z$ , sendo importante considerar a sua dependência a temperatura. Sendo a função partição uma indicação do número de estados. A temperaturas muito baixas apenas o estado de energia mais baixo é acessível. A temperatura muito altas o número torna-se infinito. Metropolis e cols propuseram um algoritmo onde configurações energeticamente desfavoráveis seriam eliminadas. Assim a partir de uma configuração inicial (atual), seriam atribuídos movimentos aleatórios as partículas, sendo gerada uma nova configuração. Calcula-se a variação de energia entre a nova configuração e a anterior. Se  $\Delta E < 0$ , a nova configuração é aceita. Se  $\Delta E > 0$  a nova configuração não é imediatamente rejeitada, um novo número aleatório  $\xi$  entre 0 e 1 é gerado e se  $\xi < \exp(-\Delta E_m/k_B T)$  a nova configuração é aceita, caso  $\xi > \exp(-\Delta E_m/k_B T)$  a configuração não é aceita e retorna-se a configuração anterior. Esta amostragem é denominada de amostragem preferencial (*importance sampling*) onde, como vimos se atribuem pesos às configurações geradas por meio de números aleatórios.

### 3.1.2 Condições de Contorno Periódicas

Nas simulações Monte Carlo o número de moléculas utilizadas na simulação é pequeno, na ordem de centenas, o que leva à presença de uma fração significativa de moléculas na superfície da caixa utilizada, fazendo com que as moléculas da superfície da caixa possam se mover para fora da mesma, levando a redução do número de moléculas. A solução encontrada, para este problema, foi replicar a caixa cúbica ao longo de todas as direções da caixa considerada central. Assim quando uma molécula é movimentada para fora

da caixa central, outra idêntica entra pelo lado oposto da caixa, situação esta denominada de condições de contorno periódica. Pode-se visualizar esta situação na Fig.8, baseada na ilustração de Allen e Tildesley<sup>58</sup>. Não há paredes no contorno da caixa central, e nem moléculas na superfície. Esta caixa simplesmente forma um conveniente sistema de eixos para mensurar as coordenada das N moléculas.

**Figura 8** – Sistema periódico bidimensional

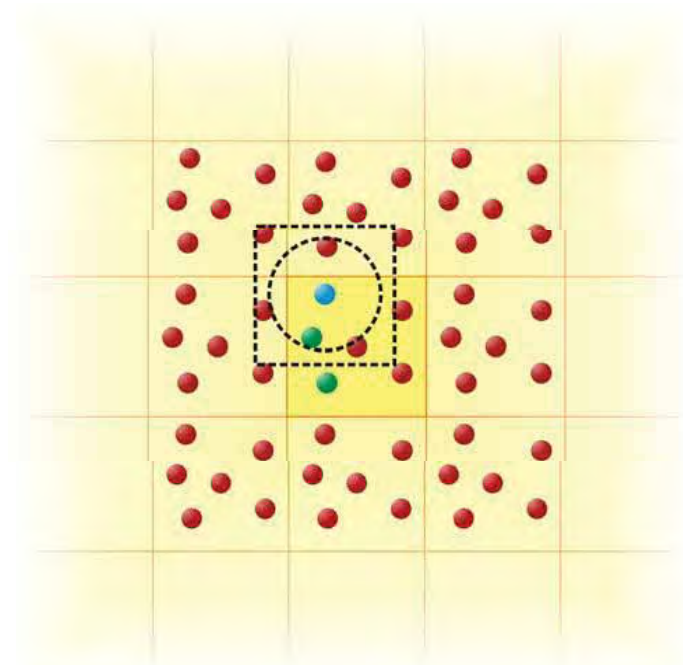


Fonte: Allen e Tildesley(1987)

O coração do programa Monte Carlo envolve o cálculo da energia potencial de uma configuração particular. Assim nas Condições de Contorno Periódicas considera-se as interações de cada molécula com as demais, o que inclui as moléculas de todas as suas réplicas tornando o cálculo inviável, pois o número de réplicas é infinito. Para solucionar este problema criou-se um raio de distância limite (raio de corte) em relação a uma molécula de interesse, sendo que as contribuições da interação de Lennard–Jones além do raio de corte é levado em conta segundo o formalismo de Allen e Tildesley<sup>58</sup>. É importante ressaltar que o raio de corte tenha magnitude de  $L/2$ , onde  $L$  é o valor da aresta, para que a molécula não venha interagir com sua própria imagem. Esta área ou volume tangenciado pelo raio de corte corresponde à chamada Convenção de Imagem Mínima. Observando a Fig. 9 pode-se entender melhor esta solução. Determina-se uma partícula no centro de uma região de tamanho e forma idênticos ao da caixa inicial (partícula em azul na Fig. 9), delimita-se a

região e apenas aquelas moléculas que estiverem com seu centro dentro desta região é que terão suas interações consideradas.

**Figura 9** – Representação bidimensional da convenção de imagem mínima



Fonte: Silva(2007)

Desta forma computa-se apenas as interações com 5 moléculas vizinhas, o que reduz significativamente o tempo computacional. A maior contribuição ao potencial intermolecular é devido aos vizinhos mais próximos. Na prática, para efeito de cálculos, não há a necessidade de utilizar um número infinito de réplicas, considerando-se apenas uma caixa e garantindo que toda a vez que uma partícula saia da caixa de um lado outra entre pelo lado oposto. Por fim no caso da Fig. 9 calcular as interações da molécula azul com as duas que estão dentro do raio de corte é precisamente equivalente contabilizar as interações desta molécula com as duas moléculas verdes<sup>55</sup>.

### 3.1.3 Cálculo da Energia Potencial do Sistema

A contribuição intermolecular de energia é dada, em geral, pela soma das interações entre cada par de moléculas  $a$  e  $b$  do sistema:

$$U = \sum E_{ab} \quad \text{Eq.2}$$

Para calcular a energia  $E_{ab}$  entre um único par de moléculas  $a$  e  $b$ , considera-se a contribuição eletrostática, descrita pelo potencial de Coulomb (Eq.3), e uma contribuição não eletrostática, descrita pela contribuição de Lennard–Jones (Eq.4).

$$E_{Coulomb} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{Eq.3}$$

$$E_{LJ} = \sum_i^a \sum_j^b \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \quad \text{Eq.4}$$

Onde  $q_i$  e  $q_j$  são as cargas dos sítios  $i$  pertencentes às moléculas  $a$  e dos sítios  $j$  pertencentes às moléculas  $b$ ;  $\epsilon_0$  é o coeficiente de permissividade do vácuo;  $r_{ij}$  é a distância entre os sítios em ângstrom.

Sendo assim, a energia entre duas moléculas  $a$  e  $b$  é descrita pela soma das equações anteriores:

$$E_{ab} = \sum_i^a \sum_j^b \left[ 4\epsilon_{ij} \left( \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right) + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right] \quad \text{Eq.5}$$

Os termos cruzados  $A_{ij}$  e  $B_{ij}$  são calculados através das regras de cruzamento:

$$A_{ij} = A_{ii} A_{jj}^{1/2}, B_{ij} = B_{ii} B_{jj}^{1/2} \quad \text{Eq.6}$$

$$\text{Com } A_{kk} = 4\epsilon_{kk} \sigma_{kk}^{12} \quad e \quad B_{kk} = 4\epsilon_{kk} \sigma_{kk}^6$$

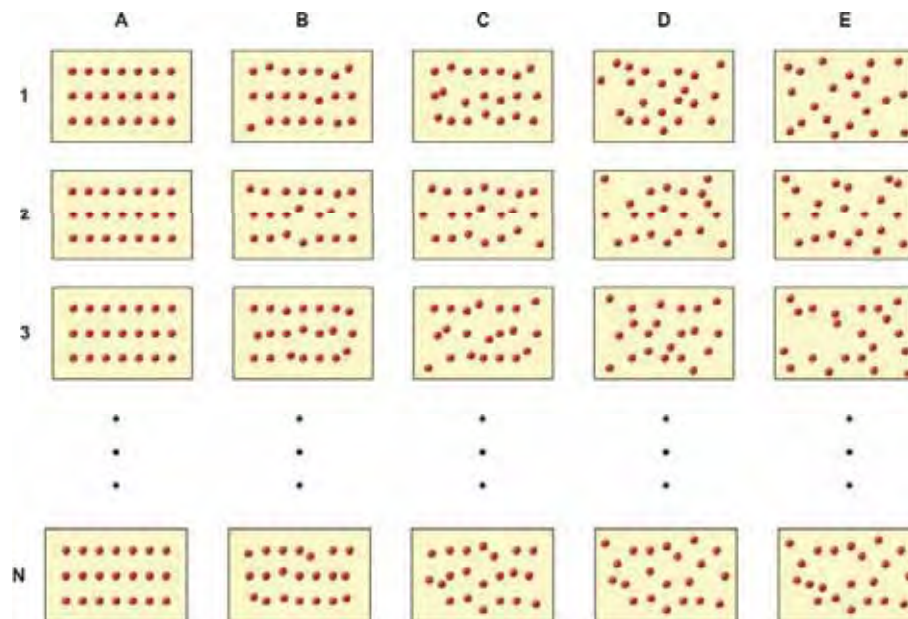
Onde  $\epsilon$  é a profundidade do poço do potencial de Lennard–Jones e  $\sigma$  a distância no qual o potencial interpartícula corresponde ao valor de epsilon.

### 3.1.4 Ensemble Estatístico

O ensemble utilizado neste trabalho é o NpT, onde N é o número de moléculas, p a pressão e T a temperatura. Entende-se por ensemble estatístico um conjunto composto por um número N muito grande de sistemas microscópicos semelhantes que descrevem

adequadamente o sistema macroscópico em estudo<sup>55,63</sup>. Constrói-se um ensemble replicando-se muitas vezes o sistema em estudo, e aplicando cada uma destas réplicas ao mesmo experimento, assim as observações são feitas sobre esses vários sistemas semelhantes. Supondo um sistema constituídos por  $N$  moléculas de um gás torna-se difícil realizar previsões sobre uma única observação<sup>55</sup>. Desta maneira fazendo observações sobre  $N$  réplicas destes sistemas semelhantes em um dado instante  $t$ , pode-se determinar qual a ocorrência de determinado evento. Na Figura 10 há a ilustração de um conjunto de  $N$  sistemas que evoluem com o tempo. Cada uma das linhas horizontais representa um microsistema. Na simulação de Monte Carlo consideram-se um único instante  $t$ , observando apenas as linhas verticais D e E, ou seja, após o sistema já estar em equilíbrio. Estas configurações são independentes do tempo. No método de Monte Carlo gera-se configurações aleatórias para um sistema, e as propriedades que se deseja conhecer (energia interna, densidade, entalpia, etc) são obtidas a partir de cálculos da média sobre todas as configurações<sup>55</sup>.

**Figura 10** – Um conjunto de  $N$  sistemas submetidos ao mesmo experimento. Cada linha horizontal representa a evolução de um sistema ao longo do tempo. As linhas verticais representam *ensembles*.



Fonte: Silva(2007)

### 3.2 Função de Distribuição Radial de Pares

A partir da função de distribuição radial de pares  $g(r)$  é possível obter informações sobre o arranjo estrutural do líquido, tais como a existência e o provável tipo de interações intermoleculares e o número de camadas de solvatação da molécula.

A função  $g(r)$  entre os pares de átomos  $i$  e  $j$ , é calculada pela fórmula:

$$g_{ij} = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j} \quad \text{Eq.7}$$

onde  $r$  é a distância entre as partículas  $i$  e  $j$ ,  $N_{ij}(r, r + \Delta r)$  é o número médio de partículas  $j$  dentro da casca esférica de largura  $\Delta r$ , cujo centro esta sobre a partícula de referência  $i$ , e  $\rho_j$  é a densidade numérica média de  $j$  na caixa de simulação.

A função de distribuição radial de pares é, portanto, a razão entre a probabilidade de se encontrar um átomo da espécie  $j$  à uma certa distância radial do átomo  $i$  e a probabilidade de se encontrar esse par de átomos em um sistema aleatoriamente distribuído com densidade similar<sup>64</sup>.

### 3.3 Número de Coordenação

Através dos picos das funções de distribuição radial temos as distâncias médias mais prováveis entre os vizinhos, que para líquidos são associados a sua camada de solvatação. A integração da Eq.7 até os mínimos correspondentes, fornece estimativa do número de vizinhos, ou número de coordenação, segundo a equação abaixo:

$$N_{r_0} = \int_0^{R_0} 4\pi \rho_j r^2 g(r) dr \quad \text{Eq.8}$$

onde,  $\rho_j$  é a densidade do líquido,  $r$  a distância interatômica e  $r_0$  é a posição do primeiro mínimo.

### 3.4 A Simulação

O programa para o estudo das propriedades termodinâmicas e estruturais da mistura NMF-THF e NMF-Água utilizado foi o DIADORIM desenvolvido pelo Laboratório de Química Teórica da Universidade Federal de São Carlos<sup>65</sup> o qual utiliza o método de Monte Carlo<sup>65</sup> com algoritmo de Metropolis<sup>58,66</sup>, condições de contorno periódicas e convenção de imagem mínima<sup>58,66</sup>.

Os estudos foram realizados tanto em líquidos puros quanto para as diferentes concentrações de misturas, 12,5 a 87,5 %, com intervalos de 12,5, de THF ou água na mistura.

Os parâmetros  $\sigma_k$ ,  $\epsilon_k$  e  $q_k$ , para as três moléculas, utilizadas neste trabalho, estão listados tabela nas 2, 4 e 7, assim como as geometrias atômicas estão nas tabelas 3, 5 e 6. Uma completa interação intermolecular foi considerada para todas as moléculas com pelo menos um átomo dentro de um raio de corte de 11,0Å. A contribuição da interação de Lennard–Jones além do raio de corte foi levado em conta segundo o formalismo de Allen e Tildesley. Interações eletrostáticas de longo alcance não foram consideradas. Tal aproximação tem sido sistematicamente empregada a fim de minimizar esforços computacionais<sup>66</sup>. Os líquidos foram simulados como moléculas rígidas tendo se utilizado para a água o modelo TIP4P desenvolvido por Jorgensen e cols<sup>67</sup> (neste modelo a carga do oxigênio é deslocada para o ponto M), para a NMF o modelo OPLS\_aa<sup>21</sup> otimizado em nosso laboratório e para o THF o modelo OPLS<sup>54</sup>. As simulações foram feitas no ensemble isotérmico–isobárico (NpT) com T=298,15K, p=1atm, em uma caixa com 400 moléculas. Começando a partir da distribuição molecular inicial na caixa, novas configurações são geradas aleatoriamente por translação e rotação de uma molécula escolhida ao acaso. Tendo uma nova configuração, a energia potencial do sistema é calculada através da Eq.2 e tal energia é comparada com a energia anterior. Assim a nova configuração é aceita ou não dependendo da relação entre a energia das sucessivas configurações. Os valores das etapas de translação( $\Delta r$ ) e rotação( $\Delta \Theta$ ) foram ajustados para uma razão aceite/tentativa entre 42 a 45%. Além disso, novas configurações devem ser geradas afim de permitir a relaxação no volume do sistema, de tal forma a manter a densidade dos líquidos constantes. Uma mudança no volume era tentada a cada 500 movimentos moleculares e as variações de volume ( $\Delta V$ ) eram ajustados para que se conseguisse a mesma relação aceite/tentativa anteriormente citada<sup>21,64,66,68</sup>. Cada simulação de um novo sistema (uma nova concentração) inicia-se com uma fase de equilíbrio de  $2,4 \times 10^7$  configurações, seguida de uma fase de  $2,4 \times 10^7$  configurações para os cálculos das médias das propriedades termodinâmicas e estruturais. As incertezas estatísticas foram calculadas em diferentes blocos de cálculos de médias de  $2 \times 10^5$  configurações.



**Tabela 2** – Parâmetros moleculares para Água.

Sítio	$\sigma/\text{Å}$	$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	q/ua
Oxigênio (O)	3.154	0.155	0.000
M	0.000	0.000	-1.040
Hidrogênio(H)	0.000	0.000	0.520

**Tabela 3** – Geometrias moleculares para Água

Sítio	X	Y	Z
Oxigênio(O)	0.000	0.000	0.000
M	0.000	0.150	0.000
Hidrogênio(H)	0.756	0.585	0.000
Hidrogênio(H)	-0.756	0.585	0.000

**Tabela 4** – Parâmetros moleculares para THF

Sítio	$\sigma/\text{Å}$	$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	q/ua
Oxigênio(O)	3.000	0.170	-0.500
CH <sub>2</sub> (O)	3.800	0.118	0.250
CH <sub>2</sub>	3.905	0.118	0.000

**Tabela 5** – Geometrias moleculares para THF.

Sítio	X	Y	Z
Oxigênio(O)	-0.4723	1.1257	-0.1504
CH <sub>2</sub> (O)	-1.1861	0.0000	0.2809
CH <sub>2</sub>	1.0101	0.7731	0.0481
CH <sub>2</sub>	1.0101	-0.7731	0.0481
CH <sub>2</sub> (O)	-0.4723	-1.1257	-0.1504

**Tabela 6** – Geometrias moleculares para NMF

Sítio	X	Y	Z
C1	-0.0278	0.2582	0.0937
O2	-0.1725	1.3901	0.5005
C3	-1.2148	-0.5675	-0.3687
H4	-1.9437	-0.6813	0.4654
H5	-1.7201	-0.0582	-1.2204
H6	-0.9024	-1.5827	-0.7026
C7	1.3384	-0.3991	0.0213
H8	2.1352	0.2907	0.3816
H9	1.5704	-0.6805	-1.0308
H10	1.3553	-1.3134	0.6567

**Tabela 7** – Parâmetros moleculares para NMF.

Sítio	$\sigma/\text{Å}$	$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	q/ua
C1	3.75000	0.10500	0.340
N4	3.25000	0.14000	-0.700
O2	2.96000	0.21000	-0.460
H3	2.75000	0.03800	0.120
C6	3.20000	0.05000	0.105
H5	0.00000	0.00000	0.415
H(7,8,9)	2.35000	0.01700	0.060

## CAPITULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

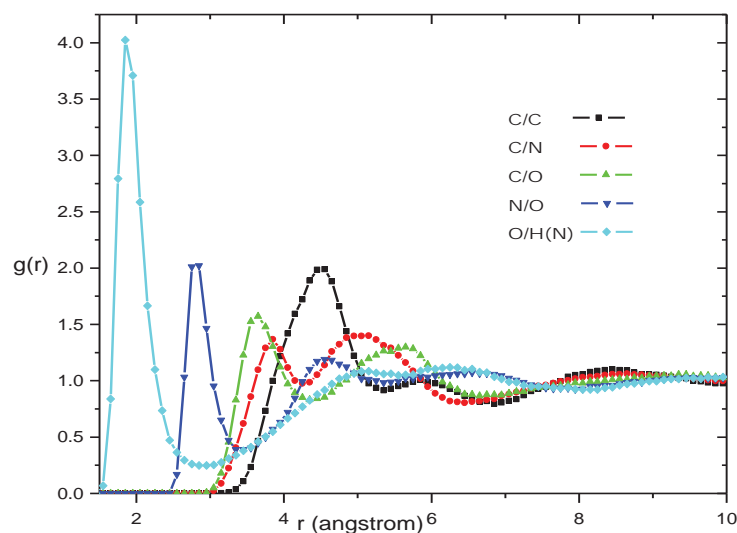
### 4.1 Análise Estrutural

A seguir apresentam-se os resultados, referentes a análise estrutural dos líquidos puros THF, Água e NMF, e misturas binárias THF–NMF e Água–NMF.

#### 4.1.1 N–Metilformamida.

Com a finalidade de adquirir confiança que as simulações realizadas neste trabalho reproduzam de maneira satisfatória a estrutura do líquido, realizou-se a simulação de NMF puro e os resultados obtidos de densidade ( $\rho$ ) e entalpia de vaporização ( $\Delta H_{\text{vap}}$ ) foram comparados com os experimentais. Observa-se que os valores teóricos ( $\rho=1,007 \pm 0,006 \text{ g cm}^{-3}$  e  $\Delta H_{\text{vap}}=13,82 \pm 0,08 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) apresentam boa concordância com os experimentais ( $\rho=1,01 \text{ g cm}^{-3}$  e  $\Delta H_{\text{vap}}=13,77 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), também o gráfico de  $g(r)$ , representado na Figura 11, obtido neste trabalho é muito semelhante ao gráfico obtido por Cordeiro e Soper<sup>17</sup> através da difração de nêutrons e posterior refinamento estrutural por potencial empírico (EPSR), para as mesmas correlações entre os átomos de moléculas vizinhas. O resultado teórico está representado no gráfico da Fig.11.

**Figura 11** – Funções radiais de pares para o NMF puro, obtidos na simulação Monte Carlo

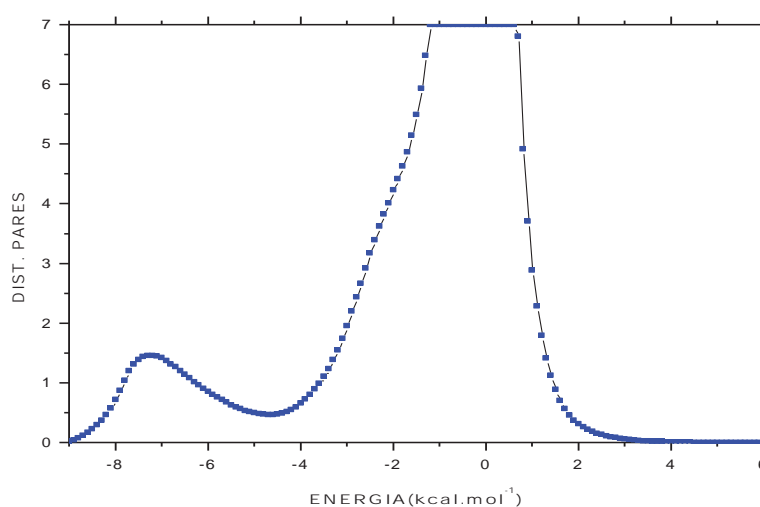


Fonte: Borges(2012)

No gráfico de  $g(r)$  nota-se a presença de bandas estreitas e bem definidas, em valores baixos de  $r$ , o que indica que o líquido NMF é bem estruturado, apresentando camadas de solvatação bem definidas. A correlação N–H...O, apresenta um pico em  $1,87\text{Å}$  indicando provavelmente uma ligação de hidrogênio. A correlação N...O apresenta sua amplitude máxima em  $2,81\text{Å}$ , mostrando que os átomos N–H...O são praticamente colineares, sendo este mais um indicativo da presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF no líquido. Os dois resultados concordam com os valores comumente aceitos para caracterizar a presença de ligações de hidrogênio no líquido, com a distância N–H...O entre  $1,2$  e  $2,2\text{Å}$ . A correlação N...O, fortemente repulsiva, apresenta pico estreito e bem definido, o que indica, no caso do NMF, a presença de ligações de hidrogênio fortes o suficiente para manter uma estrutura rígida no líquido. A presença de ligações de hidrogênio explicam os elevados valores das propriedades físico-químicas, como densidade, entalpia de vaporização, ponto de ebulição e constante dielétrica do líquido, valores estes citados anteriormente. Objetivando maior compreensão da estrutura deste líquido, construiu-se o gráfico de distribuição de energia de pares ao longo da simulação para as correlações intermoleculares (Fig.12). Este gráfico apresenta forma bimodal, uma característica de líquidos que apresentam ligações de hidrogênio entre suas moléculas, como já discutido na literatura<sup>16</sup>. Comparando este mesmo

gráfico com de outros solventes orgânicos, como acetona<sup>21</sup>, verifica-se que estes apresentam gráfico de forma monomodal, ao contrário da NMF, e que a energia entre os pares é significativamente mais negativa para o NMF líquido. Neste gráfico é notada a presença de um ombro do lado esquerdo do pico principal que sugere a presença de dímeros mais estáveis que as médias das interações (pico principal).

**Figura 12** – Distribuição de energia de pares ao longo da simulação da NMF líquida.

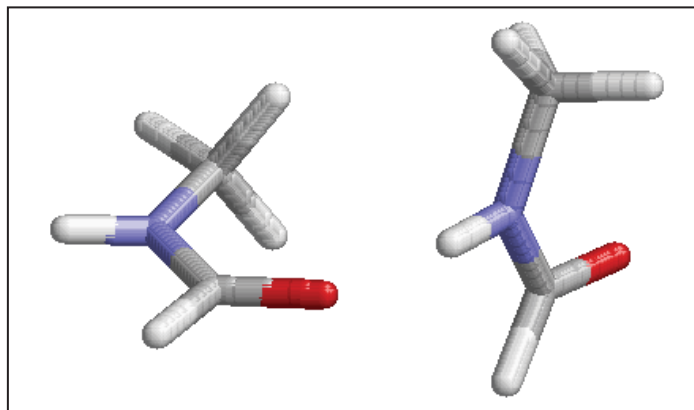


Fonte: Borges(2012)

Fez-se então uma busca na caixa de simulação como objetivo de encontrar o dímero mais representativo no líquido. Sendo este representado na Figura 13.

**Figura 13** – Geometria do dímero estatisticamente mais representativo no líquido.

Alguns parâmetros geométricos são: ângulo (N–H···O) = 177°,  $r(\text{H}\cdots\text{O}) = 1,75\text{Å}$ ,  $r(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,71\text{Å}$ ,  $r(\text{C}\cdots\text{C}) = 4,29\text{Å}$ ,  $r(\text{O}\cdots\text{C}(\text{Me})) = 3,84\text{Å}$ ,  $r((\text{C}=\text{O})\text{H}\cdots\text{O}) = 3,43\text{Å}$ .



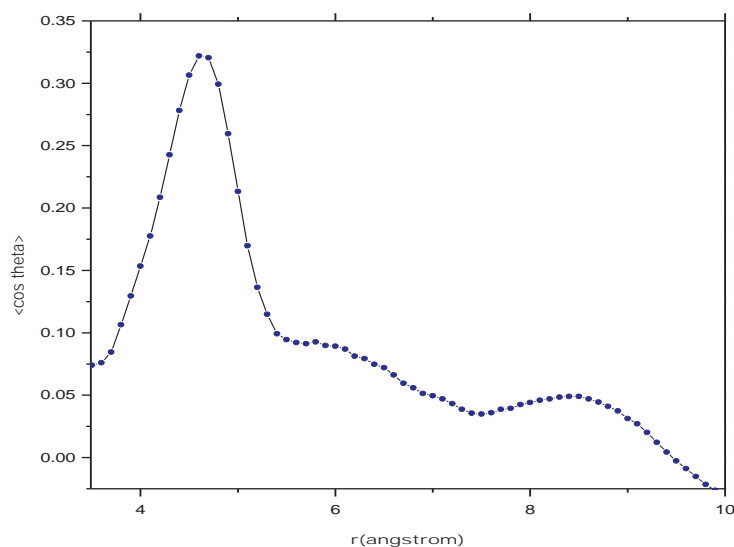
Fonte: Borges(2012)

Considerando-se os parâmetros geométricos referentes ao dímero listados na Fig. 13, nota-se uma considerável concordância entre as distâncias relativas aos átomos nos dímeros com as distâncias referentes ao gráfico de  $g(r)$  representado na Figura 11. Sendo que os valores de ângulo para a correlação N–H···O, entre 130 e 180°, e a distância (N)H···O confirmam o que é aceito na literatura para a definição de ligações de hidrogênio, fortalecendo a idéia de um líquido com moléculas interagindo entre si por ligações de hidrogênio. Ressalta-se ainda a distância entre os átomos de O e H do grupo carbonila da molécula adjacente ( $r = 3,43\text{Å}$ ) que, segundo a literatura pode ser associado a ligações de hidrogênio fracas<sup>19</sup>, ligações estas que desempenham um papel importante na estrutura do líquido.

Com a finalidade de obter mais detalhes sobre as interações intermoleculares no líquido foi plotado o gráfico de correlação de dipolos entre as moléculas, com  $\langle \cos\theta \rangle$  em função da distância C···C, mostrado na Figura 14, onde  $\theta$  é o ângulo entre o vetor momento dipolo de duas moléculas que estão consideradas. Este gráfico concorda com o que é ilustrado no gráfico de  $g(r)$  (Fig.11), pois apresenta uma correlação entre C···C muito forte entre 3 e 5Å. Observa-se a mesma concordância em relação ao dímero (Fig.13) com a distância para a correlação C···C.

O gráfico indica que as moléculas mais próximas no líquido estão orientadas de tal forma que os momentos de dipolo se orientam entre si preponderantemente em ângulos próximo a  $70^\circ$  e que a correlação dipolar de longo alcance tende a ser perpendicular. Esse comportamento sugere uma camada de solvatação com elevada estruturação.

**Figura 14** – Correlação dipolo–dipolo média em função da distância C...C, para NMF, onde teta é o ângulo entre os momentos dipolo das moléculas.



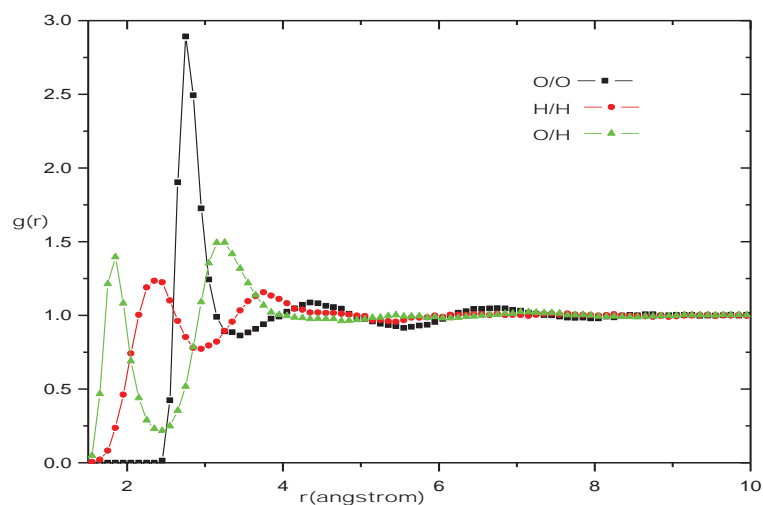
Fonte: Borges(2012)

#### 4.1.2 Água

Na sequência realizou-se a simulação da água pura. Os resultados das propriedades físico-químicas, como densidade ( $\rho$ ) e entalpia de vaporização ( $\Delta H_{\text{vap}}$ ), obtidos nesta simulação apresentam excelente concordância com os valores experimentais como pode-se observar,  $\rho=1,00\text{g cm}^{-3}$  <sup>69</sup> e  $\Delta H_{\text{vap}}=10,51\text{kcal mol}^{-1}$  <sup>70</sup> (experimentais), e  $\rho=1,014 \pm 0,008\text{ g cm}^{-3}$  e  $\Delta H_{\text{vap}}=10,64 \pm 0,01\text{kcal mol}^{-1}$  (teóricos). Na Figura 15 mostra-se o gráfico de  $g(r)$  obtido que apresenta boa concordância com os resultados obtidos através da simulação realizada por Jorgensen e cols,<sup>67</sup> e com os resultados obtidos por Soper<sup>71</sup> por difração de nêutrons e de raios-X com posterior EPSR.



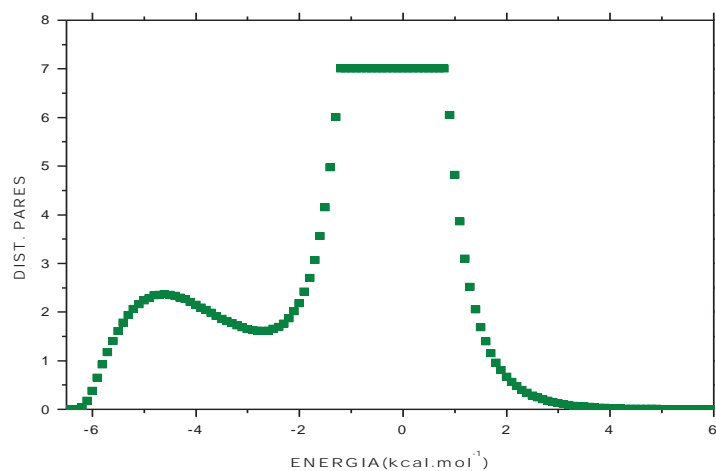
**Figura 15** – Curvas de  $g(r)$  para a água a partir da simulação de Monte Carlo



Fonte: Borges(2012)

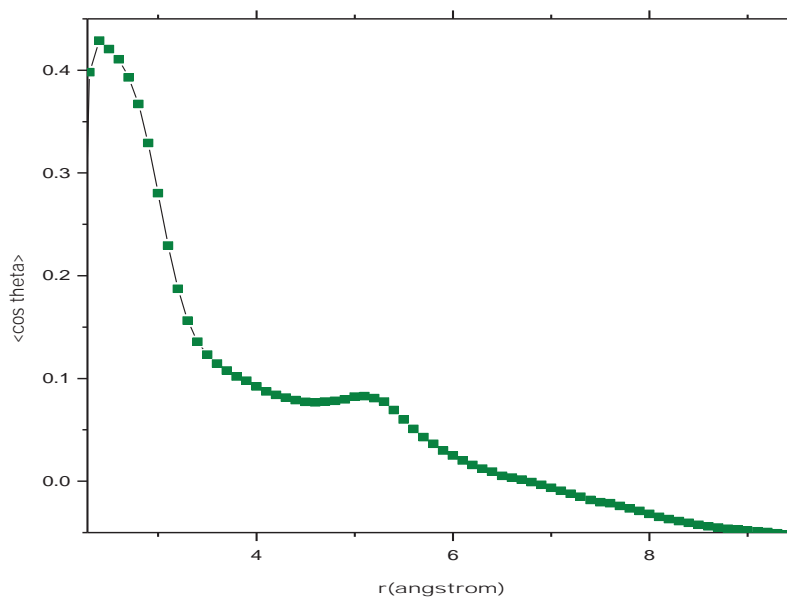
Faz-se aqui as mesmas observações feitas na discussão sobre NMF, pois verifica-se nas curvas de  $g(r)$  da Fig.15, semelhanças com curvas de  $g(r)$  da NMF, ou seja, uma curva estreita com amplitude máxima em  $1,85\text{Å}$  para a correlação  $\text{O}\cdots\text{H}$ , sugerindo fortemente a presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas. A correlação  $\text{O}\cdots\text{O}$  tem sua amplitude máxima em  $2,77\text{Å}$  mostrando que os átomos  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$  são praticamente colineares, outro indicativo da presença de ligação de hidrogênio entre as moléculas. Além disto, a interação fortemente repulsiva  $\text{O}\cdots\text{O}$  apresenta um pico bem definido e estreito, indicando, neste caso, que as ligações de hidrogênio são suficientemente fortes para manter a estrutura rígida no líquido. Nas Figs.16 e 17, são ilustrados os gráficos referentes a distribuição de energia de pares ao longo da simulação para as correlações intermoleculares e de correlação dipolo-dipolo entre as moléculas, respectivamente.

**Figura 16** – Distribuição de pares de energia ao longo da simulação, para água



Fonte: Borges(2012)

**Figura 17** – Correlação dipolo–dipolo média em função da distância O...O, para a água, onde theta é o ângulo entre os momentos dipolo das duas moléculas de água consideradas



Fonte: Borges(2012)

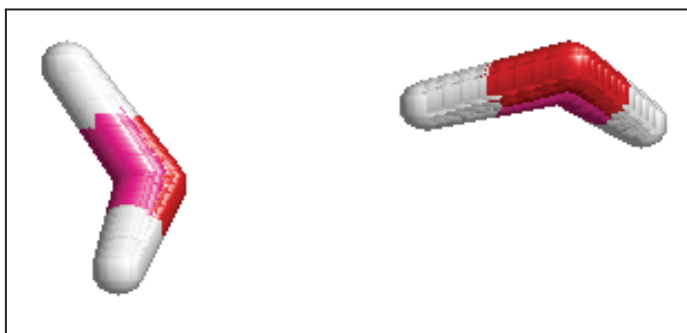
Como no gráfico de  $g(r)$  (Fig.15), aqui também se observa concordância com os resultados obtidos por Jorgensen e cols<sup>67</sup>. Em relação à NMF notamos que a distribuição de energia (Fig.16) é menos negativa para a água. Esta apresenta seu primeiro pico próximo a  $-4,7\text{kcal mol}^{-1}$  e o NMF em  $-7,3\text{kcal mol}^{-1}$ , sugerindo que a atração entre as moléculas de NMF ocorra com maior intensidade que entre as moléculas de água, o que concorda com o valor de entalpia de vaporização maior para o NMF ( $13,83\text{kcal mol}^{-1}$ ) que para a água ( $10,64\text{kcal mol}^{-1}$ ). Não esquecendo de destacar que este gráfico (Fig.16) como na NMF apresenta forma bimodal, característico de líquidos que apresentam ligações de hidrogênio.

O gráfico de Figura 17 indica que a distâncias menores as moléculas estão orientadas de tal forma que os ângulos se orientam entre si em valores próximos a  $65^\circ$ , e que a correlação dipolar de longo alcance tende a ser perpendicular.

Enfim para complementar o estudo sobre a estrutura da água líquida foi realizada a busca na caixa de simulação pelo dímero estatisticamente mais representativo, que está representado na Figura 18.

**Figura 18** – Geometria do dímero estatisticamente mais representativo no líquido.

Alguns parâmetros geométricos são: ângulo (O–H...O) =  $173^\circ$ ,  
 $r(\text{H}\cdots\text{O}) = 1,76\text{Å}$ ,  $r(\text{O}\cdots\text{O}) = 2,63\text{Å}$ ,  $r(\text{H}\cdots\text{H}) = 2,3\text{Å}$ .



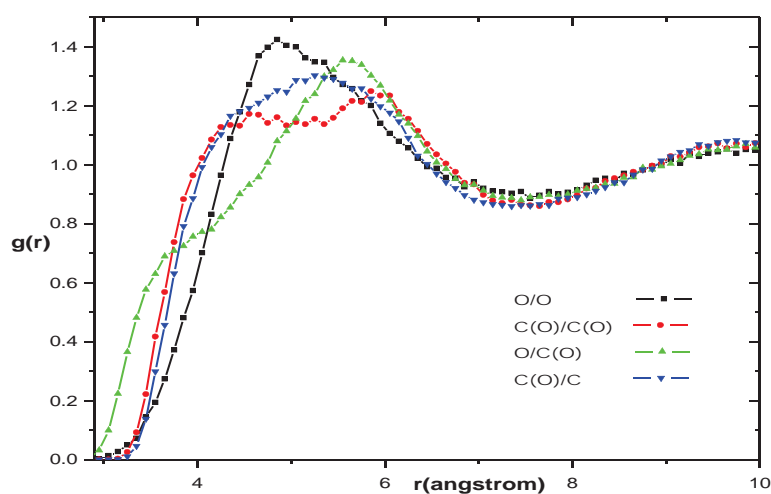
Fonte: Borges(2012)

Observam-se alguns parâmetros geométricos relacionados ao dímero listados na Fig. 18. É verificado que os valores das distâncias entre os átomos estão concordantes com os valores para  $g(r)$  (Fig.15), para as mesmas correlações, assim como o ângulo (O–H...O) e a distância (H...O) então dentro dos valores relatados na literatura para ligações de hidrogênio.

### 4.1.3 Tetrahydrofurano

Os resultados de  $g(r)$  obtidos neste trabalho são mostrados na Fig.19. Os resultados apresentam boa concordância com os obtidos através de difratometria de nêutrons com posterior refinamento por EPSR realizados por Bowron, Finney e Soper<sup>43</sup>. Por outro lado os valores de densidade e entalpia de vaporização encontrados na simulação de Monte Carlo estão próximos dos experimentais,  $\rho = 0,888\text{g cm}^{-3}$  e  $\Delta H_{\text{vap}} = 7,67\text{kcal mol}^{-1}$ (experimentais), e  $\rho = 0,898 \pm 0,007\text{g cm}^{-3}$  e  $\Delta H_{\text{vap}} = 7,87 \pm 0,01\text{kcal mol}^{-1}$ (teóricos). Como em NMF e água, pode-se observar que o modelo teórico é capaz de reproduzir com boa aproximação os resultados experimentais, sendo então este modelo útil para o estudo do comportamento do líquido. Neste gráfico de função radial de pares as bandas apresentam-se largas e a distâncias maiores de  $r$  do que as encontrados no NMF e  $\text{H}_2\text{O}$ , o que sugere a presença de interações intermoleculares mais fracas, e elevada mobilidade entre estas interações, indicando que o THF é um líquido pouco estruturado. O primeiro pico, praticamente um ombro, aparece apenas à distância de aproximadamente  $3,7\text{\AA}$  entre os sítios  $\text{O}\cdots\text{C}(\text{O})$ , sugerindo que este ombro, também presente em éteres acíclicos como EDM, EDE e EME<sup>44</sup>, correspondem à interações atrativas coulômbicas entre grupos adjacentes O e  $\text{C}(\text{O})$ <sup>72</sup>. Os resultados explicariam os baixos valores das propriedades físico-químicas apresentadas por este líquido.

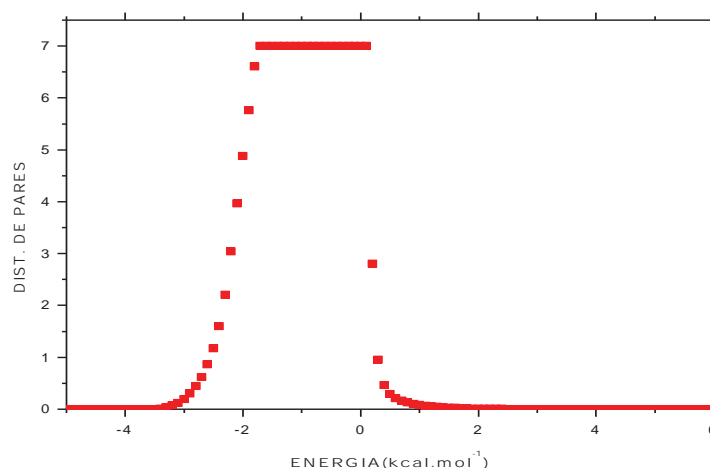
**Figura 19** – Curvas de  $g(r)$  a partir da simulação de Monte Carlo para o THF



Fonte: Borges(2012)

Dando continuidade, e com a finalidade de obter maiores informações sobre a estrutura deste líquido, graficou-se de distribuição de energia de pares ao longo da simulação para as correlações intermoleculares. O gráfico obtido está mostrado na Fig.20:

**Figura 20** – Distribuição de pares de energia ao longo da simulação para THF

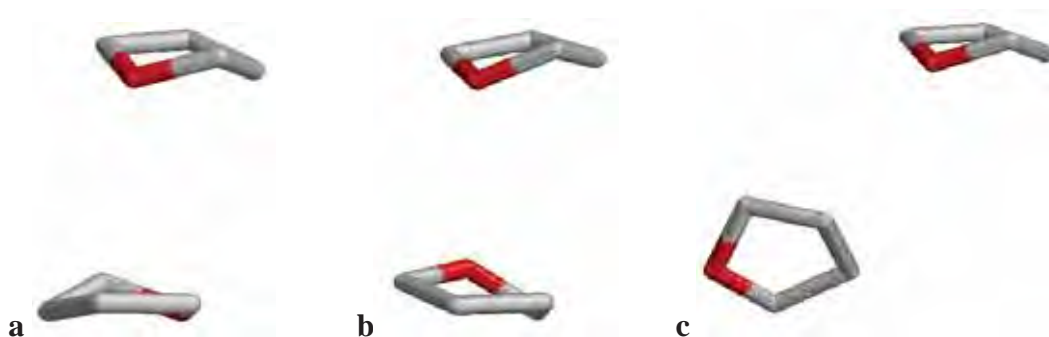


Fonte: Borges(2012)

Ao contrário de líquidos bem estruturados e formados por ligações de hidrogênio cujos gráficos apresentam forma bimodal, este gráfico se apresenta monomodal, a distribuição de energia é mais estreita, como observada também na acetona<sup>21</sup>. É relevante o fato da banda de distribuição surgir apenas após  $-3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , mostrando que a interação entre as espécies mais estáveis não são tão atrativas como no NMF e  $\text{H}_2\text{O}$ . Nota-se que os resultados obtidos concordam com o que já foi observado no gráfico da Fig. 19, sugerindo que as interações intermoleculares no THF líquido são de menor intensidade, provavelmente interações dipolo. Diferente do observado na acetona<sup>21</sup>, não há presença de ombros no lado esquerdo da curva, sugerindo que a correlação entre as moléculas é mais seletiva que nos casos anteriores analisados, o que concorda com o trabalho de Bowron, Finney e Soper<sup>43</sup>, o qual sugere uma estrutura líquida dominada por um arranjo, tipo T-like (o oxigênio de uma molécula apontado para o centro do anel de uma molécula vizinha). Prosseguindo, então, a análise estrutural e através dos resultados observados para as  $g(r)$ s no THF, fez-se a busca na caixa de simulação

em uma distância entre 3,0 a 7,5Å, uma vez que o THF se comporta como um líquido bem menos estruturado que os anteriores e as curvas ilustradas na  $g(r)$  (Fig.19) são largas sugerindo elevada mobilidade para as correlações (interações). O resultado esta ilustrado na Figura 21, relacionado as imagens dos dímeros, foram coletados três dímeros diferentes um para cada distância, mostrados na Tabela 8.

**Figura 21** – Geometria dos dímeros estatisticamente mais representativos, em função da distância, no líquido. Alguns parâmetros geométricos são:  
 $r(O\cdots C(O)) = 3,53\text{Å}$ ,  $r(O\cdots O) = 5,26\text{Å}$ ,  $r(C(O)\cdots C(O)) = 4,66\text{Å}$ ,  $r(C(O)\cdots C) = 6,22\text{Å}$



Fonte: Borges(2012)

**Tabela 8** – Dímeros em função da distância em que se encontram.

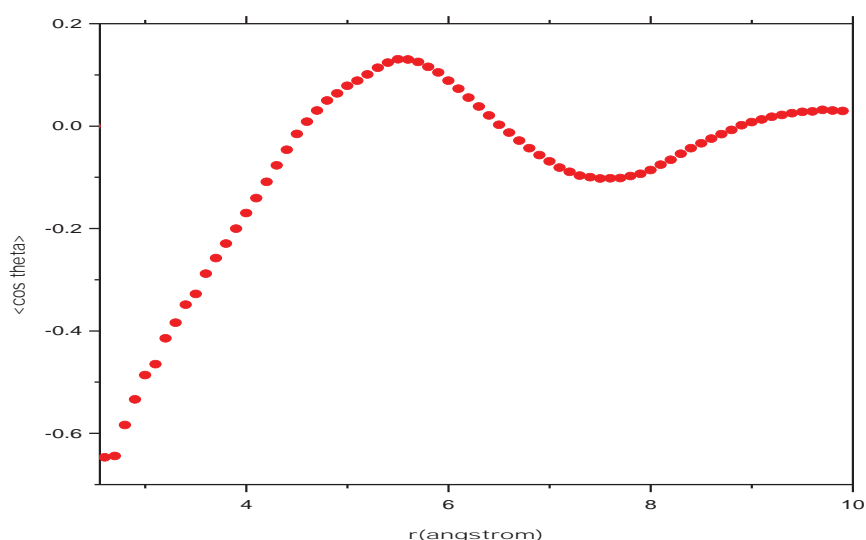
Dímero	a	b	c
Distância	3 a 4Å	4 a 6Å	6 a 7,5Å

Com os resultados apresentados fica claro que a medida que a distância aumenta o ângulo entre as moléculas vai se aproximando de 90° (perpendicular). Embora tenha sido observado três dímeros diferentes, os parâmetros geométricos encontrados nos diferentes dímeros se mostraram próximos, por isso é listado apenas os valores referentes ao dímero da Figura 14 c, para as correlações  $O\cdots C(O)$ ,  $C(O)\cdots C(O)$  e  $C\cdots C(O)$  da molécula vizinha. Estes valores apresentam uma boa concordância com as distâncias entre os átomos relacionados com o gráfico da Fig.19. Além disso observa-se a concordante disposição dos dímeros com o

observado por Bowrow, Finney e Soper em um arranjo T-like, tornando-se mais evidente tal arranjo a distâncias maiores.

Dando seqüência aos estudos no THF líquido plotou-se um gráfico de correlação entre os momentos de dipolo (Fig.22). Observa-se neste gráfico que o ângulo entre o momento dipolo de duas moléculas que estão consideradas orienta-se a  $50^\circ$ , e tendem a  $86^\circ$  à medida que a distância aumenta, e ficam oscilando próximo a esse ângulo para distâncias maiores, tendendo a ser perpendiculares(T-like), concordante, também, com o observado nos dímeros (Fig.21).

**Figura 22** – Correlação dipolo–dipolo média em função da distância O...O, para o THF onde  $\theta$  é o ângulo entre os momentos dipolo das duas moléculas de THF consideradas.

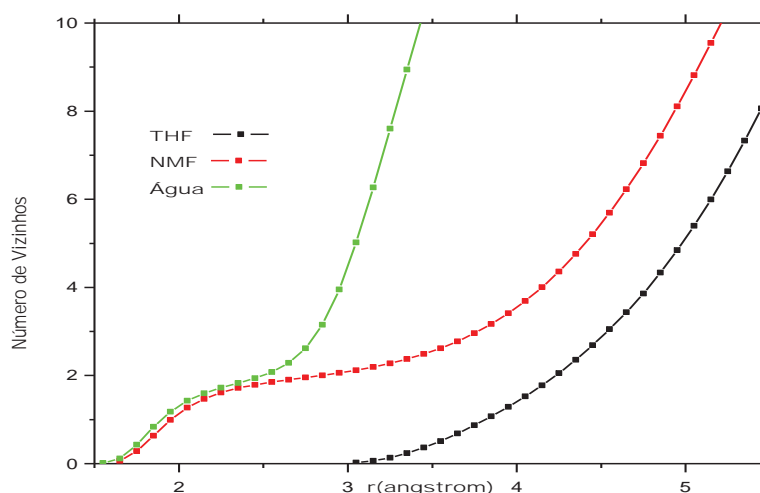


Fonte: Borges(2012)

Para concluir a primeira parte deste trabalho, o gráfico da Figura 23 apresenta o número de coordenação em função da distância nos três líquidos e na Figura 24 é representada a caixa de simulação final, para estes líquidos.

Está claro que tanto para a água quanto para o NMF a presença de um platô, nas suas respectivas curvas, ilustradas no gráfico da Figura 23 indica uma bem estruturada camada de solvatação, já no THF é observado um aumento exponencial, característico de líquidos menos organizados.

**Figura 23** – Número de vizinhos em função da distância para NMF (para a correlação (N)H...O), THF(para a correlação (O)C...O) e Água (para a correlação (O)H...O).



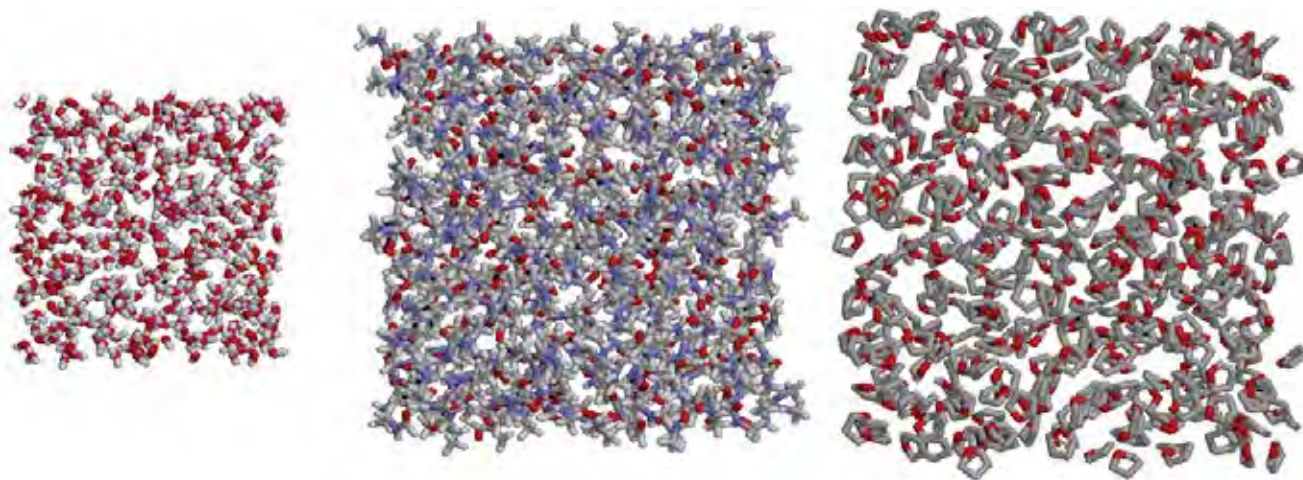
Fonte: Borges(2012)

A representação da configuração final das caixas de simulação para os três líquidos, é mostrada na Figura 24, respeitando-se as proporções de tamanho entre elas. Comparando os valores das arestas das três caixas, arrolados na Tabela 9, verifica-se que a caixa que apresenta a menor aresta, e conseqüentemente o menor volume é a de água, bem menor que as outras duas caixas, de acordo com o que é mostrado na Figura 24. Nota-se que a caixa de NMF parece ser mais compacta em relação às caixas de água e THF. Esta diferença do THF em relação ao NMF pode ser explicada através da diferença de densidade, uma vez que o THF ( $\rho=0,88\text{g cm}^{-3}$ ) possui menor valor de densidade do que o NMF. Embora sejam os valores de densidade da água líquida ( $\rho=1,00\text{g cm}^{-3}$ ) e NMF líquido ( $\rho=1,01\text{g cm}^{-3}$ ) muito próximos, é considerável a diferença de tamanho entre as caixas destes dois líquidos. Sendo assim, a diferença entre as caixas de água e NMF não é justificada pela densidade, o mais provável então, é que esta diferença ocorra, devido ao número de átomos por unidade de volume. Calculou-se então, a relação do número de átomos por unidade de volume e o resultado mostrou-se semelhante para os dois casos (NMF e água) como pode ser observado pelos valores listados na Tabela 9. Deste modo, o número de ligações químicas primárias é maior por unidade de volume em NMF do que em água. Por outro lado o número de ligações de hidrogênio por unidade de volume é maior em água. Como as ligações de hidrogênio têm



comprimento maior que as ligações químicas primárias, conseqüentemente, as distâncias entre os átomos por unidade de volume será menor em NMF, resultando em uma estrutura mais compacta no NMF do que para a água.

**Figura 24** – Configuração final da caixa de simulação para H<sub>2</sub>O puro (Figura da esquerda), NMF puro (Figura central) e THF puro (Figura da direita).



Fonte: Borges(2012)

**Tabela 9** – Valores das aresta das caixas e do volume molar dos líquidos puros

Líquido	Aresta(Å)	DM (*N/Å <sup>3</sup> )	**NA/ Å <sup>3</sup>
ÁGUA	22,66	3,45x10 <sup>-2</sup>	1,0x10 <sup>-1</sup>
NMF	33,82	1,03x10 <sup>-2</sup>	1,0x10 <sup>-1</sup>
THF	37,71	0,08x10 <sup>-2</sup>	1,0x10 <sup>-1</sup>

\*N é o numero de moléculas na caixa

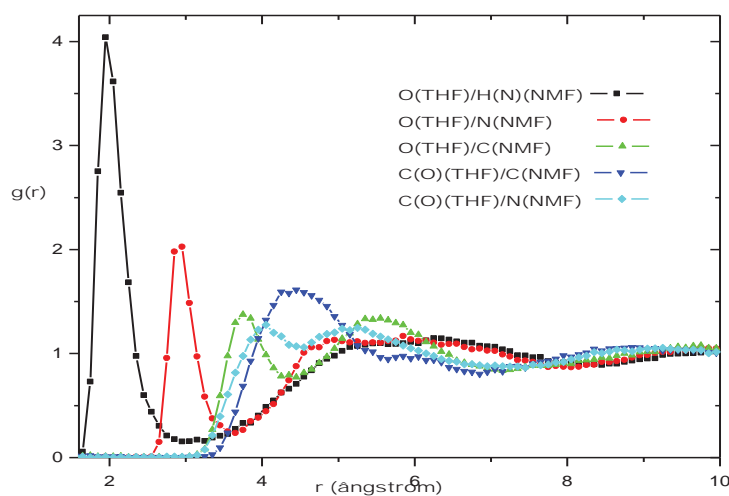
\*\*NA é o número de átomos por caixa (NMF=9, ÁGUA=3, THF=13)

Fica claro que os resultados obtidos para os três líquidos puros nas simulações realizadas nestes estudos tem concordância com outros importantes resultados, obtidos experimentalmente ou mesmo por outras simulações<sup>16,17,42,66,68,73</sup>, com isto podemos agora partir para o estudo das misturas e suas relações, seguros de que os resultados obtidos serão confiáveis.

#### 4.1.4 Mistura NMF–THF

A partir de agora far-se-á a análise da mistura dos dois líquidos nas concentrações de THF de 12,5% a 87,5% com intervalos de 12,5%. Inicialmente mostra-se o gráfico de distribuição radial de pares para a concentração 50%, Fig.25. Esta concentração foi escolhida uma vez que representa de maneira satisfatória o comportamento médio da mistura em todo intervalo de concentração. Neste gráfico observa-se um pico referente à interação  $O(THF)\cdots H(N)(NMF)$  com amplitude máxima na distância de 1,98Å. Já a interação  $O(THF)\cdots N(NMF)$  apresenta um pico em 2,91Å. Estes dois resultados, como discutido anteriormente no NMF puro, sugerem a presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF e THF no líquido, sendo que o éter cíclico se apresenta como acceptor de prótons e o NMF como doador de prótons.

**Figura 25** – Distribuição radial de pares para mistura NMF–THF, na concentração de 50%, referente a interação NMF–THF.



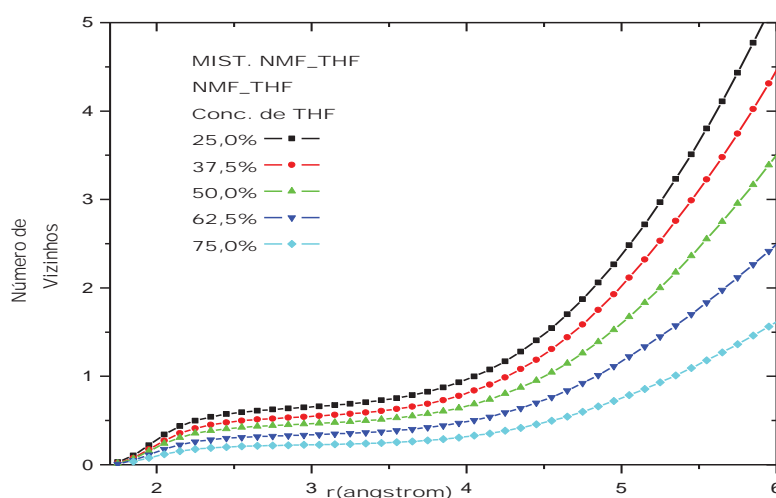
Fonte: Borges(2012)

As demais curvas mostradas no gráfico da Fig. 25 apresentam-se mais largas e as distâncias maiores em  $r$ .

Para uma maior compreensão da interação NMF–THF na mistura, na Figura 26 ilustra-se o gráfico de número de coordenação em função da distância, para a correlação

O(THF)···H(N)(NMF), nas diferentes concentrações de THF. Em todas as concentrações foi observado que as curvas apresentam um platô, daí concluí-se que o líquido em suas diferentes concentrações se apresenta bem estruturado.

**Figura 26** – Número de vizinhos em função da distância nas diferentes concentrações de THF, para a interação NMF–THF, referente a correlação O(THF)···H(N)(NMF).



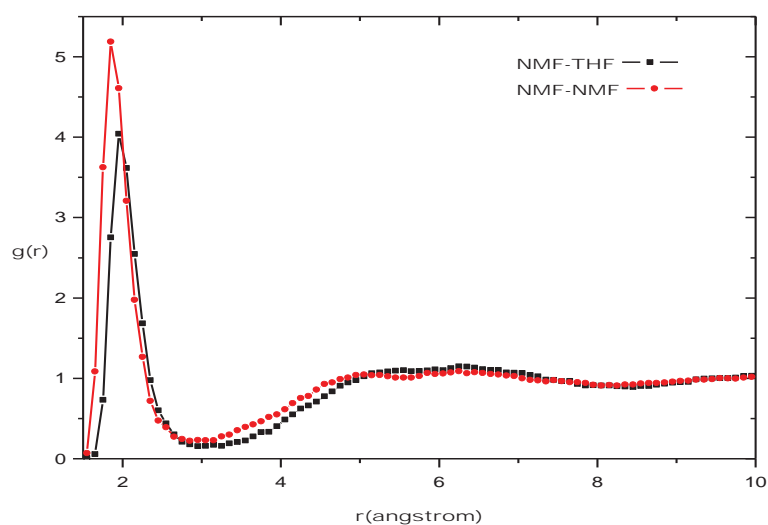
Fonte: Borges(2012)

Nota-se neste gráfico (Fig.26) que à medida que aumenta a concentração de THF na mistura o número de vizinhos diminui o que também é observado na interação NMF–NMF na mistura (este resultado é mostrado na Seção 4.1.6), o que é esperado, pois o número de moléculas de NMF está diminuindo.

Procurando um maior entendimento da estrutura da mistura compara-se a curva de  $g(r)$  da interação NMF–NMF, para a correlação O···H(N), com a de interação NMF–THF, para a correlação O(THF)···H(N)(NMF), na mistura a 50%, mostrado na Figura 27. Observa-se que as correlações são praticamente de mesma amplitude o que sugere que essas ligações de hidrogênio são semelhantes, diferente do que se observa na mistura NMF–Acetona<sup>73</sup> em que a interação NMF–NMF apresenta uma amplitude bem maior que a interação NMF–Acetona,

para a ligação de hidrogênio. Conclui-se assim que a ligação de hidrogênio nas interações NMF–THF são mais fortes que na interação NMF–Acetona.

**Figura 27** – Função de distribuição radial NMF–NMF(vermelha) e THF–NMF (preta) na concentração de 50%, para a ligação de hidrogênio.

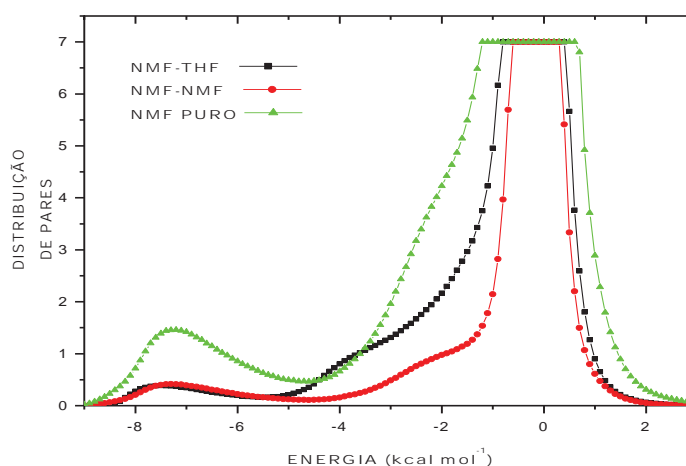


Fonte: Borges(2012)

Para tentar esclarecer esta pequena diferença de frequência entre as interações é mostrado na Fig.28 o gráfico comparativo da distribuição de energia de pares ao longo da simulação. O gráfico mostra que a energia correspondente aos pares “ligados” por ligações de hidrogênio (banda na região mais negativa) é muito semelhante, o que reforça a semelhança entre essas duas ligações de hidrogênio. Observa-se nas duas curvas, que dizem respeito à mistura, a presença de um ombro que corresponde à energia de pares que são mais estáveis do que a média das interações de pares do líquido (pico principal) e, com quanto sejam encontrados tanto na interação entre as moléculas de NMF quanto na interação NMF–THF, o resultado mostrado no gráfico sugere que no líquido puro esses pares estão presentes em maior proporção do que na interação NMF–NMF da mistura. Neste mesmo gráfico da Fig.28 tem-se a curva referente à distribuição de energia de pares para o NMF puro. Verifica-se, também, que o ombro observado no lado esquerdo do pico principal, referente aos dímeros que se apresentam mais estáveis que a média das interações (pico principal), no NMF puro

contém um maior número de dímeros que as outras interações acima citadas, no entanto na interação NMF–THF da mistura, estes dímeros indicam apresentar maior energia. Investigação sobre a estrutura destes pares será levada a efeito no futuro.

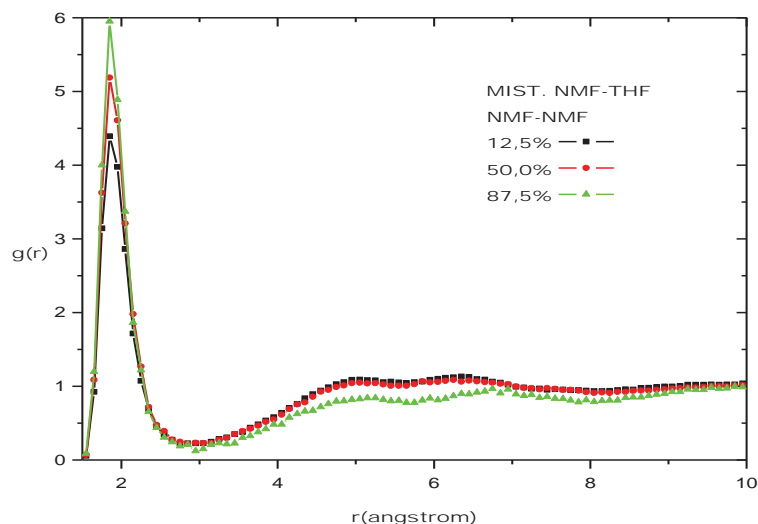
**Figura 28** – Distribuição de energia de pares ao longo da simulação para as interações NMF–NMF (vermelho) e THF–NMF(preto) na concentração de 50% na mistura e NMF puro (verde).



Fonte: Borges(2012)

Com a finalidade de melhor explorar o efeito do THF sobre a interação NMF–NMF na mistura, ilustra-se na Fig.29 os gráficos de  $g(r)$ , da correlação O··H(N) da NMF na mistura em três concentrações. Como comportamento geral, observa-se um aumento na amplitude desses picos em função do aumento da concentração do solvente, quanto mais solvofóbica for a interação soluto/solvente<sup>73</sup>. É observado no gráfico mostrado na Fig.29, há pequeno aumento na amplitude de  $g(r)$  em função da concentração, o que indicaria uma interação NMF–THF bastante solvofílica e vem concordar com a semelhança entre as ligações de hidrogênio em NMF e NMF–THF. Isso significa que as moléculas de NMF não distinguiriam a interação entre si e com o THF. Esse comportamento se refletiria numa solução praticamente ideal, o que concorda com os resultados termodinâmicos obtidos, que serão mostrados adiante neste trabalho.

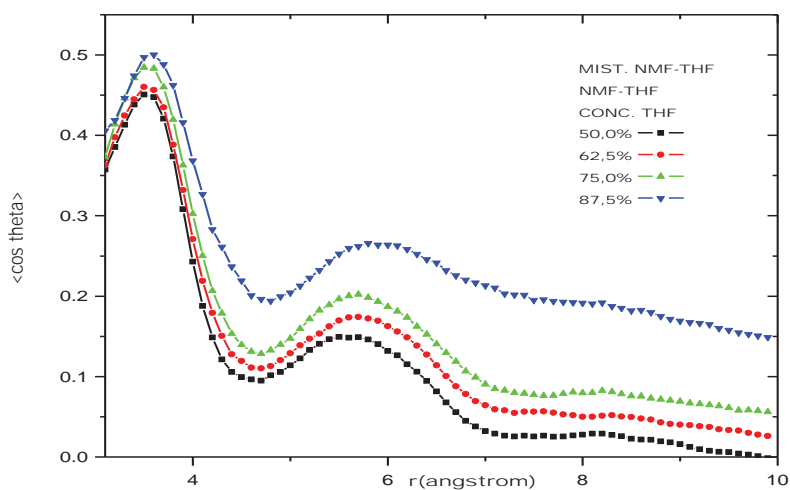
**Figura 29** – Distribuição radial de pares NMF–NMF, da correlação O...H(N), para a mistura nas concentrações de 12,5% (preta), 50% (vermelha) e 87,5% (verde) de THF.



Fonte: Borges(2012)

Dando seqüência aos estudos da mistura NMF–THF, mostra-se o gráfico presente na Fig.30, de correlação de dipolos entre as moléculas, com  $\langle \cos\theta \rangle$  em função da distância para a correlação O(THF)...C(NMF). Este gráfico revela que a correlação O(THF)...C(NMF) apresenta um comportamento concordante com o que é mostrado no gráfico  $g(r)$  da Fig.25 entre 3 e 4Å. Verificam-se dois picos indicando a presença de duas camadas de solvatação, sendo que a segunda camada não se mostra tão bem estruturada quanto a primeira, pois sua curva se mostra mais larga. No primeiro pico observam-se todos os ângulos próximos a  $60^\circ$ , mostrando que a alteração da concentração do solvente praticamente não interfere no ângulo do momento dipolo entre as duas moléculas, observa-se que a concentração do solvente influencia mais a estrutura da segunda camada do que a primeira, com se poderia esperar.

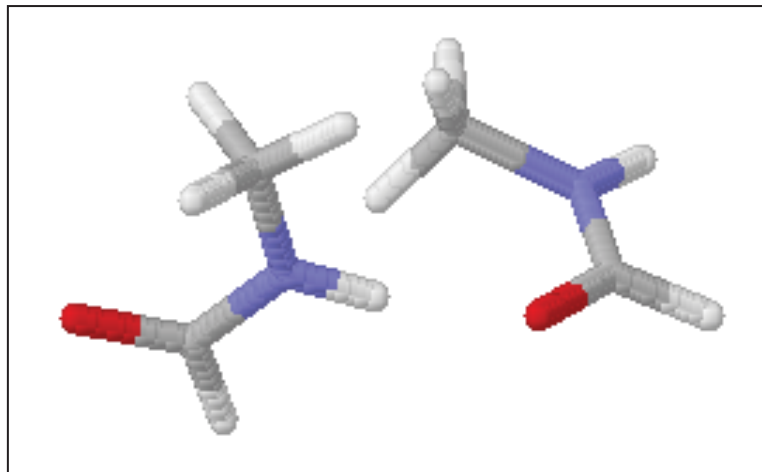
**Figura 30** – Correlação dipolo entre as moléculas de NMF–THF na mistura, para a correlação (THF)O...C(NMF), respectivamente, de 50,0% (preta), 67,5% (vermelha), 75% (verde) e 87,5% (azul) de solvente.



Fonte: Borges(2012)

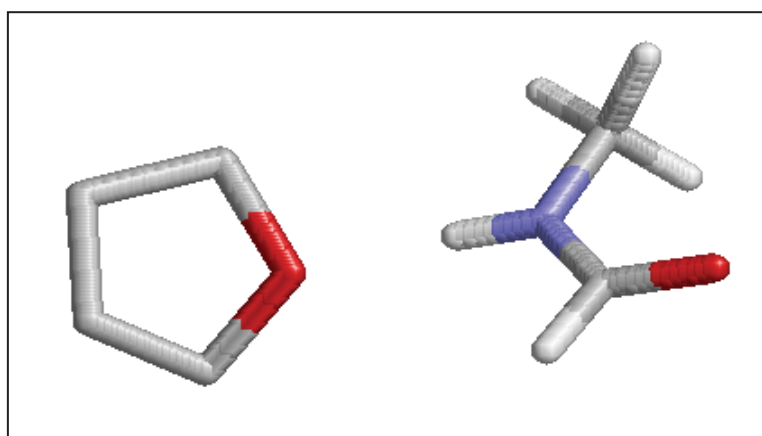
Percebe-se, através da análise dos resultados observados através dos gráficos de função radial de pares, de número de vizinhos e de correlação dipolo que este líquido apresenta-se bem estruturado. E como na simulação por Monte Carlo as interações moleculares são representadas pelo potencial de pares, fez-se então uma pesquisa para se descobrir qual o dímero, NMF–NMF e NMF–THF, mais representativos nas diferentes concentrações na mistura, e os resultados estão ilustrados, respectivamente, nas Figs.31 e 32.

**Figura 31** – Geometria do dímero NMF–NMF estatisticamente mais representativo, na mistura a 50% do líquido. Alguns parâmetros geométricos são: ângulo (N–H···O) = 172°,  $r(\text{H}\cdots\text{O}) = 1,79\text{Å}$ ,  $r(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,74\text{Å}$ ,  $r(\text{C}\cdots\text{C}) = 4,42\text{Å}$ ,  $r(\text{O}\cdots\text{C}(\text{Me})) = 3,53\text{Å}$ ,  $r((\text{C}=\text{O})\text{H}\cdots\text{O}) = 3,37\text{Å}$ .



Fonte: Borges(2012)

**Figura 32** – Geometria do dímero NMF–THF estatisticamente mais representativo, na mistura a 50% do líquido. Alguns parâmetros geométricos são: ângulo ((NMF)N–H···O(THF)) = 175°,  $r((\text{NMF})(\text{N})\text{H}\cdots\text{O}(\text{THF})) = 1,81\text{Å}$ ,  $r((\text{NMF})\text{N}\cdots\text{O}(\text{THF})) = 2,77\text{Å}$ ,  $r((\text{NMF})\text{C}\cdots\text{O}(\text{THF})) = 3,58\text{Å}$ ,  $r((\text{NMF})\text{C}\cdots\text{C}(\text{O})(\text{THF})) = 4,55\text{Å}$ .



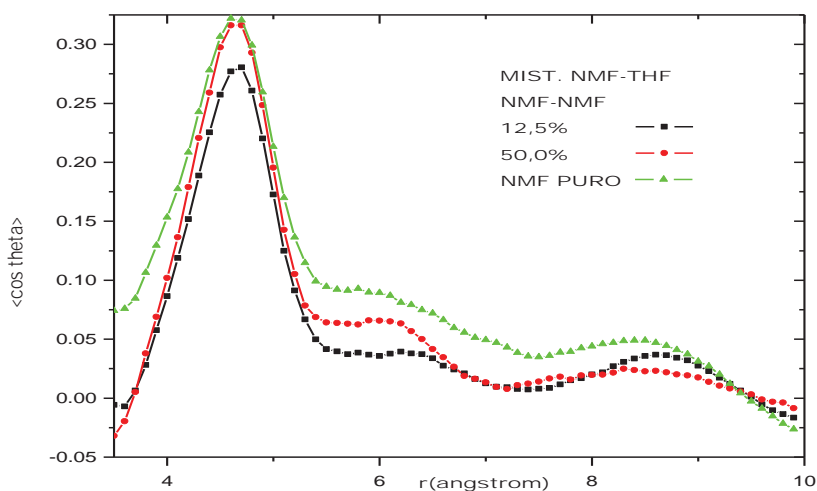
Fonte: Borges(2012)



Observou-se que os dímeros representativos da interação NMF–THF (Fig.32) nas diferentes concentrações apresentam parâmetros geométricos, tanto para os ângulos como para as distâncias das correlações estudadas, com valores muito próximos, concordando com os resultados ilustrados nas Figs.25 e 30. O mesmo resultado foi observado para os dímeros referentes à interação NMF–NMF (Fig.31). Observando os parâmetros geométricos verifica-se que são muito próximos aos valores observados no líquido NMF puro.

Em continuidade aos estudos mostra-se, Fig.33, as correlações de momento de dipolo entre as moléculas de NMF nas concentrações de 12,5% e 50% de THF e no líquido puro. Nota-se a forte concordância entre este gráfico e o que é mostrado no gráfico de  $g(r)$  na correlação  $C\cdots C$ , apresentando forma marcante, em ambos, entre 3 e 5 Å. Observa-se que nas diferentes concentrações a alteração entre o ângulo do momento dipolo dos dímeros varia entre  $66^\circ$  e  $72^\circ$ , ou seja, esta mudança é muito pequena. Estes resultados estão concordantes com os observados nos dímeros, em relação aos parâmetros geométricos. Pode-se observar também a presença de uma camada de solvatação bem definida.

**Figura 33** – Correlação de dipolo entre as moléculas de NMF na mistura, para a correlação  $C\cdots C$ , respectivamente, de 12,5%(preta) e 50%(vermelha) e NMF puro (verde).

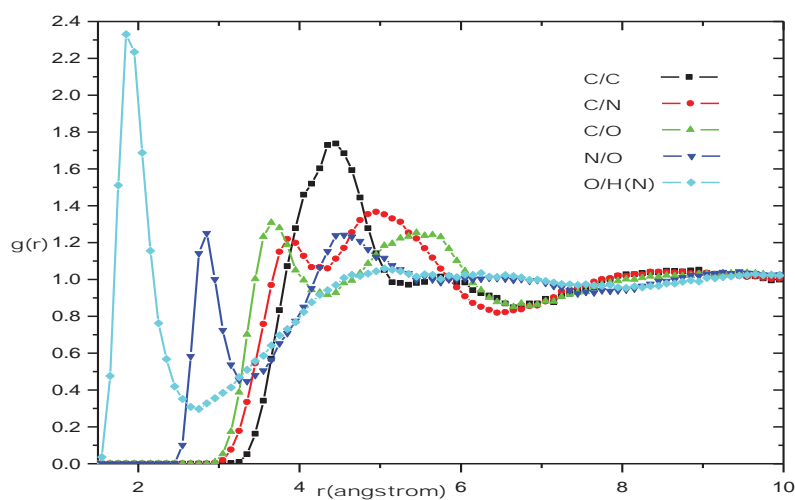


Fonte: Borges(2012)

#### 4.1.5 Mistura NMF-Água

Para que se estabeleça um estudo comparativo entre o comportamento de NMF em meio aquoso e em meio não aquoso, realizou-se a simulação da mistura NMF-Água nas mesmas concentrações utilizadas para a mistura NMF-THF. As curvas de função de distribuição radial de pares da interação entre as moléculas de NMF são então mostradas na Fig.34 com a finalidade de observar o comportamento da interação entre as moléculas de NMF na mistura. Trabalha-se, neste gráfico, apenas a concentração de 50% uma vez que esta apresenta um número igual de moléculas de NMF e Água, representando satisfatoriamente o comportamento médio da mistura em todo intervalo de concentração. Observa-se a presença da correlação O...H-N, de picos estreitos e bem definidos com a distância de maior amplitude em 1,88Å, assim como da correlação N...O à distância se mantém em 2,85Å, mostrando que os átomos O...H-N são praticamente colineares. Estes dois valores são indicativos da presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF na mistura, uma vez que concordam com os valores aceitos usualmente para caracterizar este tipo de interação, como discutido no líquido NMF puro.

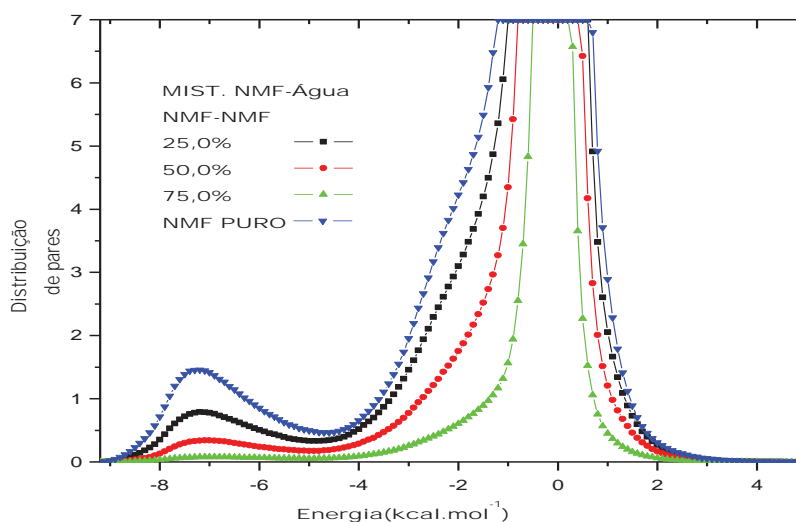
**Figura 34** – Gráfico de  $g(r)$  da interação entre as moléculas de NMF na mistura NMF-Água na concentração de 50,0% de água.



Fonte: Borges(2012)

Está clara a semelhança entre as curvas de  $g(r)$ , para as correlações (N)H...O e N...O, nas interações entre as moléculas de NMF na mistura e no líquido puro, este mesmo comportamento pode ser observado em relação às outras correlações para a  $g(r)$ . Assim, observada esta semelhança entre as curvas de  $g(r)$ , buscou-se analisar a energia de interação entre os dímeros através do gráfico de distribuição de energia de pares ao longo da simulação em diferentes concentrações da mistura, para a interação NMF–NMF e o líquido puro (Fig.35), com o objetivo de melhor compreender o comportamento das interações entre as moléculas de NMF na mistura. Verifica-se a presença de um gráfico com forma característica da presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF na mistura como já discutida na literatura<sup>16</sup>. O primeiro pico referente aos pares que se relacionam por ligação de hidrogênio, apresenta nas três diferentes concentrações valores de energia próximos à  $-7,5\text{kcal.mol}^{-1}$  semelhante à energia dos dímeros no NMF puro, sugerindo que a energia na ligação de hidrogênio entre os dímeros não se altera com a mudança na concentração do solvente e também com relação ao líquido puro. A semelhança de comportamento com o NMF puro é também observada no pico principal da curva de distribuição de energia de pares, onde é verificada a presença de um ombro no lado esquerdo do pico principal, nas diferentes concentrações. Este ombro indica a presença de dímeros mais estáveis que a média das interações (pico principal). Estudos sobre a estrutura destes pares será levada a efeito no futuro.

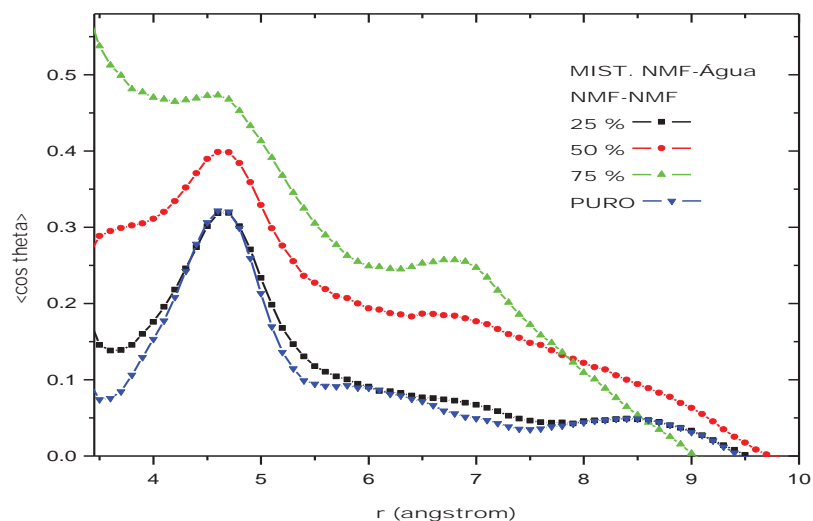
**Figura 35** – Distribuição de pares em função da energia da interação NMF–NMF na mistura NMF–Água em concentrações de água de 25,0%(preto), 50,0%(vermelho), 75,0%(verde) e NMF puro(azul).



Fonte: Borges(2012)

Assim no intuito de melhor compreender comportamento de interação entre as moléculas de NMF na mistura e no líquido puro, observado nos resultados apresentados anteriormente, plotou-se um gráfico de correlação de momento dipolo entre as moléculas em função da distância  $C \cdots C$ , mostrado na Fig.36, onde  $\theta$  é o ângulo entre o momento dipolo das duas moléculas em consideração. Observa-se que há forte concordância entre estes resultados e os mostrados no gráfico de  $g(r)$  da Fig.34, e fica claro também que à medida que a concentração de NMF se torna próxima ao valor de 75% na mistura o ângulo entre as moléculas de NMF se assemelham aos valores observados no líquido NMF puro, que é próximo a  $72^\circ$ <sup>73</sup>, o que indica que à medida que aumenta a concentração de NMF na mistura há um comportamento cada vez mais próximo da NMF ao líquido puro, neste caso também a alteração na concentração do solvente pouco altera no ângulo entre as moléculas de NMF.

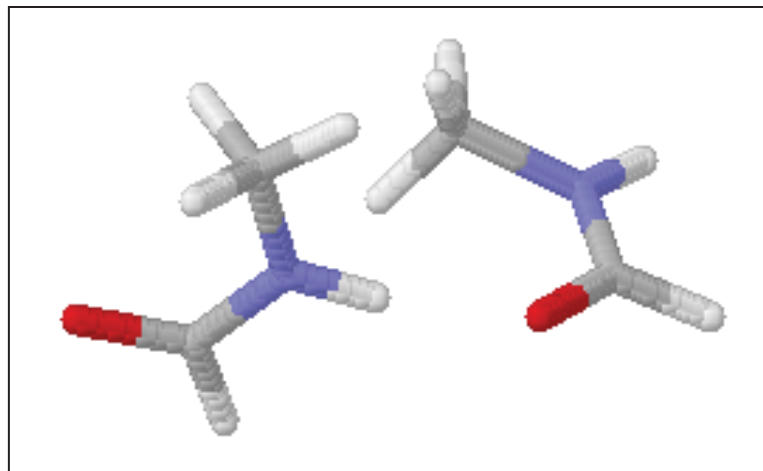
**Figura 36** – Correlação dipolo entre as moléculas NMF na mistura NMF-Água, para a correlação C...C, nas concentrações de água a 25% (preto), 50% (vermelho), 75% (verde) e NMF puro (azul).



Fonte: Borges(2012)

Em seqüência aos estudos sobre o comportamento da interação entre as moléculas de NMF na mistura, e para auxiliar na compreensão dos resultados até agora obtidos, fez-se a pesquisa do dímero mais representativo na mistura em diferentes concentrações, então representado na Figura 37.

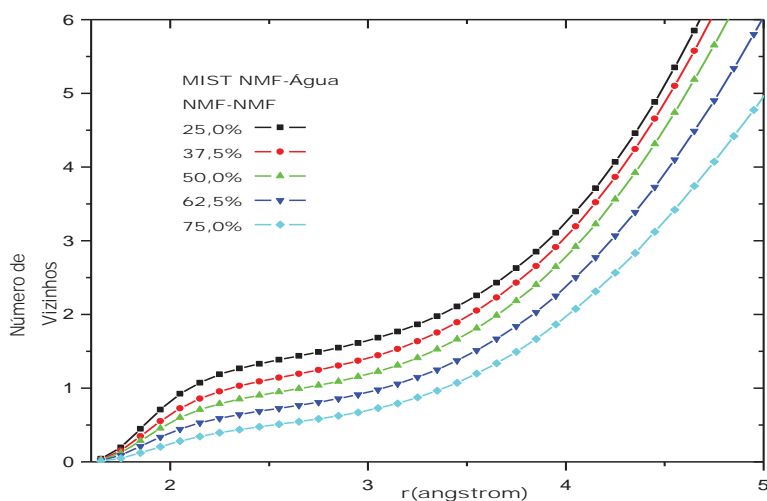
**Figura 37** – Geometria do dímero NMF–NMF estatisticamente mais representativo, na mistura a 50% do líquido. Alguns parâmetros geométricos são: ângulo (N–H...O) = 172°,  $r(\text{H}\cdots\text{O}) = 1,76\text{Å}$ ,  $r(\text{N}\cdots\text{O}) = 2,71\text{Å}$ ,  $r(\text{C}\cdots\text{C}) = 4,44\text{Å}$ ,  $r(\text{O}\cdots\text{C}(\text{Me})) = 3,53\text{Å}$ ,  $r((\text{C}=\text{O})\text{H}\cdots\text{O}) = 3,38\text{Å}$ .



Fonte: Borges(2012)

Assim como já notado nos parâmetros geométricos dos dímeros NMF–NMF na mistura NMF–THF, a concentração do solvente parece pouco interferir na estrutura do dímero, e neste caso também há a concordância com o que se observou na correlação dipolo (Fig.36), em relação à correlação C...C, assim como a concordância dos parâmetros geométricos com as correlações mostradas no gráfico de  $g(r)$  (Fig.34).

**Figura 38** – Número de vizinhos em função da distância para a interação NMF–NMF, referente a correlação O···H(N)(NMF), nas diferentes concentrações de água da mistura



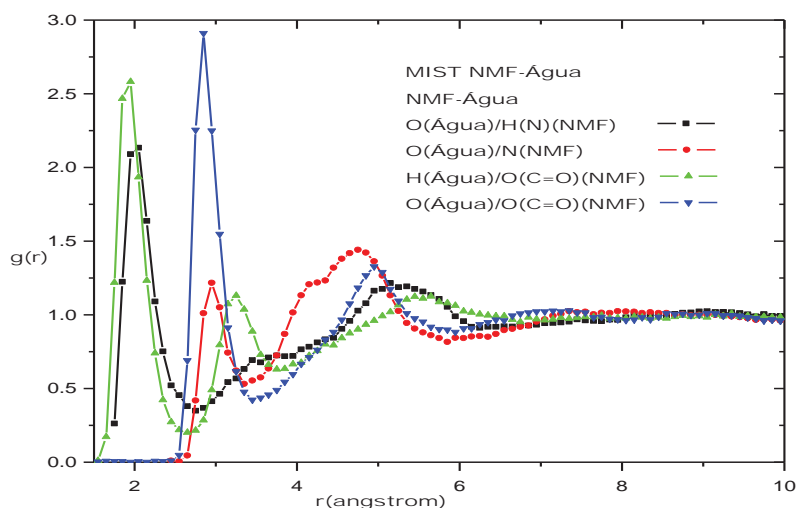
Fonte: Borges(2012)

Os resultados observados até o momento sugerem um líquido bem organizado com camadas de solvatação moleculares bem estruturadas. Analisando-se então o gráfico de número de vizinhos em função da distância para a interação NMF–NMF na mistura NMF–Água, que é mostrado na Figura 38, pode-se verificar nestas curvas a presença de um platô em todas as diferentes concentrações da mistura para  $r$  entre 2,3 a 3,6Å, sendo a presença deste platô característica de líquidos com camada de solvatação bem estruturada, indicando que a interação NMF–NMF na mistura é forte e orientada e mesmo com o aumento da concentração de água mantém certa estruturação, porém diminuindo o número de vizinhos à medida que a concentração de água aumenta, confirmando o que se esperava com os resultados anteriores.

Continua-se a discussão pela análise da interação entre as moléculas de NMF e Água. Inicialmente são observados os resultados obtidos através das curvas de  $g(r)$  (Fig. 39) da interação NMF–Água na mistura a 50%. Através da função de distribuição radial de pares nota-se a presença de dois picos com amplitude máxima nas distâncias de 1,93 e 2,00Å referentes às interações O(Água)···H–N(NMF) e H(Água)···O(O=C)(NMF) respectivamente, assim como outros dois picos referentes as interações de repulsão O(Água)···N(NMF) e O(Água)···O(O=C)(NMF), são observados às distâncias de 2,94 a 2,96 e 2,84 a 2,86Å,

respectivamente, sendo estes dados fortes indicativos da presença de ligações de hidrogênio. Assim sendo é sugestivo a existência de duas ligações de hidrogênio formadas entre a interação NMF-Água e neste caso as moléculas de NMF, tal como as moléculas de água, atuam como doadoras e aceptoras de prótons, a partir, respectivamente, do nitrogênio e do oxigênio carbonílico. À medida que  $r$  aumenta estes picos tornam-se mais largos indicando uma menor estruturação nas camadas de solvatação posteriores a primeira.

**Figura 39** – Gráfico de  $g(r)$  para a interação entre as moléculas de água e NMF na mistura a 50%.



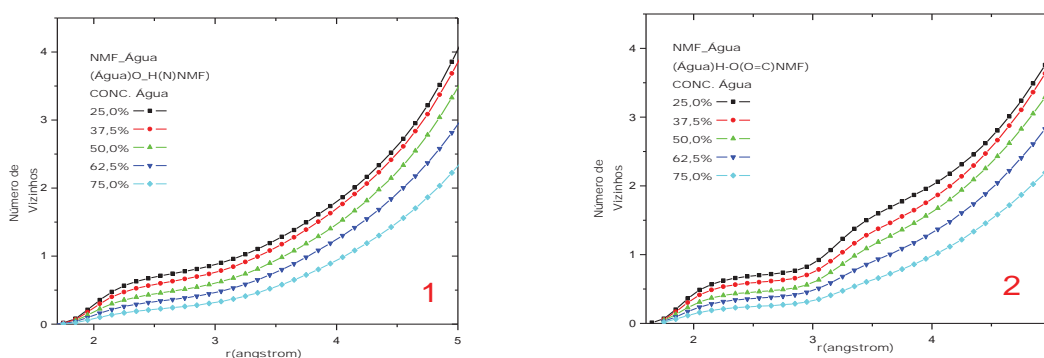
Fonte: Borges(2012)

Os resultados observados nas curvas de  $g(r)$  (Fig.39) sugerem um líquido bem estruturado. Atentando para esta observação gerou-se o gráfico do número de vizinhos em função da distância, para a correlação (Água)O...H(N)(NMF) e para a correlação (Água)H...O(C=O)(NMF), mostrados na Figura 40, em ambos observa-se a presença de um platô, confirmando, como esperado, a presença de uma camada de solvatação bem estruturada. Porém na correlação (Água)H...O(C=O)(NMF) nota-se um segundo platô em consequência da forma bimodal do  $g(r)$  mostrado na Figura 39, este segundo pico aparece em decorrência à correlação do hidrogênio da molécula de água que não participa diretamente da ligação do oxigênio da carbonila. O que poderá ser esclarecido com as representações dos dímeros e suas correspondentes correlações. Para as duas correlações



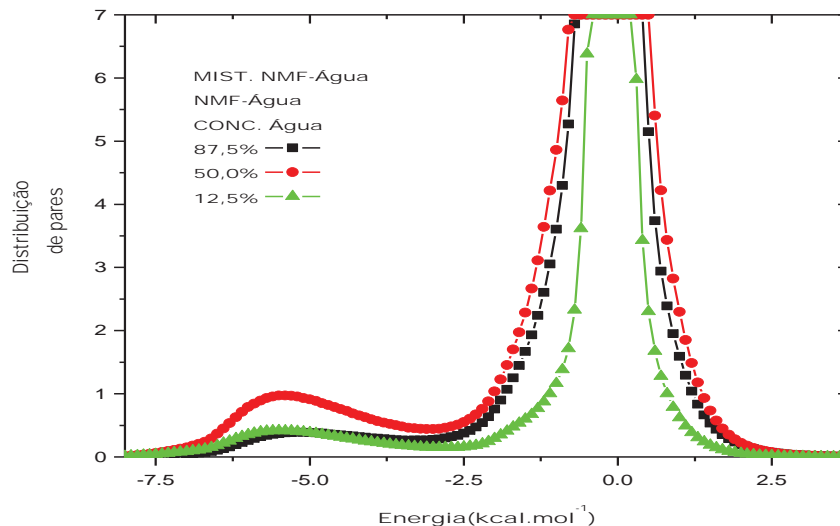
mostradas na Figura 40 observa-se que o número de vizinhos aumenta com o aumento da concentração de NMF na mistura. Com os resultados até agora analisados está clara a importância das ligações de hidrogênio para a estrutura do líquido, tanto para as interações NMF–NMF como para as interações NMF–Água, porém como devem se comportar estas ligações para a interação NMF–Água, assim como os outros tipos de interação que são esperados ocorrer na mistura. Construiu-se para este fim, o gráfico de distribuição de pares em função da energia, Fig.41, que em todas as concentrações, são característicos da presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas no líquido, porém no primeiro pico desta curva a maior amplitude apresenta valores variando entre  $-5,24$  a  $-5,65$  kcal.mol<sup>-1</sup>, apresentando-se menos atrativa que as interações entre as moléculas de NMF na mistura. Outras interações são observadas com energias menores, ou seja, com valores acima de  $-2,5$ kcal mol<sup>-1</sup>.

**Figura 40** – Número de vizinhos em função da distância, da interação NMF–Água na mistura para as correlações (Água)O...H(N)(NMF)(Fig.1) e (Água)H...O(C=O)(NMF)(Fig.2), nas concentrações 25,0%, 37,5%, 50,0%, 62,5% e 75,0% de água.



Fonte: Borges(2012)

**Figura 41** – Distribuição de pares em função da distância da interação NMF–Água na mistura, nas concentrações de 87,5(preto), 50,0%(vermelho) e 12,5% (verde)



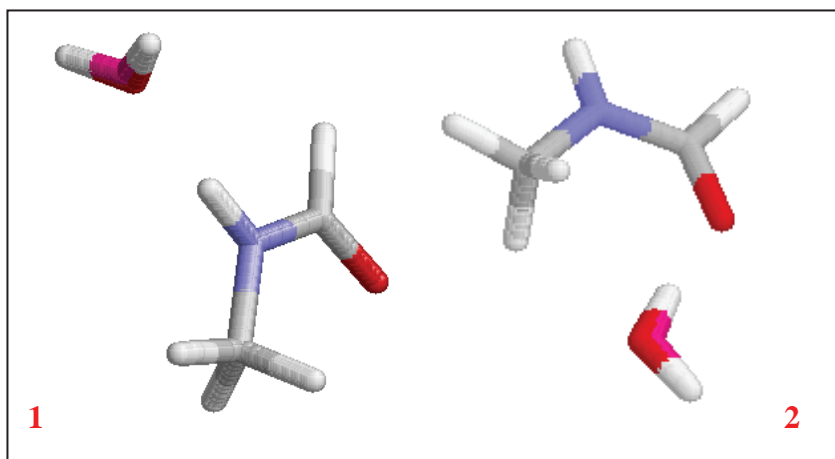
Fonte: Borges(2012)

Atentando para o que foi apresentado até o momento para a interação NMF–Água, realizou-se a busca dos dímeros mais representativos, em diferentes concentrações, na mistura, o resultado é apresentado na Figura 42, onde se observa a concordância dos valores geométricos arrolados para os dímeros com os resultados observados no  $g(r)$  (Fig.39), além dos valores de distância e ângulos para a interação O...H concordarem com o que é descrito na literatura para ligações de hidrogênio<sup>16</sup>. Como ilustrado pela Fig.42.2 pode-se verificar aqui o que foi dito acima sobre o segundo platô que é ilustrado na Fig.40.2, acrescentando que a distância do hidrogênio pertencente à molécula de água que está mais distante do grupo carbonila da NMF ( $r = 3,08\text{Å}$ ) está próximo ao valor de  $r$  para o segundo pico da correlação O...H na  $g(r)$  (Fig.32), esclarecendo assim, a presença deste segundo platô na Figura 40.2.

**Figura 42** – Geometria dos dímeros NMF–Água estatisticamente mais representativos, na mistura a 50% do líquido, referentes a interação (NMF)(N)H...O(Água)(esquerda) e (NMF)(C=O)O...H(H<sub>2</sub>O)(direita). Alguns parâmetros geométricos são:

Fig. 1: ângulo (N–H...O) = 177°, r(H...O) = 1,84Å, r(N...O) = 2,95Å.

Fig. 2: ângulo (O–H...O) = 169°, r(H...O) = 1,77Å, r(N...O) = 2,63Å.



Fonte: Borges(2012)

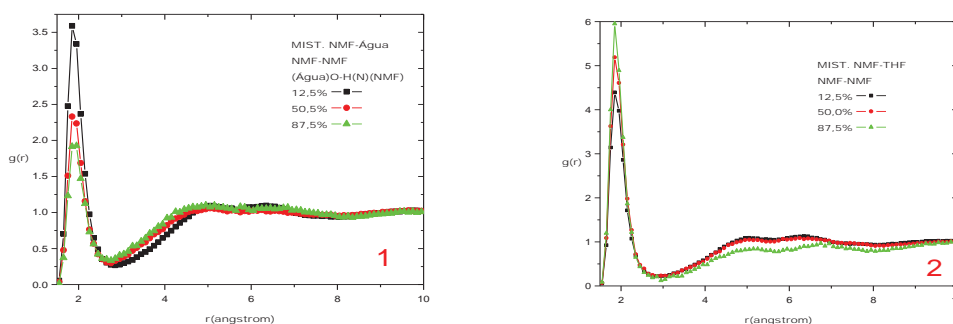
#### 4.1.6 Comportamento da interação NMF–NMF nas misturas NMF/Água e NMF/THF

Realizar-se-á, agora a comparação entre o comportamento da interação entre as moléculas de NMF na mistura NMF–Água e na mistura NMF–THF. Para isso construiu-se o gráfico de função de distribuição radial de pares da interação NMF–NMF, para a correlação O...H(N), mostrado na Figura 43, nas concentrações de 12,5, 50 e 87,5% de água (Fig.43.1) e de THF(Fig.43.2).

Com respeito à interação NMF–NMF, na mistura NMF–THF, verifica-se que o aumento da concentração de THF leva a um aumento na frequência das interações (ligações de hidrogênio) entre as moléculas de NMF, este comportamento também é observado por Almeida no trabalho sobre NMF em acetona<sup>21</sup>, no entanto o THF produz este efeito em menor intensidade que a acetona, como já discutido anteriormente na mistura NMF–THF. Para a interação entre as moléculas de NMF na mistura NMF–Água é observado que um aumento na concentração de água na mistura leva a uma diminuição na frequência das ligações de

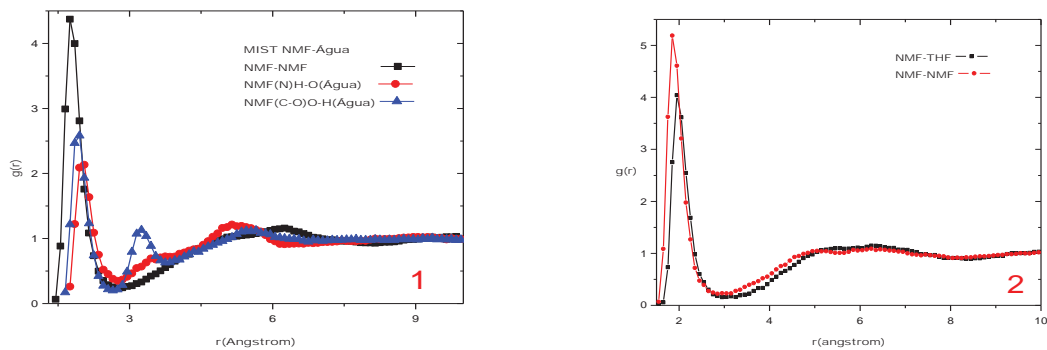
hidrogênio entre as moléculas de NMF. Assim, em continuidade a análise da interação entre as moléculas de NMF em água e em THF, e com o objetivo de esclarecer o comportamento das interações NMF–NMF, nos dois casos, plotou-se os gráficos de  $g(r)$ s comparativos para as correlações O...H na concentração de 50% na mistura tanto para água quanto para THF. Aponta-se na Figura 44.1 um gráfico comparativo entre esses  $g(r)$ s das ligações de hidrogênio na interação NMF–NMF e entre as moléculas de NMF e H<sub>2</sub>O, e na Figura 44.2 a comparação entre esses  $g(r)$ s na interação NMF–NMF e entre as moléculas de NMF e THF. Nos dois casos observa-se que a diferença de amplitude entre os picos é pequena. Para tentar melhor elucidar estas pequenas diferenças de frequências entre as interações mostra-se o gráfico comparativo de distribuição de energia de pares ao longo da simulação (Fig.45) para as correlações NMF–THF e NMF–Água. Observa-se que para a interação NMF–THF a energia correspondente aos pares que possuem energia mais negativa apresenta valores em torno de  $-7,5\text{kcal mol}^{-1}$ , semelhante aos valores encontrados para a correlação entre as moléculas de NMF na mistura NMF e THF. Para a interação NMF–Água, mostrada no mesmo gráfico (Fig.45), estes valores estão em torno de  $-5,3\text{kcal mol}^{-1}$ , sendo menores que os valores dos pares que apresentam energia mais negativa para a interação NMF–NMF na mistura NMF–Água.

**Figura 43** – Função de distribuição radial da interação NMF–NMF, para a correlação O...H(N) em ÁGUA (Fig.43.1) e para a correlação O...H(N) em THF (Fig.43.2), nas concentrações 12,5% (preta), 50,0% (vermelha) e 87,5% (verde).



Fonte: Borges(2012)

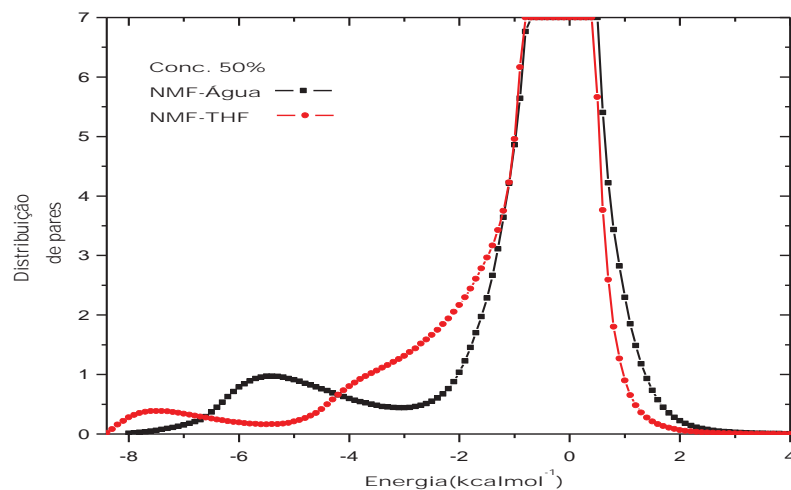
**Figura 44** – Função de distribuição radial de pares na mistura NMF–Água (Fig.44.1) e NMF–THF(Fig.44.2), a concentração de 50%, para as correlações O(Água)···H(N)(NMF), H(Água)···O(C=O)(NMF) e O(THF)···H(N)(NMF)



Fonte: Borges(2012)

Neste mesmo gráfico de distribuição de energia de pares (Fig.45), verifica-se que a quantidade de dímeros correspondente ao pico com valores mais negativos, na correlação NMF–Água, apresenta uma quantidade de pares maior do que para a correlação NMF–THF. Percebe-se que embora a energia dos pares mais negativos para a interação NMF–Água apresentem energia menos atrativa quando comparados com os valores mais negativos para interação entre as moléculas de NMF na mistura, diferente do que o observado na mistura entre NMF e THF, esta maior quantidade de dímeros mais negativo parecem compensar esta diferença de energia e justificando a diferenças de amplitude pequena entre as  $g(r)$ s mostradas nas Figs.43.1 e 44.1.

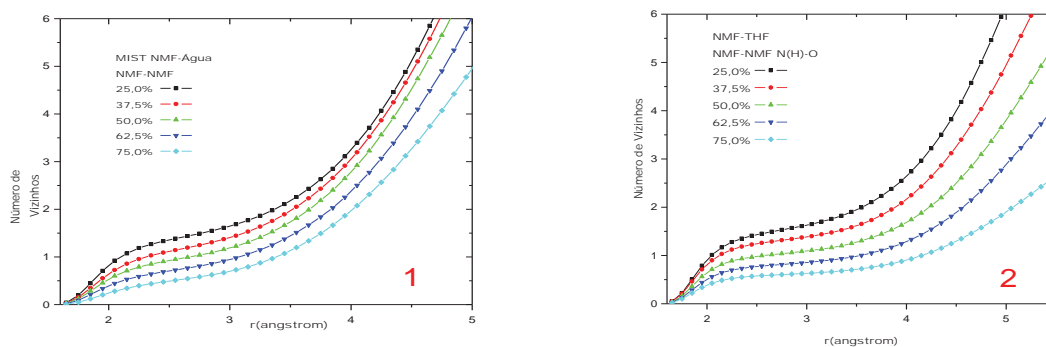
**Figura 45** – Gráfico de distribuição de pares de energia ao longo da simulação, para as interações NMF–Água (preta) e NMF–THF (vermelha) na concentração de 50%.



Fonte: Borges(2012)

Dando seqüência a análise do comportamento da interação entre as moléculas de NMF nos dois casos, mostram-se os gráficos de número de coordenação em função da distância para a correlação O...H(N) na interação NMF–NMF nas misturas com água e THF (Fig.46).

**Figura 46** – Número de vizinhos em função da distância para a correlação O...H(N), da interação NMF–NMF na mistura NMF–Água (Fig.46.1) e NMF–THF (Fig.46.2), nas concentrações 25,0%, 37,5%, 50,0%, 62,5% e 75,0% de água.

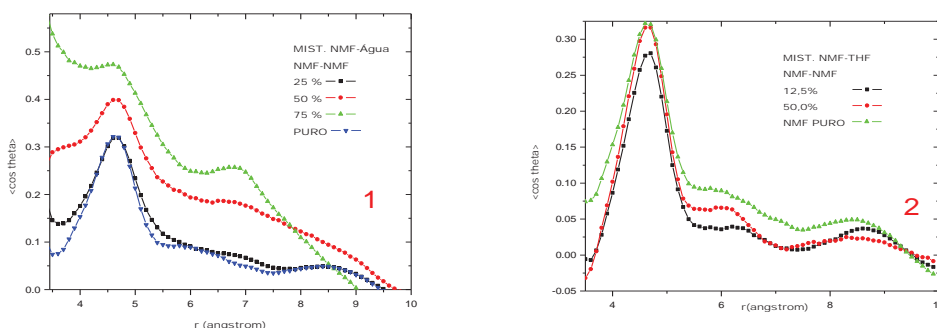


Fonte: Borges(2012)

Verifica-se nos dois casos que a interação mantém-se estruturada e à medida que a concentração do THF e da água aumentam diminui o número de vizinhos para a correlação, sendo isto uma consequência da diminuição de moléculas de NMF na mistura. Nota-se também que o comportamento das curvas nas diferentes concentrações do solvente é semelhante, sugerindo que a estruturação entre as moléculas de NMF é mantida nos dois casos, concordantes com os resultados observados para os valores geométricos dos dímeros formados pelas moléculas de NMF, valores estes arrolados nas Figuras 31 e 37. Ainda em observação aos resultados apontados na Fig. 46, nota-se que o platô referente à curva da interação entre as moléculas de NMF na mistura em THF apresenta-se mais extenso que na mistura em água, sugerindo que a NMF em THF deva ser mais estruturada.

Mantendo-se a atenção no comportamento da interação NMF–NMF nos dois casos, mostram-se os gráficos de  $\langle \cos\theta \rangle$  em função da distância C...C, ilustrados na Figura 47, onde  $\theta$  é o ângulo entre o vetor momento dipolo de duas moléculas que estão consideradas. Nestes observam-se que em concentração abaixo de 50,0%, para a mistura em THF, e abaixo de 25% para a mistura em água, as moléculas de NMF comportam-se de maneira semelhante ao NMF puro, isto é, nestas concentrações as moléculas estão orientadas de tal forma que os momentos dipolo se orientam entre si preponderantemente em ângulos próximo a  $71^\circ$ , sugerindo nos intervalos de concentração acima citados, a estrutura de NMF permaneça mais parecida com a do líquido puro e, portanto pode-se concluir que água interfere mais na estrutura do líquido que THF.

**Figura 47** – Correlação dipolo entre as moléculas NMF, para a correlação C...C, na mistura NMF–Água (Fig.47.1) e na mistura NMF–THF (Fig.47.2), em diferentes concentrações de NMF.

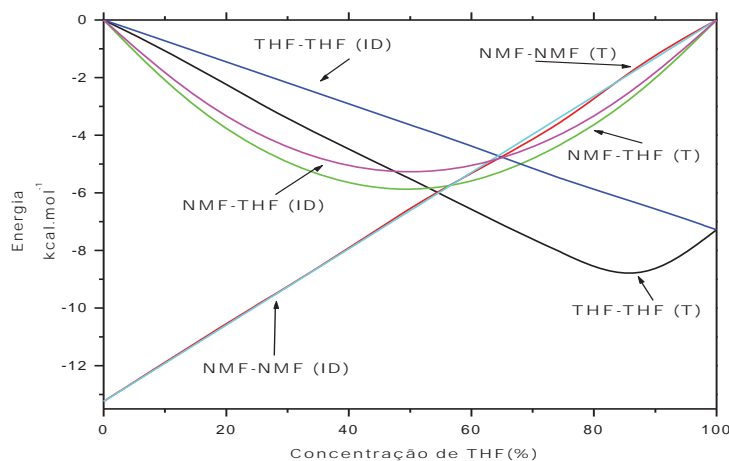


Fonte: Borges(2012)

## 4.2 Análise Termodinâmica

Para investigar mais a fundo o comportamento da NMF na mistura NMF-THF e NMF-Água inicia-se agora o estudo teórico termodinâmico. Com esta finalidade gerou-se então um gráfico representado na Figura 48 de energia de interação intermolecular, utilizando-se os valores teóricos obtidos em função da concentração de THF, listados na Tabela 10, para as diferentes concentrações de misturas NMF-THF estudadas neste trabalho. Neste gráfico também está representado o comportamento ideal.

**Figura 48** – Energia de interação em diferentes concentrações de THF.



Fonte: Borges(2012)

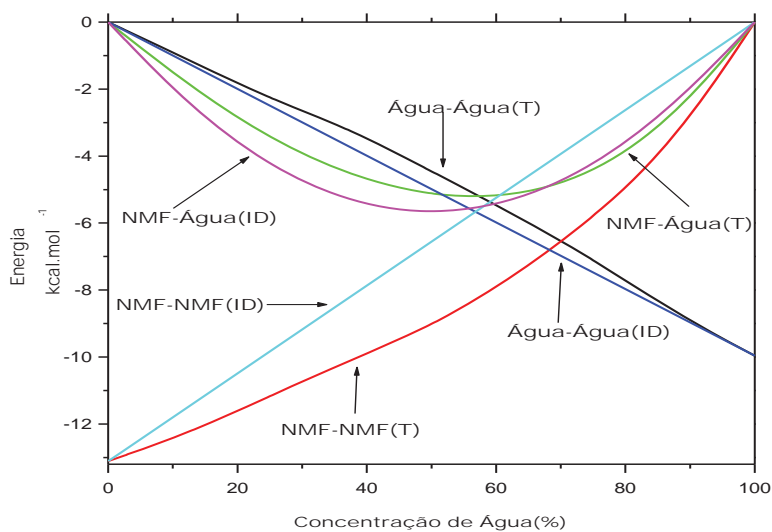
As três interações estudadas, neste trabalho (T), são THF-THF (T), NMF-NMF (T) e THF-NMF (T). Assinala-se, como ilustrado na Fig.48, que as energias de interação entre as moléculas de NMF na mistura são mais fortes que a energias entre as moléculas de THF, e conforme pode-se observar através dos valores listados na Tabela 10; isso já era esperado tendo em vista as propriedades físico-químicas dos respectivos líquidos puros. O que se percebe em relação à interação entre as moléculas de NMF é que esta mantém seu comportamento ideal, pois comparando a curva ideal (ID) com a obtida neste trabalho as diferenças são insignificantes. A interação NMF-THF por sua vez apresenta um leve desvio, que deve ser atribuído à presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF e



THF refletindo em uma solução praticamente ideal, portanto concordando com o sugerido anteriormente sobre a ocorrência de uma interação NMF–THF bastante solvofílica e com ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF e NMF–THF semelhantes, em que a molécula de NMF não diferencia a ligação de hidrogênio entre uma molécula de NMF e de THF. No entanto verifica-se que há um desvio da idealidade para a curva referente à interação THF–THF na mistura. Ao somar este desvio com os desvios referentes às curvas de interação NMF–NMF e NMF–THF, nota-se uma “sobra” de energia indicando que a mistura é exotérmica.

Para efeito de estudo comparativo do comportamento do NMF nos dois líquidos, mostra-se na Fig.49, o gráfico de energia de interação para a mistura NMF–Água.

**Figura 49** – Energia de interação em diferentes concentrações de água.



Fonte: Borges(2012)

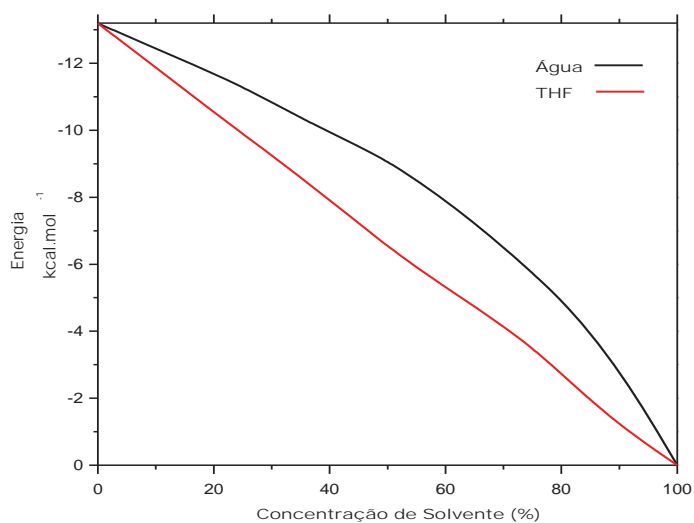
As três interações encontram-se mostradas na Fig.49, tanto para os resultados obtidos neste trabalho (T) quanto para a solução ideal (ID). É evidente neste gráfico (Fig.49) o proeminente desvio da curva de interação NMF–NMF da idealidade, além da força de interação entre as moléculas de NMF ser maior que entre as moléculas de água, como pode ser verificado pelos valores arrolados na Tabela 11. Este desvio acentuado para a interação NMF–NMF na mistura sugere que com o aumento da concentração de água na mistura, as moléculas de NMF tendem a se correlacionarem mais fortemente. A água por sua vez

comporta-se quase que idealmente ao longo da mistura, nota-se um pequeno desvio, com o valor teórico maior que o ideal, indicando que as moléculas de NMF praticamente não influenciam na interação entre as moléculas de água na mistura, da mesma maneira a curva referente à interação NMF–Água se apresenta próxima a ideal. Comparando-se (somando-se), então, os desvios entre suas respectivas curvas ideais e curvas obtidas neste trabalho, pode-se concluir que esta mistura, assim como a mistura NMF–THF, também é exotérmica.

Com os resultados obtidos nestes dois gráficos (Figs.48 e 49) percebe-se que para a mistura NMF e THF o maior desvio para os valores ideais são observados na interação entre as moléculas de THF e as interações entre as moléculas de NMF apresentam-se muito próximas aos valores ideais; para a mistura NMF e água, é a água que se comporta próxima a idealidade e o NMF que sofre o desvio. Sabendo que entre os três líquidos a água é a que apresenta estrutura mais organizada seguida do NMF, sendo o THF o menos estruturado e partindo da comparação dos resultados dos gráficos correspondentes às Figuras 48 e 49 pode-se concluir que, em uma mistura binária, o líquido menos estruturado é o que sofrerá maior desvio quanto à idealidade.

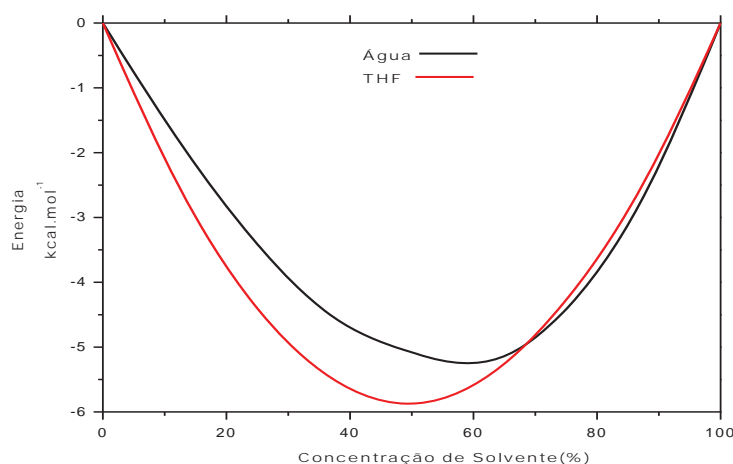
Segue-se assim, para melhor entender o efeito destas substâncias (THF e água) sobre a interação NMF–NMF, a comparação entre os dados obtidos pela simulação NMF–THF e NMF–Água. Os resultados são apresentados, então, no gráfico a seguir (Fig.50)

**Figura 50** – Energia de interação NMF–NMF em função da concentração de Água e THF na mistura.



Este gráfico, mostra que a energia de interação entre as moléculas de NMF é mais negativa em água do que em THF.

**Figura 51** – Energia de interação NMF–Água e NMF–THF em função da concentração de Água e THF, respectivamente



Fonte: Borges(2012)

Embora a interação NMF–Água seja bem estruturada como demonstrado anteriormente neste trabalho, é ilustrado no gráfico(Fig.45) que a interação NMF–THF sugere ser mais intensa, já a curva referente a interação NMF–Água apresenta um leve desvio à direita demonstrando uma assimetria no comportamento termodinâmico da mistura.

Deste modo para melhor compreender os resultados observados nas Figs.50 e 51 e o comportamento da interação entre as moléculas de NMF na mistura com água e NMF, verificou-se os resultados para as energias de interação obtidos nas simulações das misturas acima citadas, seus valores estão arrolados nas Tabelas 10 e 11. Verifica-se que na mistura NMF–Água as energias das interações entre as moléculas de NMF se apresentam significativamente maiores que as mesmas na mistura NMF–THF, como já observadas na Figura 44, todavia as energias de interação NMF–THF são mais fortes que as energias de interação NMF–Água, indicando que o THF se liga mais fortemente à NMF que água. Ao se verificar os valores dos parâmetros dos respectivos líquidos, observa-se um valor de epsilon maior para o átomo de oxigênio na molécula de THF do que para oxigênio na molécula de

água, estes valores são citados, respectivamente, nas Tabelas 3 e 1, justificando assim tal comportamento.

**Tabela 10** – Valores de energia de interação para a mistura NMF–THF

<b>Mistura THF_NMF</b>			
Conc. THF %	Energia kcal/mol		
	NMF/NMF	NMF/THF	THF/THF
12,5	-11,63	-2,65	-1,31
25	-9,84	-4,54	-2,87
37,5	-8,36	-5,57	-4,25
50	-6,44	-6,1	-5,89
67,5	-4,94	-5,53	-6,86
75	-3,21	-4,58	-8,11
87,5	-1,66	-2,57	-9,32

**Tabela 11** – Valores de energia de interação para a mistura MNF–Água

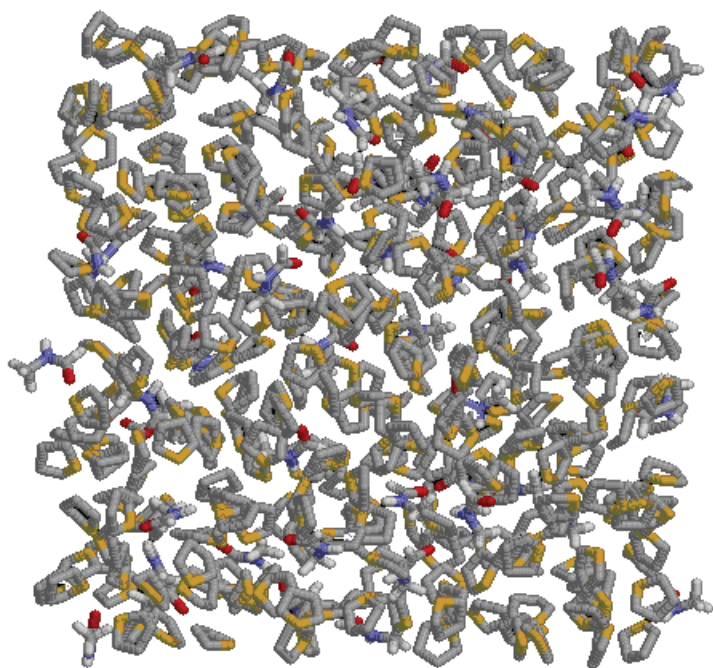
<b>Mistura H<sub>2</sub>O_NMF</b>			
Conc. H <sub>2</sub> O %	Energia kcal/mol		
	NMF/NMF	NMF/Água	Água/Água
12,5	-12,25	-1,9	-1,13
25	-11,32	-3,47	-2,29
37,5	-10,12	-4,67	-3,19
50	-9,14	-5,10	-4,60
62,5	-7,59	-5,41	-5,71
75	-5,8	-4,55	-7,07
87,5	-3,92	-2,82	-8,66

Conclui-se assim que a energia necessária para separar as moléculas de NMF na mistura NMF–H<sub>2</sub>O é maior que na mistura NMF–THF, porém as moléculas de água são capazes de formar duas ligações de hidrogênio com as moléculas de NMF. Percebe-se também que as moléculas de água causam uma maior perturbação nas interações entre as moléculas de NMF, pois fica claro que enquanto a interação entre as moléculas de NMF

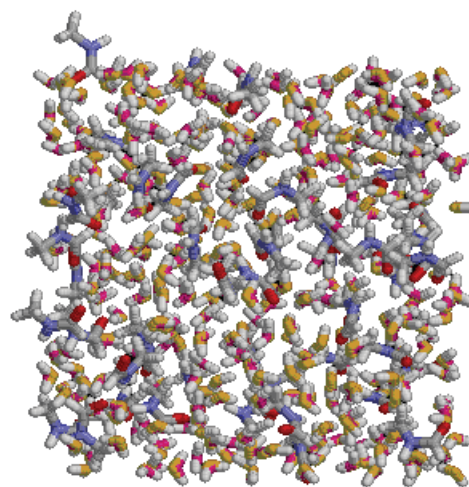
permanece muito próxima aos valores ideais para a mistura de NMF em THF, na água há um forte desvio para valores maiores que os ideais para as interações entre as moléculas de NMF.

Para finalizar apresentamos a caixa de simulação já equilibrada, em concentração de 87,5% de solvente para as misturas NMF–THF (Fig.52.1) e NMF–Água (Fig.52.2). Percebe-se que as moléculas de NMF estão distribuídas mais uniformemente na mistura em THF do que em água, lembrando que as energias de interação para os dímeros mais negativos apresentam valores semelhantes o que juntamente com o fato da THF apresentar menor densidade em relação à água levam a esta distribuição mais uniforme quando comparado com a mistura NMF–H<sub>2</sub>O.

**Figura 52** – Configuração final da caixa de simulação, NMF–THF(Figura 1) e NMF–Água(Figura 2) em mistura de 87,5% de THF e Água, respectivamente.



1



2

Fonte: Borges(2012)

## CAPITULO 5 – CONCLUSÃO

Os resultados obtidos a partir das simulações de Monte Carlo realizadas neste trabalho para os líquidos puros N-metilformamida, água e tetrahidrofurano, apresentaram boa concordância com os resultados experimentais obtidos a partir da difratometria de nêutrons com posterior EPSR, tanto para NMF como THF, e difratometria de nêutrons e raio-X para a água. De acordo com o que se pode observar através dos gráficos de função distribuição radial, distribuição de energia de pares, correlação de dipolo e número de coordenação, conclui-se que a NMF e a água possuem uma estrutura mais organizada que o THF. Os dois primeiros apresentam ligações de hidrogênio entre as moléculas enquanto que no THF há predominância de outros tipos de interações intermoleculares mais fracas. A forma bimodal do gráfico de distribuição de energia de pares e os resultados obtidos na curva de correlação de dipolo concordam com o verificado na curva de  $g(r)$  para o NMF. A presença de um platô nas curvas do gráfico de número de vizinhos em função da distância evidenciam claramente esta organização estrutural do NMF, portanto pode-se concluir que o NMF apresenta-se como um líquido bem estruturado e, isto obviamente devido à presença de ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF. Chega-se às mesmas conclusões em relação à água pura. Já os resultados observados na função de distribuição radial para o THF com curvas mais largas, assim como a ausência de uma forma bimodal no gráfico de distribuição de energia de pares e uma curva de número de coordenação exponencial são indicativos da baixa estruturação do líquido THF. Ao comparar as caixas de simulação dos três líquidos puros, a caixa que representa o THF mostra-se maior que as demais, o que é esperado devido à menor densidade apresentada pelo THF, todavia ao comparar as caixas de simulação da água e do NMF, esta última se mostrou mais “compacta” que a de água, embora os dois líquidos apresentem a mesma densidade. Para tentar entender esta diferença, calculou-se o número de átomos por unidade de volume, verificou-se que para cada nove átomos, no NMF, encontram-se ligados por ligações covalentes, já para a água, a cada nove átomos há ligações covalentes e ligações de hidrogênio, ligações estas que apresentam distâncias maiores entre os átomos, justificando assim a observação de uma caixa mais compacta para o NMF.

Quanto à mistura NMF-THF, pode-se observar, através dos mesmos métodos de análise, que além das ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF há também a presença deste mesmo tipo de interação entre as moléculas de NMF e THF. Os resultados observados no gráfico de distribuição de pares para estas interações sugerem que os pares “ligados” por ligações de hidrogênio apresentam energias semelhantes. Verifica-se que com o aumento a variação de THF na mistura praticamente não há variação na amplitude de  $g(r)$

para a correlação  $(\text{THF})\text{O}\cdots\text{H}(\text{N})(\text{NMF})$  o que reforça a semelhança entre as ligações de hidrogênio entre as moléculas de NMF e entre as de NMF e THF, o que significa que as moléculas de NMF não distinguiriam a interação entre si e com o THF. Esse comportamento se refletiria numa solução praticamente ideal, concordando com o que é observado no gráfico de energia de interação (Fig.48). Através dos resultados observados neste mesmo gráfico, pela soma entre as diferenças de energia mistura ideal – mistura teórica, pode-se constatar que os processos de mistura é exotérmico.

Em decorrência das energias de ligação de hidrogênio entre NMF–NMF serem semelhantes às de NMF–THF, pode-se inferir que o mesmo possa ocorrer na interação entre o grupo amínico participante da ligação peptídica nos peptídeos e proteínas e o THF, podendo o THF influenciar tanto na estrutura como na atividade catalítica das enzimas, mesmo em baixas concentrações. Os dois gráficos de correlação de dipolos entre as moléculas, tanto para a interação NMF–NMF como para a NMF–THF, apresentam comportamento concordante com o que é mostrado no gráfico de  $g(r)$  para a mistura, sendo que o gráfico de correlação para a interação NMF–THF sugere a presença de uma segunda camada de solvatação mostrando a interação entre o NMF e o THF bem estruturada.

Com relação à mistura do NMF com água, o fato de tanto a água como o NMF atuarem como aceptores e doadores de prótons permite que se formem entre estas duas moléculas, duas ligações de hidrogênio diferentes, o que é mostrado no gráfico de  $g(r)$  para a interação NMF–água na Fig.39 e confirmado na Fig.42 que ilustram os dímeros NMF–H<sub>2</sub>O estatisticamente mais representativos na mistura, porém o gráfico de distribuição de energia entre os pares mostra que a energia mais negativa para a interação entre as moléculas de água e NMF ( $-5,3\text{kcal mol}^{-1}$ ) é menor que a energia entre as moléculas de NMF na mistura ( $-7,5\text{kcal mol}^{-1}$ ).

A ligação de hidrogênio da correlação  $(\text{Água})\text{H}\cdots\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{NMF})$  apresenta um comportamento diferente da ligação de hidrogênio referente à correlação  $(\text{Água})\text{O}\cdots\text{H}(\text{N})(\text{NMF})$  como pode ser verificado no  $g(r)$  para a interação NMF–Água, a curva da correlação  $(\text{Água})\text{H}\cdots\text{O}(\text{C}=\text{O})(\text{NMF})$  apresenta um segundo pico próximo a  $3\text{Å}$ , o que não se verifica no outro caso, indicando que nesta correlação o hidrogênio não participante da ligação de hidrogênio da água pode ser “visualizado” pelo oxigênio da carbonila, este fato pode ser melhor observado através dos dímeros apresentados na Fig.42.

A partir dos resultados apresentados neste trabalho, compara-se o comportamento da interação NMF–NMF nos dois casos. Assim como observado no caso NMF–THF para o  $g(r)$  nas interações entre as moléculas de NMF, a alteração da concentração de NMF na mistura

não leva a uma diferença significativa entre as amplitudes. No caso do THF sugere-se estar relacionado com a semelhança de energia entre os dímeros NMF–NMF e NMF–THF, e no caso da água ao fato de haver um número maior de dímeros NMF–Água em cada concentração. Estudos posteriores por métodos *ab initio* poderiam ser úteis no sentido de detalhar a geometria destes dímeros e a contribuição deles para a interação intermolecular. Em continuidade, ao se analisar os gráficos de correlação de vizinhos (Fig46), para a interação entre as moléculas de NMF nos dois casos observa-se que a interação entre as moléculas de NMF em THF mostra-se mais estruturada, concordando com o que é observado nos resultados para correlação de momento de dipolo entre as moléculas de NMF que aponta para uma maior interferência da água na NMF do que o THF.

Análises das propriedades termodinâmicas complementam o estudo do comportamento das moléculas de NMF nas misturas analisadas neste trabalho. Em ambos os casos os resultados apontam para uma mistura exotérmica. No entanto, comparando os dois resultados observa-se, em cada caso, um maior desvio da idealidade dos líquidos menos estruturados.



**REFERÊNCIAS**

- 1 NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: principles of biochemistry**. 5. Ed. New York: Sarvier, 2008.1100 p.
- 2 LEHNINGER, A. **Bioquímica: componentes moleculares das células**. 2. ed.. São Paulo: Edgard Blücher, 1976. V. 1, 262 p.
- 3 VOET, D. VOET, J. **Biochemistry**, New York, John Wiley & Sons, 1990, 1223 p.
- 4 JOÃO, J. J.; ZANELLA, C. R., Utilização de enzimas em meio orgânico. **Biotecnologia, Ciências & Desenvolvimento**, Brasília, v. 32. n. 16, p 32-36, 2000.
- 5 GOTOR, V. Biocatalysis applied to the preparation of pharmaceuticals. **Organic Process Research & Development**, Londres, v. 6, n. 4, p 420-426, 2002.
- 6 CAMPBELL, M. K.; FARRELL,S. O.. **Bioquímica**. 5. Ed, Rio de Janeiro: Combo, 2009, 751 p.
- 7 STRYER, L.. **Bioquímica**. 4. ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1995, 1000 p.
- 8 WEINHOLD, F. Resonance character of hydrogen–bonding interactions in water and other H–bonded species. **Advances in Protein Chemistry**, New York, v. 72, p 121-155, 2005.
- 9 SMITH, J. C.; MERZEL, F.; BONDAR, A. N.; TOURNIER, A.; FISCHER, S.. Structure, dynamics and reactions of protein hydration water. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B**, London, v.359, n. 1448, p 1181–1190, 2004.
- 10 OLIVEIRA, O.V.; MOURA, A. F.; FREITAS, L.C.G. A mechanism for the stabilization of the secondary structure of a peptide by liquid ethylene glycol and its aqueous solutions. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 808, n. 1-3, p 93-96, 2007.
- 11 CORDEIRO, J. M. M. ; CORDEIRO,M. A. M.; BOSSO A. R. S. A.; POLITI, J. R. S. Theoretical studies on the stability of *N*-methylformamide in both liquid and gas phases. **Chemical Physics Letters**, Amsterdam, v. 423, n. 1-3, p 67–70, 2006.
- 12 CORDEIRO, J. M. M.; BOSSO, A. R. S. A.; Monte Carlo studies *N*-methylformamide–dimethylsulfoxide mixtures. **Journal of Molecular Liquids**, Amsterdam, v. 154, n. 1, p 36-40, 2010.
- 13 MOZHAEV, V.V.. Engineering stability of enzymes in systems with organic solvents Stability and Stabilization of Biocatalysts. **Stability and Stabilization of Biocatalysts**, Amsterdam, v. 15, p 355-363, 1998.
- 14 IYER, P.V.; ANANTHANARAYAN, L.. Enzyme stability and stabilization—Aqueous and non-aqueous environment. **Process Biochemistry**, London, v.43, n. 10, p 1019–1032, 2008.

- 15 ZORANIC L., MAZIGHI R.; SOKOLIC, F.; PERERA A. On the microheterogeneity in neat and aqueous amides: A molecular dynamics study. **Journal of Physical Chemistry C**, Washington, v. 111, n. 43, p 15586-15595, 2007.
- 16 JEFFREY, G. A.. **An introduction to hydrogen bonding**, New York: Oxford University, 1997, 303 p.
- 17 CORDEIRO, J. M. M.; SOPER, K. A. Neutron diffraction study of liquid N-methylformamide using ESPR simulation. **Journal of Physical Chemistry B**, Washington, v. 113, n. 19, p 6819-6825, 2009.
- 18 ZAICHIKOV, A. M.; KREST'YANINOV, M. A.. Thermodynamic characteristics of and Intermolecular Interactions in Aqueous Solutions of N-Methylformamide. **Russian Journal of Physical Chemistry**, London, v. 80, n. 8, p 1249–1254, 2006.
- 19 DESIRAJU, G. R.; STEINER, T. The weak hydrogen bond, Oxford: **Oxford University**, 1999, 480 p.
- 20 WEISS, A. K. H; HOFER, T. S.; RANDOLF, B. R.; BHATTACHARYEE, A.; RODE, B. M.. Hydrogen bond formation formamide and N-methylformamide in aqueous solution studied by quantum mechanical charge field molecular (QMCF–MD). **Physical Chemistry Chemical Physics**, Cambridge, v. 13, n. 26, p 12173-12185, 2011.
- 21 ALMEIDA, G. G., CORDEIRO, J. M. M.; A Monte Carlo revisiting of N-methylformamide and acetone. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 22, n. 11, p 2178-2185, 2011.
- 22 DEWICK, P. M.. **Essentials of organic chemistry**: for students of pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry. Sussex: John Wiley and Sons, 2006, 696 p.
- 23 LIDE, D. R., **Handbook of chemistry and physics**, 83 ed. New York: Wiley, 2002, 2664 p.
- 24 FANTONI, A. C.; CAMINATI, W. J. Rotational spectrum and *ab initio* calculations of N-methylformamide. **Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions**, London, v. 92, n. 3, p 343-346, 1996.
- 25 GAO, J.; PAVELITES, J. J.; HABIBOLLAZADEH, D. Simulation of liquid amides using a polarizable intermolecular potential function. **Journal of Physical Chemistry**, Ithaca, v. 100, n. 7, p 2689-2697, 1996.
- 26 DESFRANCOIS, C.; PERIQUET, V.; CARLES, S.; SCHERMANN, J. P.; SMITH, D. M. A.; ADAMOWICZ, L. Experimental and theoretical *ab initio* study of the influence of N-

- methylation on the dipole-bound electron affinities of thymine and uracil. **Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 110, n. 24, p 11876-11883, 1999.
- 27 TORII, H.; TASUMI, M. Low-wavenumber vibrational dynamics of liquid formamide and *N*-methylformamide: Molecular dynamics and instantaneous normal mode analysis. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 104, n. 18, p 4174-4181, 2000.
- 28 HEADLEY, A. D.; NAM, J. A theoretical analysis of substituted formamide conformers. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 589, p 423-429, 2002.
- 29 MARTINEZ, A. G.; VILAR, E. T.; FRAILE, A. G.; MARTINEZ-RUIZ, P. A. Computational and experimental study on the relative stabilities of *cis* and *trans* isomers of *N*-alkylamides in gas phase and in solution. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 106, n. 19, p 4942-4950, 2002.
- 30 HAMMAMI, F.; NASR, S.; BELLISSENT-FUNEL, M. C.. Neutron scattering study of the H-bond network in amorphous *N*-methylformamide. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 122, n. 6, p 64505, 2005.
- 31 SHIN, S.; KURAWAKI, A.; HAMADA, Y.; SHINYA, K.; OHNO, K.; TOHARA, A.; SATO, M.. Conformational behavior of *N*-methylformamide in the gas, matrix, and solution states as revealed by IR and NMR spectroscopic measurements and by theoretical calculations. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 791, n. 1-3, p 30-40, 2006.
- 32 NEUEFEIND, J.; CHIEUX, P.; ZEIDLER, M. D. Geometry and intermolecular structure of *N*-methylformamide in the liquid phase as measured by neutron scattering. **Molecular Physics**, London, v. 76, n. 1, p 143-156, 1992.
- 33 NEUEFEIND, J.; ZEIDLER, M. D.; POULSEN, H. F. The atomic and electronic structure of liquid *N*-methylformamide as determined from diffraction experiments. **Molecular Physics**, London, v. 87, n. 1, p 189-201, 1996.
- 34 HAMMAMI, F.; NASR, S.; OUMEZZIME, M.; CORTES, R. H-bonding in liquid *N*-methylformamide as studied by X-ray scattering. **Biomolecular Engineering**, New York, v. 19, n. 2-6, p 201-205, 2002.
- 35 SATHYANARAYANA, D. N.; GANESHSRINIVAS, E.. Simulation of the infrared spectra of *N*-methylformamide and *N*-methylacetamide by the extended molecular mechanics method. **Indian Journal of Chemistry Section A-Inorganic Bio-Inorganic Physical Theoretical & Analytical Chemistry**, Nova Delhi, v. 42, n. 7, p 1564-1574, 2003.
- 36 KITANO, M.; KUCHITSU, K. Molecular structure of *N*-methylformamide as studied by gas electron diffraction. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, Toquio, v. 47, n. 3, p 631-634, 1974.
- 37 SKARMOUTSOS, I.; SAMIO, J.. Molecular dynamics of *cis/trans* *N*-methylformamide liquid mixture using a new optimized all atom rigid force field. **Chemical Physics Letters**, Amsterdam, v.384, n. 1-3, p 108-113, 2004.

- 38 OHTAKI, H.; ITOH, S.; RODE, B. M.. The structure of liquid N-methylformamide by means of X-ray diffraction and *ab initio* LCGO-MO-SCF calculations. **Bulletin of the chemical society of Japan**, Toquio, v. 59, n. 1, p 271-276, 1986.
- 39 SCHOESTER, P. C.; ZEIDLER, M. D.; RADNAI, T. P.; BOPP, A. Comparison of the structure of liquid amides as determined by diffraction experiments and molecular-dynamics simulations. **Zeitschrift fur Naturforschung Section A-A Journal of Physical Sciences**, Tubingen, v. 50, n. 1, p 38-50, 1995.
- 40 CORDEIRO, J. M. M.. C-H—O and N-H—O hydrogen bonds in liquid amides investigated by Monte Carlo simulation. **International Journal of Quantum Chemistry**, New York, v. 65, n. 5, p 709-717, 1997.
- 41 SOPER, A. K.; FINNEY, J. L. Hydration of methanol in aqueous solution. **Physical Review Letters**, New York, v. 72, n. 6, p 948-948, 1994.
- 42 SOPER, A. K. Tests of the empirical potential structure refinement method and a new method of application to neutron diffraction data on water. **Molecular Physics**, London, v. 99, n. 17, p 1503-1516, 2001.
- 43 BOWRON, D. T.; FINNEY, J. L.; SOPER, A. K. The structure of liquid tetrahydrofuran. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 128, n. 15, p 5119-5126, 2006.
- 44 CHANDRASEKHAR, J; JORGENSEN, W. L. Monte Carlo simulation of liquid tetrahydrofuran including pseudorotation. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 77, n. 10, p 5073-5079, 1982.
- 45 DA SILVA, L. T.; POLITI, J. R. S.; GARGANO, R. Theoretical study of tetrahydrofuran: comparative investigation of spectroscopic and structural properties between gas and liquid phases. **International Journal of Quantum Chemistry**, New York, v. 111, n. 12, p 2914-2921, 2011.
- 46 BEDARD-HEARN, M. J.; ROSS, E.; LARSEN, R. E.; SCHUARTZ, B. J. The role of solvent structure in the absorption spectrum of solvated electrons: Mixed quantum/classical simulations in tetrahydrofuran. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 122, n. 13, p 134506, 2005.
- 47 NING, C. G.; HUANG, Y. R.; ZHANG, S. F.; DENG, J. K.; LIU, K.; LUO, Z. H.; WANG, F.. Experimental and theoretical electron momentum spectroscopic study of the valence electronic structure of tetrahydrofuran under pseudorotation. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 112, n. 44, p 11078-11087, 2008.
- 48 GEISE, H. J.; ADAMS, W. J.; BARTBLL, L. S. Electron diffraction study of gaseous tetrahydrofuran. **Tetrahedron**, Elmsford, v. 25, n. 15, p 3045-3052, 1969.
- 49 COLYER, C. J.; VIZCAINO, V.; SULLIVAN, J. P.; BRUNGER, M. J.; BUCKMAN, S. J. Absolute elastic cross-sections for low-energy electron scattering from tetrahydrofuran. **New Journal of Physics**, Bristol, v. 9, n. 41, 2007.

- 50 YANG, T.; SU, G.; NING, C.; DENG, J.; WANG, F.; ZHANG, S.; RENEN, X.; HUANG, Y. New diagnostic of the most populated conformer of tetrahydrofuran in the gas phase. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 111, n. 23, p 4927-4933, 2007.
- 51 STRANGET, J.; GAMPE, T. Hydration of tetrahydrofuran derived from FTIR spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 734, n. 1-3, p 183–190, 2005.
- 52 ROSAS, R. L.; COOPER, C.; LAANE, J. Evaluation of molecular mechanics methods for the calculation of the barriers to planarity and pseudorotation of small ring molecules. **Journal Physical Chemistry**, New York, v. 94, n. 5, p 1830-1836, 1990.
- 53 ALLINGER, N. L.; CHUNG, D. Y. Conformational analysis. Application of the molecular-mechanics method to alcohols and ethers. **Journal of the American Chemistry Society**, Easton, v. 98, n. 22, p 6798–6803, 1976.
- 54 CORDEIRO, J. M. M. Structure of acetone and dimethyl sulfoxide from Monte Carlo simulations and MM2 calculations. **Physcal and Chemistry of Liquids**, London, v. 45, n. 1, p 31-39, 2007.
- 55 SILVA, L. T. da. **Estudo teórico de propriedades moleculares e termodinâmicas do tetrahidrofurano e do tetrahidropirano**. 112f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília – UNB, Brasília, 2007.
- 56 SOPER, A. K.. An asymmetric model for water structure. **Journal of Physics: Condensed Matter**, Bristol, v. 17, n. 45, p 3273–3282, 2005.
- 57 KUMAR, R.; SCHIMITD, J. R.; SKINNER, J. L. Hydrogen bonding definitions and dynamics in liquid water. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 126, n. 20, p 204107, 2007.
- 58 ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer simulation of liquids**. Oxford: Clarendon, 1987, 408 p.
- 59 CIRINO, J. J. V.; BERTRAN, C. A. Estudo da geometria da uréia por métodos *ab initio* e simulação computacional de líquidos. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p 358-363, 2002.
- 60 METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A. W.; ROSENBLUTH, M. N.; TELLER, A. H. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 21, n. 6, p 1087-1092, 1953.
- 61 BARLETTE, V.E.; Termodinâmica estatística de líquidos com o método de Monte Carlo. **Quimica Nova**, São Paulo, v. 22, n. 2, 1999.
- 62 SCHERER, C. **Métodos computacionais da física**. São Paulo: Livraria da Física, 2005, 284p.
- 63 ATKINS, P.W. **Physical Chemistry**. 4. ed. Oxford: Oxford University, 1990, 1060 p.

- 64 SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. Teaching ionic solvation structure with a Monte Carlo liquid simulation program. **Journal of Chemical Education**, Easton, v. 81, n. 9, p 1322-1329, 2004.
- 65 FREITAS, L. C. G.. DIADORIM: a Monte Carlo Program for liquid simulations including quantum mechanics and molecular mechanics (QM/MM) facilities: applications to liquid ethanol. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v.20, n .8, 2009.
- 66 CORDEIRO, M. A. M.; SANTANA, W. P.; CORDEIRO, J. M. M.. Monte Carlo investigations of intermolecular interactions in water–amide mixtures. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 759, n. 1-3, p 159-164, 2006.
- 67 JORGENSEN, W. L.; CHANDRASEKHAR, J.; MADURA, J. D. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **Journal of Chemical Physical**, New York, v. 79, n. 2, p 926-935, 1983.
- 68 FREITAS, L. C. G.; CORDEIRO, J. M. M.. Monte Carlo simulation of water-tetrahydrofuran mixtures. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 335, p 189-195, 1995.
- 69 WEST, R. C..**Handbook of Chemistry and Physics** – Density water. 58. Ed, Cleveland: CRC , 1992, 2472 p.
- 70 DORSEY, N. E.. **Properties of Ordinary Water Substance**, New York: Reinhold, 1940, 258 p.
- 71 SOPER, A. K.; PHILLIPS, M. G.. A new determination of the structure of water at 25°C. **Chemical Physics**, Amsterdam, v. 107, p 47-60, 1986.
- 72 CORDEIRO, J. M. M.. **Estudo de Estrutura e Propriedades Termodinâmicas de Líquidos Polares Apróticos e suas Soluções Aquosas Via Simulação Computacional**. 88f. Tese(Doutorado em Química – área de concentração Físico–Química). Departamento de Química. Universidade Federal de São Carlos – UFSCAR, São Carlos, 1994.
- 73 ALMEIDA, G. G. **Estudo de N-metilformamida em meio não aquoso – o caso NMF-acetona**. 92f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais – área de concentração Física da Matéria Condensada). Departamento de Física e Química. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Ilha Solteira, 2011.