

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

Luiz Paulo Zidoi

**DETECÇÃO DE COMPOSTOS VIA SERS EM SUPERFÍCIES METÁLICAS
MODIFICADAS: ESTUDO DE REATIVIDADE E DINÂMICA MOLECULAR PARA
ACEFATO, DIURON E LEVODOPA**

BAURU

2023

LUIZ PAULO ZIDOI

**DETECÇÃO DE COMPOSTOS VIA SERS EM SUPERFÍCIES METÁLICAS
MODIFICADAS: ESTUDO DE REATIVIDADE E DINÂMICA MOLECULAR PARA
ACEFATO, DIURON E LEVODOPA**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração Modelagem e Simulação de Materiais, sob a orientação do Prof. Dr. Augusto Batagin Neto

Bauru

2023

Zidoi, Luiz Paulo.

DETECÇÃO DE COMPOSTOS VIA SERS EM SUPERFÍCIES
METÁLICAS MODIFICADAS: ESTUDO DE REATIVIDADE E
DINÂMICA MOLECULAR PARA ACEFATO, DIURON E LEVODOPA /
Luiz Paulo Zidoi, 2023
117 f. : il.

Orientador: Augusto Batagin-Neto

Dissertação (Mestrado)-Universidade Estadual
Paulista (Unesp). Faculdade de Ciências, Bauru, 2023

1. Índices de Reatividade. 2. SERS. 3. Diuron. 4.
Acefato. 5. Levodopa. 6. Dinâmica Molecular. 7.
Nanorods de ouro recobertos. I. Universidade Estadual
Paulista. Faculdade Ciências. II. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LUIZ PAULO ZIDOI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 27 dias do mês de abril do ano de 2023, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de LUIZ PAULO ZIDOI, intitulada **DETECÇÃO DE COMPOSTOS VIA SERS EM SUPERFÍCIES METÁLICAS MODIFICADAS: ESTUDO DE REATIVIDADE E DINÂMICA MOLECULAR PARA ACEFATO, DIURON E LEVODOPA**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. AUGUSTO BATAGIN NETO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Coordenadoria de Curso de Engenharia de Produção / Instituto de Ciências e Engenharia - Unesp/ Campus de Itapeva, Prof. Dr. FILIPE CAMARGO DALMATI ALVES LIMA (Participação Virtual) do(a) Ciência e Tecnologia de São Paulo, Campus Matão / Instituto Federal de Educação, Prof. Dr. CARLOS JOSÉ LEOPOLDO CONSTANTINO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: _ _ _ APROVADO _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. AUGUSTO BATAGIN NETO

“Uma vida simples e tranquila traz mais alegria que a busca pelo sucesso em uma
inquietação constante.”

Albert Einstein (EINSTEIN, 1922)

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e pelo auxílio necessário em todos os momentos.

Ao professor Augusto Batagin Neto pela orientação neste estudo, pela sua paciência, amizade, incentivo e todo apoio dado.

Aos meus pais, Osmar (em memória) e Lúcia, pela educação, pelos ensinamentos e por todo amor.

Aos meus irmãos, Luciana e Luiz Fernando, pelo carinho e incentivo nessa caminhada.

Ao meu cunhado Victor e a minha sobrinha Victória, pelas conversas e apoio.

À minha esposa Aline, por todo carinho, apoio, paciência e incentivo nessa jornada.

Aos servidores técnico administrativos da Seção Técnica de Pós Graduação da Faculdade de Ciências da Unesp de Bauru, que nunca mediram esforços para ajudar e dar o suporte necessário, em especial a Caroline Etâne Bolla Ruggeri e a Letícia Lopes Veronez.

Aos amigos que incentivaram nessa caminhada e deram apoio, em especial ao amigo Nilton Francelosi Azevedo Neto pelas várias conversas, pelo estímulo e incentivo a iniciar essa jornada.

Aos colegas do grupo de pesquisa do professor Augusto Batagin Neto pelo compartilhamento do conhecimento e ajuda necessária.

Aos professores Carlos J. L. Constantino, Cristiano F. Woellner e Filipe C. D. A. Lima pelo aceite em analisar este trabalho como banca examinadora e pelas contribuições no presente estudo.

Ao grupo do professor Carlos J. L. Constantino pela contribuição experimental neste estudo.

Aos colegas de trabalho da Diretoria Técnica de Informática da Faculdade de Ciências da Unesp de Bauru, pela amizade e companheirismo.

Aos docentes da graduação e das disciplinas do mestrado no POSMAT, pelos ensinamentos e toda contribuição para a minha formação.

ZIDOI, L. P. **Detecção de compostos via SERS em superfícies metálicas modificadas: estudo de reatividade e dinâmica molecular para acefato, diuron e levodopa**. 2023. Dissertação (Mestrado em ciência e tecnologia de materiais) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Bauru/SP. 2023.

Resumo

A dificuldade de detecção de compostos de interesse em baixas concentrações requer técnicas de monitoramento mais sensíveis, destacando-se a técnica de espalhamento Raman amplificado por superfície (SERS) com o uso de nanopartículas (NP). Contudo, apesar da potencialidade desta técnica, a detecção de espécies químicas negativamente carregadas é ainda um desafio, dada a baixa afinidade destes compostos com as superfícies das NP empregadas. Visando contornar tal problema, diferentes recobrimentos têm sido testados, contudo, detalhes acerca das interações envolvidas ainda não são bem compreendidos. Neste contexto, no presente trabalho, técnicas de modelagem molecular foram empregadas no estudo de substratos de ouro recobertos com brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) interagindo com diferentes analitos de difícil detecção: diuron, acefato e levodopa. Cálculos de estrutura eletrônica e simulações de dinâmica molecular (MD) foram empregados para melhor entendimento acerca dos mecanismos relevantes de interação, visando uma melhor compreensão do efeito (SERS) e a identificação de variáveis relevantes. Tais estudos foram estendidos para outras estruturas dos analitos, em especial isômeros, subprodutos de degradação e diferentes formas redox. Os resultados obtidos permitem identificar sítios preferenciais de adsorção dos compostos os quais são mais propensos à interação com agentes externos eletrofílicos, nucleofílicos e radicais livres. Em especial, para o acefato nota-se a dominância do átomo de S para interação com agentes externos eletrofílicos. O composto diuron apresenta um átomo de Cl e o N como regiões mais propensas à interação com a superfície de ouro. Por fim, a L-dopa verificou a relevância dos átomos de O na reatividade dos sistemas, o que depende do seu grau de oxidação. A análise dos dados de atividade Raman sugere que os compostos diuron e L-dopa podem apresentar aumento significativo em bandas específicas devido à ancoragem na superfície metálica. Dados de dinâmica molecular permitiram avaliar uma maior tendência de interação do acefato com cadeias alquílicas do CTAB, enquanto diuron e L-dopa tendem a interagir mais efetivamente com os grupos polares catiônicos desta molécula. A análise das simulações de MD indicam a relevância de uma densidade apropriada de moléculas de CTAB para uma interação efetiva dos analitos com a superfície metálica.

Palavras-chave: índices de reatividade, SERS, diuron, acefato, levodopa, dinâmica molecular, *nanorods* de ouro recobertos.

Abstract

The difficulty in detecting compounds of interest at low concentrations requires more sensitive monitoring techniques, especially the surface-amplified Raman scattering technique (SERS) using nanoparticles (NP). Nonetheless, despite the potential of this technique, the detection of negatively charged chemical species is still a challenge, given the low affinity of these compounds with the surfaces of the NP employed. Aiming to overcome this problem, different coatings have been tested, however, details about the interactions involved are still not well understood. In this context, in the present work, molecular modeling techniques were employed in the study of gold substrates coated with hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) interacting with different difficult-to-detect analytes: diuron, acephate, and levodopa. Electronic structure calculations and molecular dynamics (MD) simulations were used to better understand the relevant interaction mechanisms, aiming at a better understanding of the effect (SERS) and the identification of relevant variables. Such studies were extended to other analyte structures, especially isomers, degradation by-products, and different redox forms. The results obtained allow the identification of preferential sites of adsorption of compounds that are more prone to interact with external electrophilic and nucleophilic agents and free radicals. In particular, for acephate, the dominance of the S atom for interaction with external electrophilic agents is noted. The diuron compound presents the Cl and N atom as regions more prone to interaction with the gold surface. Finally, L-dopa verified the relevance of O atoms in the reactivity of the systems, which depends on their degree of oxidation. The analysis of the Raman activity data suggests that the diuron and L-dopa compounds may present a significant increase in specific bands due to the anchoring on the metal surface. Molecular dynamics data allowed the evaluation of a greater tendency for acephate to interact with CTAB alkyl chains, while diuron and L-dopa tend to interact more effectively with the cationic polar groups of this molecule. The analysis of the MD simulations indicates the relevance of an appropriate density of CTAB molecules for the effective interaction of the analytes with the metallic surface.

Keywords: reactivity indices, SERS, diuron, acephate, levodopa, molecular dynamics, recovered gold nanorods.

Lista de siglas

Acefato	O,S-Dimetil acetilfosforamidotioato
ADZP	Conjunto de funções de base polarizadas double-zeta aumentadas (do inglês <i>augmented double zeta plus polarization</i>)
AE	Afinidade eletrônica
AgNP	Nanopartícula de prata (do inglês <i>Ag nanoparticle</i>)
AuNP	Nanopartícula de ouro (do inglês <i>Au nanoparticle</i>)
AuNR	Nanobastão de ouro (do inglês <i>Au nanorod</i>)
B3LYP	Funcional de correlação e troca híbrido de 3 parâmetros (do inglês <i>Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr</i>)
BPA	Bisfenol A
CHELP	Método de partição de cargas a partir do potencial eletrostático molecular (do inglês <i>charges from electrostatic potential</i>)
CTAB	Brometo de cetiltrimetilamônio (do inglês <i>Cetyltrimethylammonium bromide</i>)
DFT	Teoria do funcional da densidade (do inglês <i>Density Functional Theory</i>)
Diuron	3-(3,4-diclorofenil)- 1,1-dimetiluréia
HF	Método Hartree-Fock
HK	Hohenberg e Kohn (teoremas que baseiam a DFT)
IFCA	Índices de Fukui Condensados aos átomos;
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia (do inglês <i>highest occupied molecular orbital</i>)
HSAB	Princípio de interação entre ácidos-bases duros-macios (do inglês <i>hard-soft acid-bases</i>)
LAMMPS	Pacote computacional de simulação de dinâmica molecular (do inglês <i>large-scale atomic/molecular massively parallel simulator</i>)
L-dopa	Levodopa
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
LSPR	Ressonância de plasma de superfície localizada (do inglês <i>localized surface plasmon resonance</i>)

MD	Dinâmica molecular (do inglês <i>molecular dynamics</i>)
NP	Nanopartícula
NVT	<i>Ensemble</i> da simulação via MD no qual mantém-se constantes o número de partículas (N), volume (V) e a temperatura (T)
OPLS-AA	Campo de força (do inglês <i>optimized potentials for liquid simulations - all atoms</i>)
PCM	Modelo de polarização de meio contínuo (do inglês, <i>polarizable continuum model</i>)
PI	Potencial de ionização
PEM	Potencial eletrostático molecular
PM6	Hamiltoniano semi-empírico associado ao método paramétrico 6 (do inglês <i>parametric method 6</i>)
RHF	método Hartree-Fock restrito (do inglês, <i>restricted HF</i>)
SERRS	Espalhamento Raman ressonante aumentado por superfície (<i>surface-enhanced resonant Raman scattering</i>)
SERS	Espalhamento Raman aumentado por superfície (do inglês <i>surface-enhanced Raman scattering</i>)

Lista de Figuras

Figura 1. Ilustração da amplificação do sinal no espalhamento Raman aumentado por superfície.....	24
Figura 2. Representação esquemática dos dois principais mecanismos atribuídos ao espalhamento Raman aumentado por superfície. a) Intensificação eletromagnética para nanopartículas de prata ativas. b) Intensificação química da transferência de elétrons entre o analito e a nanopartícula.....	26
Figura 3. Representação esquemática do recobrimento de AuNR a) com monocamada e b) bicamada de brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB).....	28
Figura 4. Estrutura química dos analitos a) diuron, b) acefato e c) L-dopa; e d) do composto CTAB empregado como recobrimento dos substratos.....	31
Figura 5. Ilustração de uma caixa de simulação típica empregada na simulação dos sistemas via MD com campo clássico (OPLS-AA), em água (omitida para melhor visualização).....	36
Figura 6. Ilustração do diedral entre quatro átomos.....	38
Figura 7. Energia dos confôrmeros dos compostos a) acefato, b) diuron, c) L-dopa e d) CTAB, sendo a estrutura de menor energia destacada pelo ponto em vermelho.....	42
Figura 8. Estruturas dos compostos estudados após cálculos de otimização utilizando a abordagem DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) para a) acefato, b) diuron, c) L-dopa e d) CTAB.....	43
Figura 9. Representação em escala de cores dos IFCA e PEM sobre o acefato, diuron e CTAB. f^+ , f^- e f^0 indicam dados de reatividade dos compostos com relação à agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres, respectivamente.....	45

Figura 10. Representação em escala de cores dos IFCA e PEM sobre os compostos acefato e diuron modificados. f^+ , f^- e f^0 indicam dados de reatividade dos compostos com relação à agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres, respectivamente.....	46
Figura 11. Representação em escala de cores dos IFCA e PEM sobre a L-dopa em diferentes estados de oxidação (efeito do pH). f^+ , f^- e f^0 indicam dados de reatividade dos compostos com relação à agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres, respectivamente.....	46
Figura 12. Espectro Raman a) teórico e b) experimental do composto acefato.....	50
Figura 13. Estrutura otimizada do acefato a) não modificado, b) modificado (isômero) e c) metamidofós com um átomo de ouro ancorado ao sítio de maior reatividade (vide Figuras 9 e 10).....	52
Figura 14. Espectro Raman teórico para o composto acefato com o átomo de Au ligado ao átomo de S (linha cheia) em comparação ao composto isolado (linha pontilhada).....	53
Figura 15. Espectro Raman teórico para os compostos a) acefato modificado e b) metamidofós com um átomo de Au ligado ao átomo de S (linha cheia) em comparação ao composto isolado (linha pontilhada).....	54
Figura 16. Espectro Raman a) teórico e b) experimental do composto diuron.....	56
Figura 17. a) Estrutura do diuron não modificado com ligação com átomo de Cl-Au antes (a1) e após (a2) a otimização. Estruturas do diuron modificadas com ligações de N-Au (b) e Cl-Au (c) antes (b1 e c1) e após (b2 e c2) a otimização de geometria.....	57

Figura 18. Espectros Raman teóricos obtidos para o composto a) diuron com o átomo de Au ligado ao átomo de O (linha cheia), em comparação ao composto isolado (linha pontilhada) e b) diuron modificado (isômero diuron*) com o átomo de Au ligado ao átomo de N (linha cheia) e ao átomo de Cl (linha cheia em vermelho) em comparação ao composto isolado (linha pontilhada).....	58
Figura 19. Espectros Raman teóricos e experimental em pó da L-dopa: a) 0-2000 cm-1 e b) 2700-4000 cm-1.....	60
Figura 20. Estruturas otimizadas com 1 átomo de Au a) não-zwitteriônica; b) zwitteriônica; c) zwitteriônica com carga líquida -1; d) não-zwitteriônica com carga -2; e) não-zwitteriônica com carga -3 e f) derivado quinona do composto L-dopa.....	61
Figura 21. Espectro Raman teórico para a L-dopa a) não-zwitteriônica e b) zwitteriônica com o átomo de Au ligado conforme estudo na Figura 11 (linha cheia) em comparação aos compostos isolados (linhas pontilhadas).....	62
Figura 22. Espectro Raman teórico da L-dopa a) zwitteriônica com carga -1 e b) não-zwitteriônica com carga -2 com o átomo de Au ligado conforme estudo na Figura 11 (linha cheia) em comparação aos compostos isolados (linhas pontilhadas).....	63
Figura 23. Espectro Raman teórico para a L-dopa a) não-zwitteriônica com carga -3 e b) derivado quinona com o átomo de Au ligado conforme estudo na Figura 11 (linha cheia) em comparação aos compostos isolados (linhas pontilhadas).....	64
Figura 24. Espectro SERS teórico para a L-dopa em comparação ao experimental.....	65
Figura 25. Espectro Raman a) teórico e b) experimental do composto CTAB.....	66
Figura 26. Evolução do sistema Ace+H ₂ O+CTAB(mono)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e	

d) passo 80.000.....	68
Figura 27. Estrutura do analito acefato que mais se aproxima da camada de Au no sistema Ace+H ₂ O+CTAB(mono)+Au.....	69
Figura 28. Análise da interação entre a monocamada de CTAB (somente os átomos de N), Br e superfície de Au no sistema Ace+H ₂ O+CTAB(mono)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	70
Figura 29. Evolução do sistema Ace+H ₂ O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	71
Figura 30. Estruturas do analito acefato que mais se aproximam da camada de Au no sistema Ace+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	72
Figura 31. Análise da interação entre a camada inferior da bicamada de CTAB (somente os átomos de N), Br, acefato (somente os átomos de O) e a superfície de Au no sistema Ace+H ₂ O+CTAB(bi)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	73
Figura 32. Monocamada de CTAB com falhas significativas de recobrimento (visão superior da caixa de simulação).....	74
Figura 33. Evolução do sistema Ace+H ₂ O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 110.000, c) passo 220.000 e d) passo 440.000.....	75
Figura 34. Estrutura do analito acefato que mais se aproxima da camada de Au no sistema Ace+H ₂ O+CTAB(mono)+Au. Em b) foi utilizado o aumento do tamanho do átomo de N do analito acefato para melhor visualização da estrutura que mais se aproxima de Au (passo 440.000).....	76

Figura 35. Análise da interação entre a monocamada de CTAB (somente os átomos de N), Br ⁻ e superfície de Au no sistema Ace+H ₂ O+CTAB(mono)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 110.000, c) passo 220.000 e d) passo 440.000.....	77
Figura 36. Evolução do sistema Diu+H ₂ O+CTAB(mono)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	78
Figura 37. Estrutura do analito diuron que mais se aproxima da camada de Au no sistema Diu+H ₂ O+CTAB(mono)+Au.....	79
Figura 38. Evolução do sistema Diu+H ₂ O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	80
Figura 39. Estrutura do analito diuron que mais se aproxima da camada de Au no sistema Diu+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	81
Figura 40. Análise da interação entre a bicamada de CTAB (somente os átomos de N), Br ⁻ , diuron (somente os átomos de O) e a superfície de Au no sistema Diu+H ₂ O+CTAB(bi)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	81
Figura 41. Evolução do sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(mono)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	83
Figura 42. Estruturas dos analitos L-dopa que mais se aproximam da camada de Au no sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(mono)+Au.....	83
Figura 43. Evolução do sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	

passo 80.000.....	84
Figura 44. Estruturas do analito L-dopa que mais se aproximam da camada de Au no sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	85
Figura 45. Análise da interação entre a monocamada de CTAB (somente os átomos de N), Br ⁻ , L-dopa (somente os átomos de O) e a superfície de Au no sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(bi)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.....	86
Figura A1. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ace+H ₂ O+CTAB(mono)+Au.....	98
Figura A2. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ace+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	99
Figura A3. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ace+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	100
Figura A4. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Diu+H ₂ O+CTAB(mono)+Au.....	101
Figura A5. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Diu+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	102
Figura A6. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(mono)+Au.....	103

Figura A7. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ldo+H ₂ O+CTAB(bi)+Au.....	104
Figura B1. Análise da distribuição radial de pares g(r) dos analitos acefato, diuron e l-dopa em relação à superfície metálica para o sistema com a) monocamada e b) bicamada de CTAB.....	105
Figura C1. Comparativo entre os orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) dos analitos com a função trabalho do ouro.....	106
Figura II.1. Principais modos de vibrações moleculares para o CO ₂ . Os diferentes diâmetros atômicos indicam uma maior (círculos maiores) ou menor (círculos menores) proximidade dos átomos com o observador, indicando uma vibração perpendicular à folha.....	113

Sumário

1. Introdução.....	18
1.1. Motivação.....	18
1.2. Diuron e Acefato.....	20
1.3. Levodopa.....	22
1.4. O método SERS: uma breve descrição.....	23
1.5. Limitações e novas perspectivas.....	26
1.6. Proposta de estudo da modelagem computacional de SERS.....	29
2. Objetivos.....	30
2.1. Objetivo geral.....	30
2.2. Objetivos específicos.....	30
3. Materiais e métodos.....	31
3.1. Material.....	31
3.2. Metodologia.....	32
3.2.1. Confeção de estruturas e estudos conformacionais.....	32
3.2.2. Estudos de reatividade local.....	34
3.2.3. Modelagem da atividade Raman.....	35
3.2.4. Estudos de adsorção dos compostos.....	35
3.3. Dados gerais acerca da metodologia experimental empregada pelo grupo parceiro na obtenção dos espectros Raman e SERS.....	39
4. Resultados e discussão.....	42
4.1. Estudo conformacional.....	42

4.2. Estudo de reatividade.....	44
4.3. Análise da atividade Raman.....	50
4.3.1 Sistema Acefato+Au.....	50
4.3.2 Sistema Diuron+Au.....	55
4.3.3 Sistema LDOPA+Au.....	59
4.3.4 CTAB.....	66
4.4. Estudo do processo de adsorção via dinâmica molecular.....	68
4.4.1. Sistema Acefato+CTAB+Au.....	68
4.4.2. Sistema Diuron+CTAB+Au.....	77
4.4.3. Sistema Ldopa+CTAB+Au.....	82
4.4.4. Considerações gerais acerca das simulações via MD.....	86
5. Conclusões.....	87
Referências bibliográficas.....	90
APÊNDICE A: Parâmetros de configuração inicial e dados de evolução das simulações via dinâmica molecular.....	97
APÊNDICE B: Análise da distribuição radial de pares $g(r)$ dos analitos em relação à superfície metálica.....	105
APÊNDICE C: Análise comparativa entre os níveis de fronteira (HOMO e LUMO) dos analitos com a função trabalho do ouro.....	106
ANEXO I. Aspectos básicos da teoria do funcional da densidade (DFT).....	107
ANEXO II. Aspectos básicos sobre estados vibracionais de moléculas.....	112
ANEXO III. Aspectos básicos sobre dinâmica molecular.....	114
ANEXO IV. Aspectos básicos sobre o campo de força OPLS-AA.....	116

1. Introdução

1.1. Motivação

Em diversas atividades humanas nota-se a necessidade de se detectar e/ou monitorar a concentração de uma variedade de compostos químicos em diferentes ambientes. Tais atividades envolvem desde o controle de qualidade de produtos até a definição de critérios de segurança de consumo de alimentos e bebidas em geral, ou mesmo monitoramento ambiental. Neste contexto, exemplos típicos de interesse são a detecção de espécies químicas indesejadas em recursos hídricos (KOERICH et al., 2021; VIEIRA et al., 2017) e monitoramento da concentração de fármacos, hormônios, e outros compostos no corpo humano (HORMOZI NEZHAD; TASHKHOURIAN; KHODAVEISI, 2010; LEE et al., 2020). Em especial, a dificuldade de detecção destes compostos quando presentes em baixas concentrações tem impulsionado o desenvolvimento de novas e mais sensíveis técnicas de monitoramento e detecção ao longo dos anos.

Neste contexto, uma abordagem promissora, de baixo custo, de alta eficiência e rapidez, baseia-se na técnica de espalhamento Raman aumentado por superfície, SERS (do inglês *surface-enhanced Raman scattering*). Tal técnica permite identificar e quantificar baixas concentrações de analitos presentes em soluções por meio da análise de seu espectro vibracional (STILES et al., 2008). Usualmente, a partir da interação das espécies químicas com a superfície de materiais nanoestruturados, observa-se a intensificação de bandas vibracionais específicas, as quais são bastante sensíveis à concentração relativa dos analitos na solução e ao tipo de interação analito-nanoestrutura (posições relativas, sítios de adsorção, alinhamento

das moléculas em relação às superfícies, etc), permitindo aliar alta sensibilidade e seletividade (SCHLÜCKER, 2014; STILES et al., 2008).

Essa técnica já tem sido utilizada com sucesso na detecção de diversificados compostos, como por exemplo tiabendazol em baixas quantidades na presença de nanopartículas de prata (AgNP, do inglês *Ag nanoparticles*) (OLIVEIRA et al., 2020), detecção de baixas concentrações de dopamina em soluções contendo colóides de AgNP (FIGUEIREDO et al., 2020), detecção de resíduos de bisfenol A (BPA) em leite usando NP de ouro (AuNP, do inglês *Au nanoparticles*) modificadas por haletos (YANG et al., 2018), etc. Em geral, o uso de AgNP e AuNP como substratos leva a resultados bastante interessantes, do ponto de vista de detecção e monitoramento de analitos (DAO; LUONG, 2020).

Apesar da potencialidade desta técnica na detecção (e por vezes quantificação) de compostos em baixas concentrações, dada a existência de cargas superficiais negativas sobre a superfície de nanopartículas (NP) metálicas, a interação eletrostática analito-nanoestrutura em sistemas com centros ancoradores negativamente carregados dificulta os processos de adsorção e obtenção de sinais significativos via SERS. Tal característica sugere a necessidade de modificações químicas adicionais sobre a superfície das nanoestruturas utilizadas. Neste contexto, nanoestruturas baseadas em nanobastões de ouro (AuNR do inglês *Au nanorods*) recobertas com espécies positivas têm sido propostas como substratos promissores (DE ALMEIDA et al., 2020; WENG et al., 2020), contudo, a presença destas espécies adicionais acaba por aumentar ainda mais a complexidade das interações possíveis e seus mecanismos.

Dado o número de processos envolvidos e a complexidade dos mecanismos básicos de interação substrato-analitos, o uso de técnicas de simulação e

modelagem computacionais define-se como uma abordagem de grande interesse no estudo e compreensão de dados experimentais de SERS, bem como da influência de fatores externos. Em especial, dados de reatividade química podem auxiliar na análise de diferentes orientações relativas entre os sistemas e identificar prováveis sítios de ancoragem (FIGUEIREDO et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020). Tais informações são ainda mais relevantes em se tratando de sistemas com alta densidade eletrônica em sítios laterais.

No presente trabalho, técnicas de modelagem computacional foram empregadas para melhor compreender aspectos associados à interação de três analitos modelo, nos quais há presença de sítios ancoradores de alta densidade eletrônica: i) acefato, ii) diuron e iii) levodopa com a superfície modificada de AuNR.

Maiores detalhes acerca da motivação no estudo destes compostos são apresentados nas subseções que seguem.

1.2. Diuron e Acefato

Em países que possuem forte capacidade de produção agrícola, como o Brasil, há uma pressão crescente para que esses alimentos sejam produzidos em grande quantidade e em períodos de tempo relativamente curtos (MARCELINO, 2016). Tal contexto impõe uma crescente demanda pelo uso de pesticidas e outros compostos que permitam um aumento da produtividade agrícola em um curto intervalo de tempo.

O uso desses compostos no Brasil tem apresentado um aumento significativo desde 2008 (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018). Apesar do retorno financeiro para os produtores, o uso descontrolado e/ou incorreto destas substâncias na agricultura pode ocasionar uma série de problemas ambientais, como a contaminação de

lençóis freáticos e o escoamento de produtos indesejáveis para o leito de rios, locais onde a sua detecção e degradação é bastante difícil (DELLAMATRICE; MONTEIRO, 2014).

Dentre os compostos utilizados como agrotóxicos e pesticidas, há uma classificação de toxicidade quanto aos potenciais riscos à saúde, e a ingestão contínua de água e/ou alimentos contaminados por estes agentes culmina em uma série de problemas de saúde (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Os compostos químicos diuron e acefato são exemplos de defensivos agrícolas utilizados na lavoura, sendo classificados como produtos de mediana toxicidade (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022). O diuron (3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetiluréia) é um herbicida muito utilizado em lavouras de algodão, café, cana-de-açúcar e citros. O acefato (O,S-Dimetil acetilfosforamidotioato), por sua vez, é um inseticida utilizado em lavouras de algodão, feijão, milho, soja e tomate. Apesar da mediana toxicidade, ambos os compostos apresentam risco à saúde após exposições prolongadas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

A detecção destes compostos em diversificados recursos hídricos é um desafio, o que evidencia a necessidade de se desenvolver novos métodos para a sua detecção e quantificação, panorama no qual a técnica SERS mostra-se como uma interessante ferramenta. Contudo, dada a alta densidade eletrônica sobre os típicos centros ancoradores destes sistemas, modificações químicas das superfícies das nanoestruturas empregadas são necessárias a fim permitir uma interação efetiva.

1.3. Levodopa

Neurotransmissores são compostos químicos do sistema nervoso, liberados após um estímulo externo, permitindo a comunicação entre os neurônios. Os neurônios possuem vários prolongamentos, comumente chamados de dendritos e axônio; os dendritos recebem os sinais de outros neurônios, enquanto os terminais localizados no axônio realizam a sinapse com dendritos de outros neurônios (WEBSTER, 2001).

De forma geral, os neurotransmissores são classificados em 3 grupos: monoaminas, catecolaminas e aminoácidos (VELOSO DA COSTA, 2015). Do grupo da catecolamina, podemos destacar os neurotransmissores epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) e dopamina. Esses compostos atuantes nos sinais cerebrais e nervosos ou hormônios, desempenham diferentes papéis fisiológicos, por exemplo, a sua ausência tem sido associada a doenças como Parkinson, asma brônquica e hipertensão. Em especial, doenças que afetam o sistema nervoso podem ser tratadas com o uso de fármacos como a levodopa (L-dopa), a qual atua como precursor fisiológico da dopamina (HORMOZI NEZHAD; TASHKHOURIAN; KHODAVEISI, 2010).

A efetiva detecção de neurotransmissores pode contribuir para o diagnóstico de doenças e no controle de medicamentos, contudo, para tanto são necessárias técnicas de detecção bastante sensíveis, rápidas e práticas (HORMOZI NEZHAD; TASHKHOURIAN; KHODAVEISI, 2010).

Nesse caso, o uso da técnica SERS mostra-se como uma interessante abordagem no monitoramento de L-dopa, principalmente com o uso de AuNRs recobertas, dados os diferentes estados oxidativos deste composto. Resultados experimentais (ainda não publicados) desenvolvidos por colaboradores de nosso

grupo de pesquisa identificam a potencialidade do uso do SERS na detecção desta molécula, contudo, maiores análises são necessárias a fim de se identificar detalhes acerca dos mecanismos de interação e formas de adsorção.

1.4. O método SERS: uma breve descrição

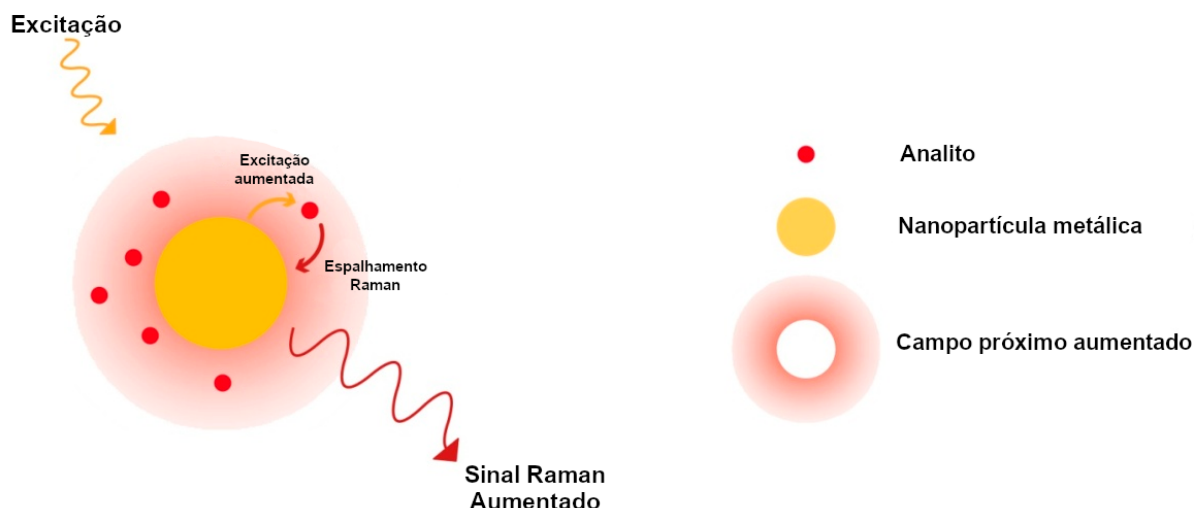
A técnica de espalhamento Raman amplificado por superfície (do inglês SERS) advém do aperfeiçoamento da técnica de espalhamento Raman, no qual afere-se o espalhamento inelástico da luz proveniente de uma fonte de alta intensidade ao atravessar uma dada amostra.

O descobrimento da técnica SERS remonta a meados da década de 70, quando Fleischmann, Hendra e McQuillan conduziram um experimento de espectroscopia Raman sobre piridina adsorvida em eletrodos de prata, o qual evidenciou um espectro das bandas Raman em torno de 1000 a 3000 cm^{-1} , sendo essas bandas sensíveis ao processo de adsorção (FLEISCHMANN; HENDRA; MCQUILLAN, 1974). Posteriormente, outros estudos mostraram que o espectro resultante da piridina adsorvida nestes eletrodos seriam intensificados nestas condições (ALBRECHT; CREIGHTON, 1977; JEANMAIRE; VAN DUYN, 1977), sugerindo que outros fenômenos estavam envolvidos nesse processo de intensificação. A revisão dos trabalhos propostos nos anos seguintes indicaram que tal resposta estava, de fato, relacionada a um efeito de ressonância decorrente das propriedades eletromagnéticas do metal, como o comprimento de onda de plasma e a constante dielétrica do metal (MOSKOVITS, 1978).

Atualmente há um consenso de que a resposta SERS está associada a ampliação de certas bandas do espectro Raman devido à interação de analitos com as nanoestruturas metálicas, sendo empregadas, mais comumente, as

nanopartículas de Ag, Au e Cu em conjunção com equipamentos laser que emitem na faixa do espectro visível. Nesta técnica, há dois mecanismos principais envolvidos: i) o eletromagnético e ii) o químico.

Figura 1. Ilustração da amplificação do sinal no espalhamento Raman aumentado por superfície.



Fonte: Adaptado de (BOUJDAY et al., 2015).

No mecanismo eletromagnético, que geralmente é o dominante, ocorre a intensificação do campo elétrico na superfície do metal, sendo assim verificado o fenômeno da ressonância de plasma de superfície localizada (LSPR, do inglês *localized surface plasmon resonance*), caracterizado pela oscilação do conjunto de cargas na superfície metálica. O momento de dipolo induzido no sistema está intimamente ligado à intensidade do espalhamento Raman, havendo uma proporcionalidade entre eles, ou seja:

$$\mu = \alpha \cdot E \quad (1)$$

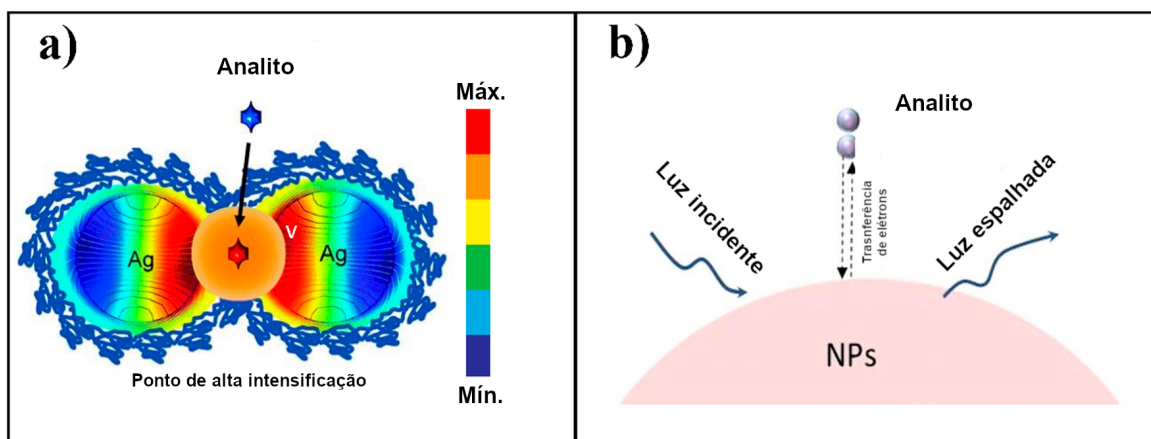
onde μ representa o momento de dipolo induzido, α é a polarizabilidade da molécula e E o campo elétrico, considerando a interação do campo elétrico da radiação

incidente e do plasma de superfície. Nessa interação, ocorre absorção de radiação e ressonância quando a frequência da radiação incidente é muito próxima da frequência do plasma de superfície. Devido a essa ressonância, o campo elétrico na superfície metálica torna-se muito mais intenso, intensificando, conseqüentemente, o espalhamento Raman.

No mecanismo químico, associado à estrutura eletrônica do analito, as interações químicas no processo de adsorção do composto sobre a superfície das nanopartículas e a transferência de cargas entre elas são os fatores mais relevantes no processo (DAO et al., 2021). No processo de adsorção, os orbitais moleculares do analito e os elétrons da banda de condução das nanopartículas (metal) interagem eletronicamente (MORTON; JENSEN, 2009). Tal interação eletrônica ocorre em sítios onde há forte acoplamento fóton-elétron, iniciando um processo de transferência de carga e dando origem ao aumento na seção de choque do espalhamento Raman do composto adsorvido, levando à uma intensificação de até 100 vezes no sinal Raman. Neste contexto, o mecanismo químico sugere que a intensificação do sinal seja devida ao espalhamento Raman ressonante.

Geralmente, a contribuição dos mecanismos depende do sistema em estudo, podendo atuar em diferentes proporções. Outros mecanismos podem também contribuir no efeito, como em situações onde a energia da radiação da fonte excitadora é próxima à energia de transição eletrônica do analito, combinando a intensificação SERS com o efeito Raman ressonante. Tal processo resulta em uma intensificação ainda maior do sinal SERS, sendo conhecido como espalhamento Raman ressonante intensificado por superfície (SERRS).

Figura 2. Representação esquemática dos dois principais mecanismos atribuídos ao espalhamento Raman aumentado por superfície. a) Intensificação eletromagnética para nanopartículas de prata ativas. b) Intensificação química da transferência de elétrons entre o analito e a nanopartícula.



Fonte: Adaptado de (WANG et al., 2018).

A Figura 2 ilustra pontos de alta intensificação do campo elétrico (*hotspots*), característicos do efeito LSPR, que são formados em fendas intersticiais presentes em nanoestruturas metálicas e, no mecanismo de intensificação eletromagnética, levam a melhorias significativas na magnitude do sinal SERS (LI et al., 2020; ZHU et al., 2021).

Apesar do método SERS definir uma técnica bastante útil na análise de sistemas orgânicos e inorgânicos, ele conta também com algumas importantes limitações, como por exemplo o baixo número de substratos compatíveis com determinado analito e a degradação do substrato com o tempo, causando diminuição no sinal (MOSIER-BOSS, 2017).

1.5. Limitações e novas perspectivas

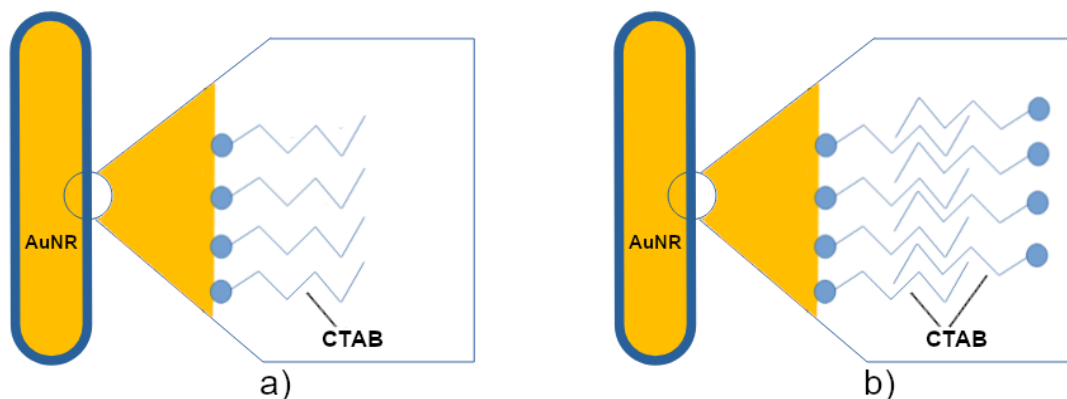
Apesar do intenso uso e estudo do efeito SERS, dada a complexidade das condições experimentais, é difícil definir os mecanismos envolvidos, especialmente

devido à influência de diferentes fatores, como rugosidade do metal, formato das nanoestruturas metálicas, tipos de interações ocorrendo na superfície, etc (JENSEN; AIKENS; SCHATZ, 2008).

Uma outra limitação da técnica SERS é a baixa interação de alguns analitos com a superfície do metal, como observado no caso da glicose, por exemplo. Neste composto, em especial, dada sua tendência a desnaturação sobre superfícies metálicas, o recobrimento do metal é frequentemente necessário no sentido de evitar a sua degradação (STILES et al., 2008). O recobrimento de substratos SERS é uma forma de se contornar diversos problemas de interação indesejada, porém acaba também por aumentar a complexidade dos sistemas, dificultando ainda mais a compreensão dos mecanismos envolvidos.

Em especial, o recobrimento de NR de ouro com estruturas lipídicas tem sido considerada uma alternativa viável bastante promissora (MATTHEWS; PAYNE; HAFNER, 2015; WAN et al., 2016). Neste sistema, além do fato das nanoestruturas metálicas apresentarem uma geometria diferenciada (no formato de bastões), estruturas carregadas são adsorvidas sobre a sua superfície, alterando a distribuição de carga superficial (Figura 3). Tal característica, ao mesmo tempo em que estabiliza as nanoestruturas, viabiliza a interação NR-analito, sendo promissora, por exemplo, na nanomedicina contra o câncer, além de ser biocompatível (ROACH et al., 2021).

Figura 3. Representação esquemática do recobrimento de AuNR a) com monocamada e b) bicamada de brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB).



Fonte: Autoria própria.

A reprodutibilidade da técnica SERS ainda é um desafio, principalmente no que tange à intensidade do sinal. Por exemplo, o efeito LSPR demanda adsorção de moléculas em *hotspots* (regiões onde há fortes campos eletromagnéticos localizados). Tais regiões, no entanto, apresentam campos elétricos locais que são normalmente não homogêneos, e altamente dependentes de características geométricas da superfície metálica, o que leva a variações consideráveis nas intensidades dos sinais SERS obtidos (LANGER et al., 2020).

Além de todo o esforço em compreender e delinear os processos envolvidos na técnica SERS, há uma intensa busca por novos materiais otimizados para a amplificação do sinal Raman. Neste contexto, por exemplo, átomos de Au ancorados sobre nanofolhas amorfas de C_3H_4 têm sido utilizados como substratos para amplificar o sinal SERS, quando nanoclusters são reduzidos ainda mais ao nível atômico (YU et al., 2022). De fato, a busca por sistemas otimizados pode ser auxiliada por estudos teóricos e simulações computacionais, dada a possibilidade de

se identificar características desejáveis e possíveis mecanismos de interação, o que motivou o presente estudo.

Embora alguns processos envolvidos ainda careçam de uma compreensão mais aprofundada, principalmente no que tange aos mecanismos básicos de interação envolvidos, o uso da técnica SERS mostra-se promissor em uma série de aplicações em diferentes campos de atuação (LANGER et al., 2020, SZANIAWSKA; KUDELSKI, 2021). No entanto, ainda é grande a demanda de ferramentas que viabilizem o seu uso em larga escala de forma reprodutível e acessível, principalmente em aplicações médicas.

1.6. Proposta de estudo da modelagem computacional de SERS

Visando avaliar as possíveis formas de interação analito-substrato e os espectros SERS resultantes, estudos de estrutura eletrônica foram conduzidos para diferentes estruturas dos compostos acefato, diuron e L-dopa. Detalhes acerca da reatividade local e influência da interação com átomos de ouro no espectro Raman destas estruturas foram também investigados. Simulações de dinâmica molecular (MD, do inglês *molecular dynamics*) com campos clássicos foram também realizadas a fim de se compreender mecanismos de interação existentes no sistema superfície metálica + recobrimento + analitos + solvente.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo principal avaliar dados de reatividade local e mecanismos de interação entre os analitos diuron, acefato e L-dopa com a superfície metálica de ouro modificada, bem como identificar diferenças entre as atividades Raman dos compostos isolados e adsorvidos, além de detalhes de suas interações.

2.2. Objetivos específicos

O presente trabalho teve como objetivos específicos:

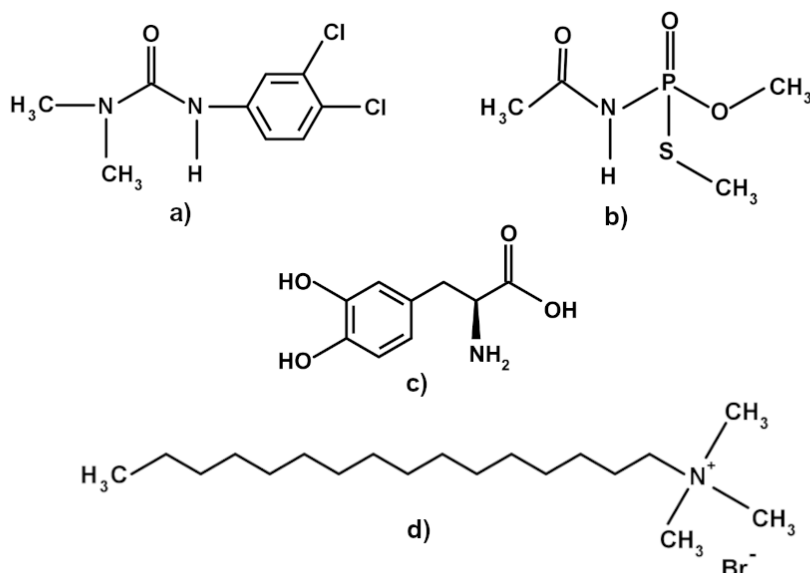
- O estudo conformacional dos compostos diuron, acefato, levodopa e brometo de hexadeciltrimetilamônio;
- O estudo da reatividade local dos compostos isolados no sentido de se identificar sítios de ancoragem;
- O estudo da atividade Raman dos compostos isolados e na presença de átomos de ouro;
- O estudo da interação entre analitos, recobrimentos e superfície metálica de ouro via simulações de dinâmica molecular.

3. Materiais e métodos

3.1. Material

A Figura 4 ilustra as estruturas moleculares dos compostos químicos avaliados: diuron, acefato e L-dopa, bem como a estrutura do composto brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) empregado no recobrimento dos NRs de ouro.

Figura 4. Estrutura química dos analitos a) diuron, b) acefato e c) L-dopa; e d) do composto CTAB empregado como recobrimento dos substratos.



Fonte: Autoria própria.

Os compostos avaliados nesta dissertação foram selecionados com base em sistemas atualmente em estudo no grupo do Prof. Carlos José Leopoldo Constantino do Departamento de Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP/Presidente Prudente. Para fins de comparação, dados experimentais foram cedidos pelo grupo do Prof. Constantino. A Seção 3.3. sumariza os detalhes experimentais de maior relevância utilizados pelo grupo parceiro na condução dos experimentos.

3.2. Metodologia

Nesta seção são apresentadas informações acerca das abordagens e parâmetros considerados nos cálculos. Maiores informações sobre a teoria envolvida são apresentadas nos Anexos.

3.2.1. Confeção de estruturas e estudos conformacionais

As estruturas foram inicialmente confeccionadas com o auxílio de pacotes computacionais de visualização 3D, Molden 5.0 (SCHAFTENAAR; NOORDIK, 2000) e Gabedit (ALLOUCHE, 2011).

A fim de se identificar estruturas de menor energia, distintas conformações iniciais foram consideradas para cada sistema. Para tanto, cálculos de MD à alta temperatura (1000 K) foram realizados para a geração de estruturas pseudo-randômicas para posterior otimização via métodos de estrutura eletrônica (BATAGIN-NETO et al., 2013). 50 estruturas iniciais distintas foram obtidas para os compostos acefato, diuron e L-dopa. No caso do CTAB, por simplicidade, apenas 10 estruturas foram confeccionadas (uma vez que não se trata de um composto de interesse na análise de atividade Raman). É importante frisar que nestas simulações preliminares de MD, optou-se por se empregar o campo de força simplificado Amber (WANG et al., 2004) apenas para viabilizar formação de estruturas randômicas para posterior otimização via cálculos de estrutura eletrônica. Deste modo não se buscou reproduzir propriedades estruturais específicas dos sistemas (comprimentos de ligação, ângulos e diedrais). Tal aproximação foi empregada uma vez que a rotina de busca conformacional baseada neste campo de força já se encontrava implementada no pacote computacional Gabedit empregado neste estudo.

Pré-otimizações empregando-se o método de Hartree-Fock (HF) com o Hamiltoniano semi-empírico baseado no método paramétrico 6 (PM6, do inglês *parametric method 6*) (STEWART, 2007), implementado no pacote MOPAC2016 (STEWART, 1990, 2016), foram realizadas para cada estrutura, a fim de se identificar confôrmers de menor energia.

As estruturas mais estáveis identificadas foram então re-otimizadas numa abordagem baseada na teoria do funcional da densidade (DFT), empregando-se o funcional de correlação e troca híbrido de Becke, 3 parâmetros, Lee-Yang-Parr (B3LYP, baseado na correção da aproximação local do funcional de correlação e troca pelos termos de troca de HF (1º parâmetro), e Becke 88 (2º parâmetro), e de correlação de Lee, Yang e Parr (3º parâmetro)) (BECKE, 1993) e funções de base 6-311+G(d,p) sobre todos os átomos, com ajuda do pacote computacional Gaussian 16 (FRISCH et al., 2016). Tal abordagem tem sido empregada com sucesso na descrição da atividade Raman e reatividade dos compostos tiabendazol e dopamina usando colóide de Ag (FIGUEIREDO et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020) e na confirmação da presença dos tautômeros ceto e enol através do espectro SERS para o ácido tiobarbitúrico tautomérico (TÉLLEZ SOTO et al., 2013). A presença do solvente (água), nos cálculos DFT, foi simulada por meio do método de polarização de meio contínuo (PCM, do inglês *polarizable continuum model*) (COSSI et al., 1996), implementado no pacote Gaussian 16.

Cálculos adicionais de otimização de geometria foram conduzidos para as estruturas dos analitos contendo um único átomo de metal (Au) anexado ao sítio mais reativo de cada estrutura (identificados pela análise de reatividade - vide Seção 4.2). Tais cálculos foram realizados numa abordagem DFT/B3LYP usando as bases 6-311+G(d,p) para átomos leves e o conjunto de funções de base polarizadas

double-zeta aumentadas (ADZP, do inglês *augmented double zeta plus polarization*) para o metal (Au) (BARROS et al., 2010).

3.2.2. Estudos de reatividade local

Dados de reatividade local dos sistemas foram avaliados por meio de índices de Fukui condensados aos átomos (IFCA) (YANG; MORTIER, 1986). Tais descritores permitem a identificação de sítios moleculares mais propensos à interação com agentes externos nucleofílicos (f_k^+), eletrofílicos (f_k^-) e radicais livres (f_k^0). Para fins de ilustração, considerando um sistema molecular **M**, com N elétrons, os IFCA são expressos por:

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (2)$$

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (3)$$

$$f_k^0 = \frac{1}{2} [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \quad (4)$$

sendo que $q_k(N+1)$, $q_k(N)$ e $q_k(N-1)$ representam as populações eletrônicas do k -ésimo átomo de **M** considerando suas configurações aniônica (**M**⁻, com $N+1$ elétrons), neutra (**M**, com N elétrons) e catiônica (**M**⁺, com $N-1$ elétrons); todos estes sistemas calculados tomando-se a geometria otimizada de **M** em seu estado neutro (com N elétrons).

A fim de avaliar interações eletrostáticas (do tipo *hard-hard*) análises adicionais empregando mapas de potencial eletrostático molecular (PEM) foram também realizadas considerando-se o método de partição de cargas a partir do potencial eletrostático (CHELP, do inglês *charges from electrostatic potential*) (CHIRLIAN; FRANCL, 1987).

Todos os cálculos (otimização e análise de propriedades) foram realizados com o auxílio do pacote computacional Gaussian 16 (FRISCH et al., 2016)

empregando-se a aproximação DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) e rotinas especificamente desenvolvidas pelo orientador em linguagem Fortran 90.

3.2.3. Modelagem da atividade Raman

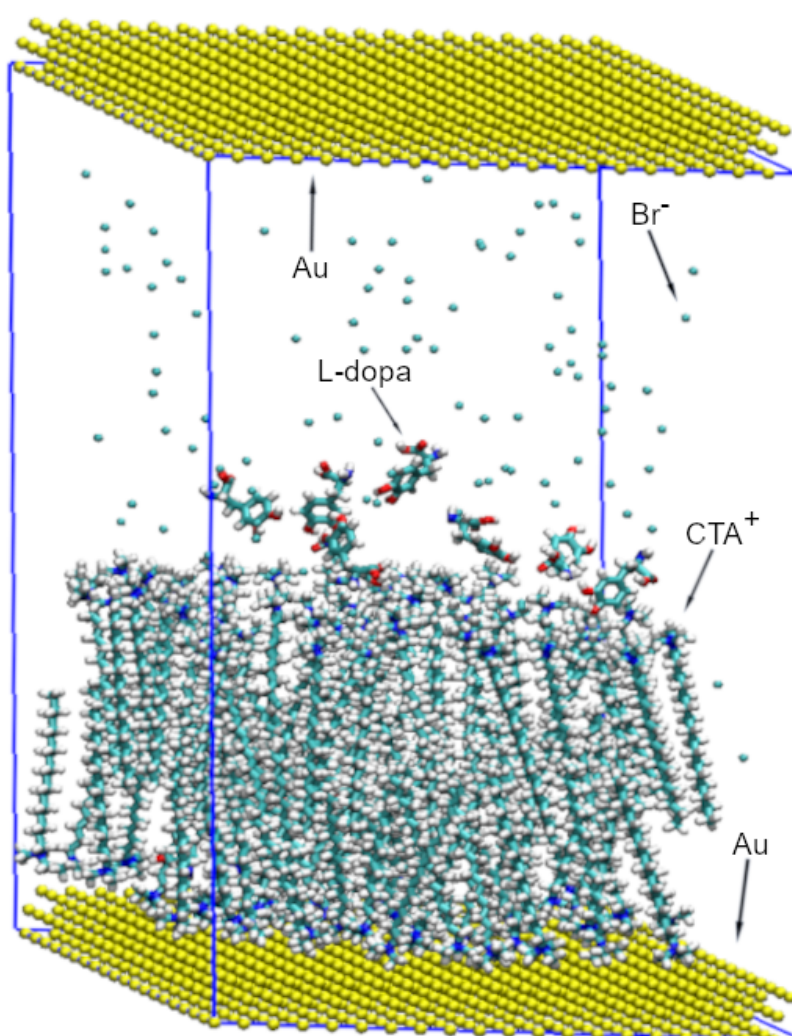
Os espectros vibracionais, em especial as atividades Raman, foram calculados usando a mesma abordagem teórica (DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) e ADZP) e pacote computacional (Gaussian 16) empregados nas otimizações de geometria e cálculos de IFCA. A fim de se comparar os dados teóricos obtidos de estudos Raman com valores experimentais, geralmente é necessário o uso de um fator de escala, pois há um desvio conhecido nos resultados teóricos dos modos normais de vibração. Em especial, para o funcional aqui empregado B3LYP, o valor sugerido na literatura é de 0,9679 (ARSLAN; ALGÜL, 2007; SINHA, 2012), o qual foi utilizado neste trabalho.

3.2.4. Estudos de adsorção dos compostos

A fim de avaliar interações estéricas ocorrendo durante o processos de adsorção dos compostos sobre a superfície das nanopartículas, foram realizadas simulações empregando-se cálculos de MD com o campo de força clássico OPLS-AA (ver Anexo IV) (do inglês *optimized potentials for liquid simulations - all atoms*) (DODDA et al., 2017; FARIA et al., 2019; JORGENSEN; MAXWELL; TIRADO-RIVES, 1996; SIU; PLUHACKOVA; BÖCKMANN, 2012). Para tanto empregou-se o pacote computacional LAMMPS (do inglês *large-scale atomic/molecular massively parallel simulator*) (PLIMPTON, 1995). Simulações de MD envolvendo esta abordagem têm sido empregadas com sucesso em diversos estudos de adsorção em superfícies (BENKOVÁ; ČAKÁNEK; CORDEIRO, 2022; YANG et al., 2023).

As simulações dos sistemas foram realizadas considerando caixas de simulação contendo as seguintes interfaces: i) superfície de Au (111) não recobertas em solução na presença dos analitos, ii) analito-recobrimento (CTAB) e iii) analito-recobrimento-solvente-analitos. A Figura 5 ilustra uma configuração típica considerada para o sistema L-dopa+CTAB(bilayer)+Au.

Figura 5. Ilustração de uma caixa de simulação típica empregada na simulação dos sistemas via MD com campo clássico (OPLS-AA), em água (omitida para melhor visualização).



Fonte: Autoria própria.

Os arquivos de *input* com as disposições iniciais dos compostos foram confeccionados com o auxílio do pacote computacional Packmol (MARTÍNEZ et al., 2009), rotina em Python *fftool* (AGILIO PADUA, 2015), e rotinas especificamente desenvolvidas pelo grupo de pesquisa em linguagem Fortran 90. Foram empregados os parâmetros de campo de força OPLS-AA disponíveis no banco de dados *on-line* LigParGen (DODDA et al., 2017) (com carga reparametrizada por dados advindos dos cálculos DFT). Dada a simetria do camada de ouro considerada (plano 111) uma caixa de simulação hexagonal foi considerada para sistema ($a=b=59$ Å e $c=100$ Å). Detalhes acerca do número de moléculas e outros parâmetros de relevância são apresentados no Apêndice A.

Com base no tamanho da caixa de simulação e na densidade de recobrimento de AuNRs estipulada em trabalhos experimentais, o número de moléculas de água foi calculado para uma densidade efetiva teórica de 1 Kg/L. Dados de pressão e densidade do sistema são apresentados no Apêndice A.

Diferentemente das simulações via MD/Amber empregadas na busca conformational (Seção 3.2.1), onde busca-se apenas obter confôrmeros iniciais (via *snapshots* das MD em vácuo), por meio das simulações de MD/OPLS-AA, buscou-se investigar em maior detalhe a interação entre os diferentes componentes do sistema (CTAB + superfície metálica + compostos de interesse + água), a fim de se identificar mecanismos relevantes em escala nanoscópica.

As simulações foram realizadas considerando-se condições periódicas de contorno em x, y e z e parâmetros típicos de campos OPLS-AA, descritos de forma sintética abaixo (maiores detalhes são apresentados no Anexo IV):

- Ligações harmônicas entre pares de átomos:

$$E_L = K_L (r - r_0)^2 \quad (5)$$

sendo r_0 a distância de ligação de equilíbrio entre os átomos em questão e K_L o parâmetro de energia associada.

- Interações harmônicas entre três átomos:

$$E_\theta = K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (6)$$

sendo que θ_0 e K_θ representam, respectivamente, o ângulo de equilíbrio e a constante de energia envolvida.

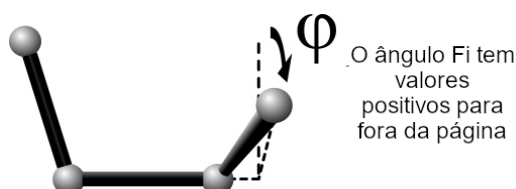
- Interação diédrica entre quatro átomos:

$$E_D = \frac{1}{2}K_1[1 + \cos(\phi)] + \frac{1}{2}K_2[1 - \cos(2\phi)] + \dots$$

$$\dots + \frac{1}{2}K_3[1 + \cos(3\phi)] + \frac{1}{2}K_4[1 - \cos(4\phi)] \quad (7)$$

onde as constantes $K_1 - K_4$ definem valores de energia, para o ângulo ϕ dado pela Figura 6.

Figura 6. Ilustração do diedral entre quatro átomos.



Fonte: Adaptado de ("Lammps User Guide - dihedral_style command", 2003).

- Ângulos diedrais impróprios:

$$E_\psi = K_\psi (\psi - \psi_0)^2 \quad (8)$$

onde K_ψ determina a rigidez do potencial e ψ_0 o valor de equilíbrio do ângulo impróprio.

Após uma breve pré-minimização, visando melhor distribuir as moléculas de solvente no sistema sem alterar drasticamente a(s) camada(s) de CTAB, simulações preliminares foram realizadas por um período de 40 ps (40.000 passos com *timestep* de 1 fs cada) mantendo-se os átomos de N (do CTAB e dos analitos) e átomos de Au fixos durante a evolução do sistema e considerando um *ensemble* NVT (número de partículas, volume e temperatura constantes) a uma temperatura de 300K. Numa segunda etapa, os átomos de CTAB e dos analitos foram liberados, deixando-se o sistema evoluir sob as mesmas condições por mais 40 ps. Dados obtidos das simulações permitiram identificar a estabilização de todos os sistemas logo após 1500 passos de simulação da segunda etapa (vide Apêndice A). A camada de Au foi mantida fixa durante a evolução dos sistemas (etapa 1 e etapa 2).

Todas as simulações de MD foram realizadas com o auxílio do pacote computacional LAMMPS.

3.3. Dados gerais acerca da metodologia experimental empregada pelo grupo parceiro na obtenção dos espectros Raman e SERS.

Como anteriormente mencionado, o presente trabalho é motivado por estudos preliminares conduzidos pelo grupo de pesquisa do Prof. C. J . L. Constantino (UNESP/Presidente Prudente), o qual forneceu dados experimentais para análises comparativas envolvendo o espectro Raman e SERS (quando foi possível a sua obtenção) dos sistemas. Visando viabilizar a reprodutibilidade dos experimentos que são apresentados na Seção Resultados e Discussão, abaixo são delineados os aspectos mais relevantes associados às medidas experimentais realizadas.

As medidas do espectro Raman e SERS foram conduzidas com o auxílio de espectrógrafo micro-Raman Renishaw, modelo Via, equipado com microscópio Leica (lente objetiva de 50x).

A análise Raman foi realizada no pó de acefato, diuron e L-dopa (adquiridos da Sigma-Aldrich com 99% de pureza), usando uma linha de laser de 633 nm (50-100% de potência) para acefato e diuron; e 785 nm para a L-dopa (50-100% de potência), com uma aquisição de espectro com tempo de exposição de 10s.

As medições de SERS para o acefato foram realizadas usando uma mistura de 900 μL de nanobastões de ouro cobertos com camada CTAB (AuNRs) e 100 μL do analito (10^{-3} mol/L). Em seguida, 10 μL da mistura AuNRs + acefato foram depositados em um substrato de vidro e secos à temperatura ambiente antes das medições de SERS. Os espectros SERS foram coletados usando uma linha de laser de 633 nm (10% de potência), uma aquisição de espectro com um tempo de exposição de 10s. Os AuNRs foram preparados usando o método *seed-mediated* (XU et al., 2014).

As medições de SERS para o diuron foram realizadas usando uma mistura de 990 μL de nanobastões de ouro cobertos com camada CTAB (AuNRs) e 10 μL de diuron (10^{-2} mol/L). Os espectros SERS foram coletados usando uma linha de laser de 633 nm (100% de potência), uma aquisição de espectro com um tempo de exposição de 10s.

Para a L-dopa, as medições de SERS foram realizadas usando 400 μL de nanorods de ouro cobertos com camada CTAB (AuNRs) na presença de $1,3 \times 10^{-5}$ mol/L. Os espectros SERS foram coletados após 180 min de preparação da amostra usando uma linha de laser de 785 nm (100% de potência), uma aquisição de espectro com um tempo de exposição de 10s.

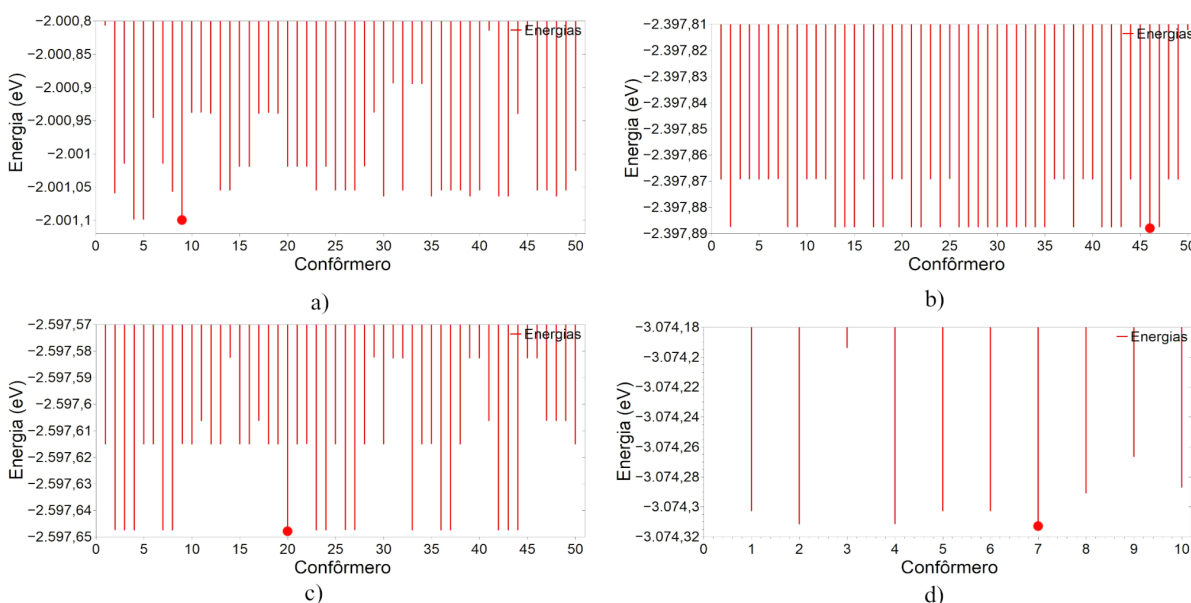
Até o momento da elaboração deste documento apenas o espectro SERS de amostra de L-dopa fora obtido, não sendo identificados sinais apreciáveis para os sistemas baseados em acefato e diuron.

4. Resultados e discussão

4.1. Estudo conformacional

Visando obter estruturas mais prováveis para cada composto, considerando suas flexibilidades estruturais, estudos conformacionais preliminares foram conduzidos para todos os sistemas. Para tanto, estruturas pseudo-randômicas foram obtidas a partir de simulações simplificadas de MD em alta temperatura. Foram assim confeccionadas 50 distintas estruturas iniciais (coletadas durante a evolução da MD/Amber), as quais foram pré-otimizadas numa abordagem HF/PM6 (apenas 10 estruturas foram consideradas para o CTAB). A Figura 7 ilustra as energias dos confôrmeros obtidos após a pré-otimização, sendo a estrutura de menor energia evidenciada pelo ponto em vermelho.

Figura 7. Energia dos confôrmeros dos compostos a) acefato, b) diuron, c) L-dopa e d) CTAB, sendo a estrutura de menor energia destacada pelo ponto em vermelho.

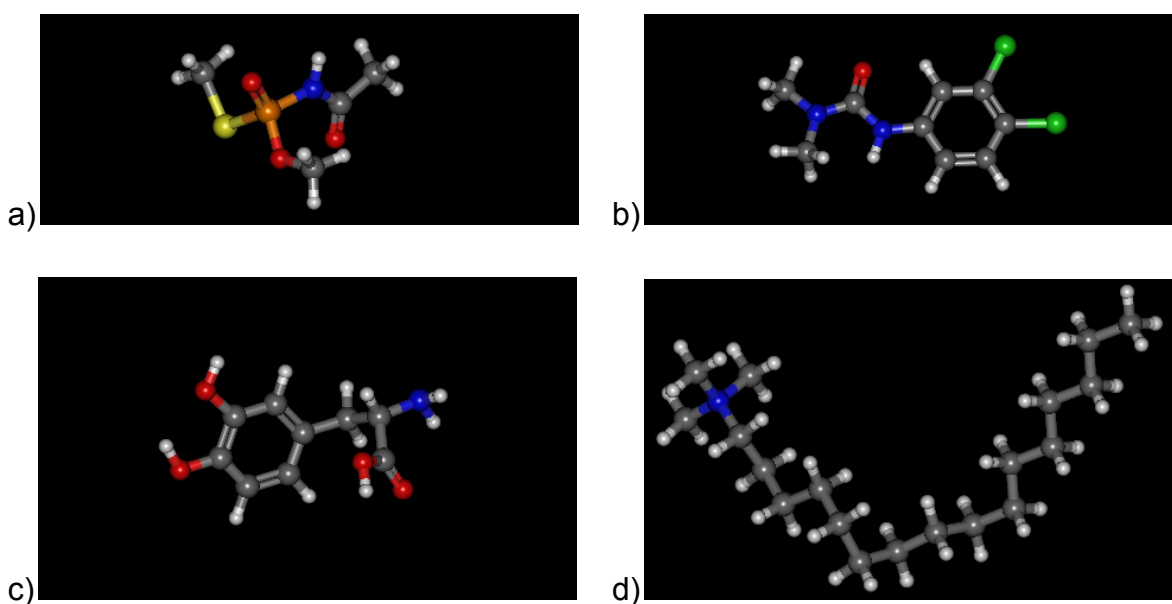


Fonte: Autoria própria.

Como se pode notar, distintos pontos de mínimo local são identificados, definindo os diferentes patamares em maiores valores de energias. Nota-se uma dispersão de aproximadamente 0,30 eV para o acefato, 0,08 eV para o diuron e L-dopa e 0,14 eV para o CTAB, sendo respectivamente $12kT_{300}$, $3,2kT_{300}$ e $5,6kT_{300}$, sendo kT_{300} a energia térmica à 300 K ($\sim 0,025$ eV). Tais resultados evidenciam a relevância em se conduzir um estudo conformacional inicial para a identificação de confôrmeros mais estáveis.

As estruturas identificadas como as de menor energia foram então otimizadas numa abordagem DFT/B3LYP/6-311+G(d,p)/PCM, no sentido de se obter as mais prováveis para o estudo de reatividade local e atividade Raman. A Figura 8 apresenta estas estruturas de menor energia obtidas para cada composto após a otimização via DFT, sendo utilizadas para os estudos subsequentes aqui apresentados.

Figura 8. Estruturas dos compostos estudados após cálculos de otimização utilizando a abordagem DFT/B3LYP/6-311+G(d,p) para a) acefato, b) diuron, c) L-dopa e d) CTAB.



Fonte: Autoria própria.

4.2. Estudo de reatividade

A fim de avaliar as diferentes interações associadas ao sinal SERS nos sistemas estudados, estudos de reatividade local foram conduzidos. Em especial, duas características principais associadas ao tipo de interação foram levadas em consideração: *i)* em se tratando da interação envolvendo a sobreposição, transferência de cargas e possível deformação dos orbitais de fronteira dos sistemas, em geral HOMO e LUMO (que representam, respectivamente o último orbital molecular ocupado e o primeiro orbital desocupado, do inglês *highest occupied molecular orbital* and *lowest unoccupied molecular orbital*), temos as interações ditas “macias”, as quais podem ser estimadas pelos IFCA; e *ii)* interações eletrostáticas, sem deformações apreciáveis dos orbitais de fronteira, definidas como interações “duras”, as quais podem ser interpretadas com base no PEM dos compostos.

Neste sentido, os dados associados a IFCA e PEM permitem identificar regiões moleculares mais propensas a interagir com distintos agentes externos. Por meio da análise do PEM pode-se avaliar possíveis interações de natureza eletrostática entre os átomos (denominadas “interações duras”, ou seja, que não envolvem diretamente a interação entre orbitais moleculares). Por outro lado, a análise dos IFCA permite identificar interações envolvendo os orbitais de fronteira dos compostos (denominadas interações “macias”, associadas à deformação/interação entre orbitais moleculares), as quais levariam a efeitos mais significativos na estrutura eletrônica dos compostos.

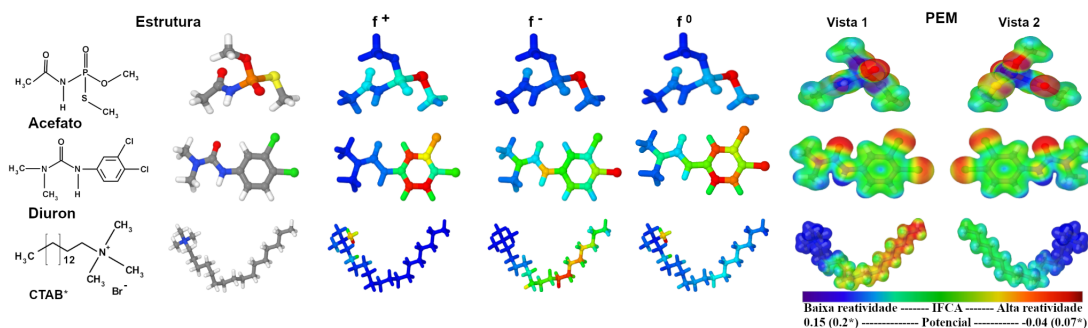
As Figuras 9 - 11 ilustram mapas de cores que carregam informações acerca da capacidade de interação das espécies químicas em questão com agentes externos nucleofílicos (f_k^+), eletrofílicos (f_k^-) e radicais livres (f_k^0) (ou seja, os IFCA),

bem como os PEMs sobre as estruturas. Neste estudo, pode-se considerar as AuNRs como os principais agentes externos interagindo com os compostos. Regiões em vermelho e azul definem, respectivamente, sítios moleculares mais reativos e inertes, em relação a IFCA, e negativamente e positivamente carregados, em relação ao PEM. Regiões com diferentes colorações indicam sítios com reatividades (potencial elétrico) intermediárias, de acordo com uma escala RGB.

Dados relativos a isômeros dos compostos acefato e diuron (DENG et al., 2012; KUMAR et al., 2018), definidos aqui como acefato* e diuron* (vide Figura 10) também foram calculados. Para o acefato, considerou-se também o composto metamidofós, subproduto da sua degradação no ambiente.

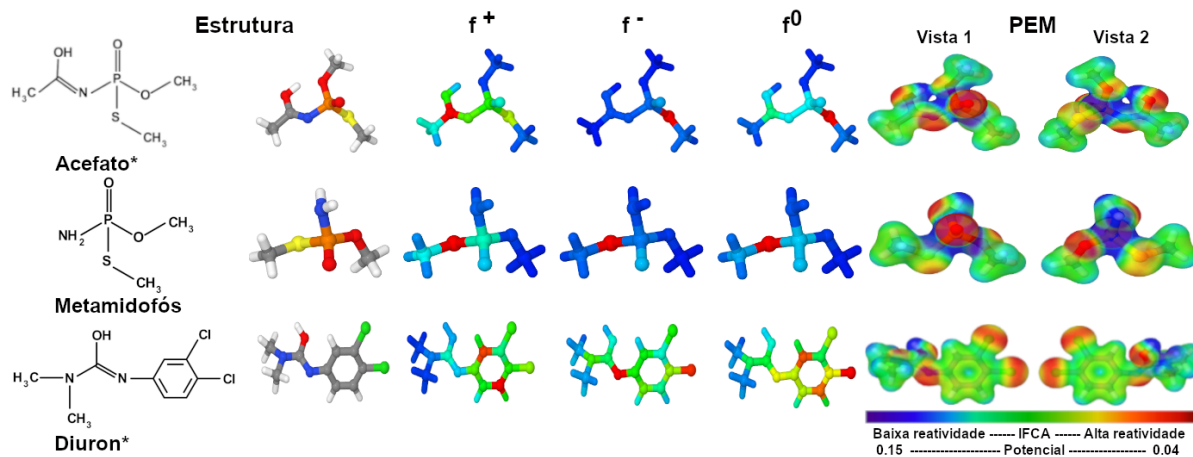
Para a L-dopa o estudo foi também realizado considerando-se diferentes estados redox deste composto, associados a distintos valores de pH das soluções onde se encontram (LAKSHMI KISHORE; TEJESWARA RAO; NAGESWARA RAO, 2018).

Figura 9. Representação em escala de cores dos IFCA e PEM sobre o acefato, diuron e CTAB. f^+ , f^- e f^0 indicam dados de reatividade dos compostos com relação à agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres, respectivamente.



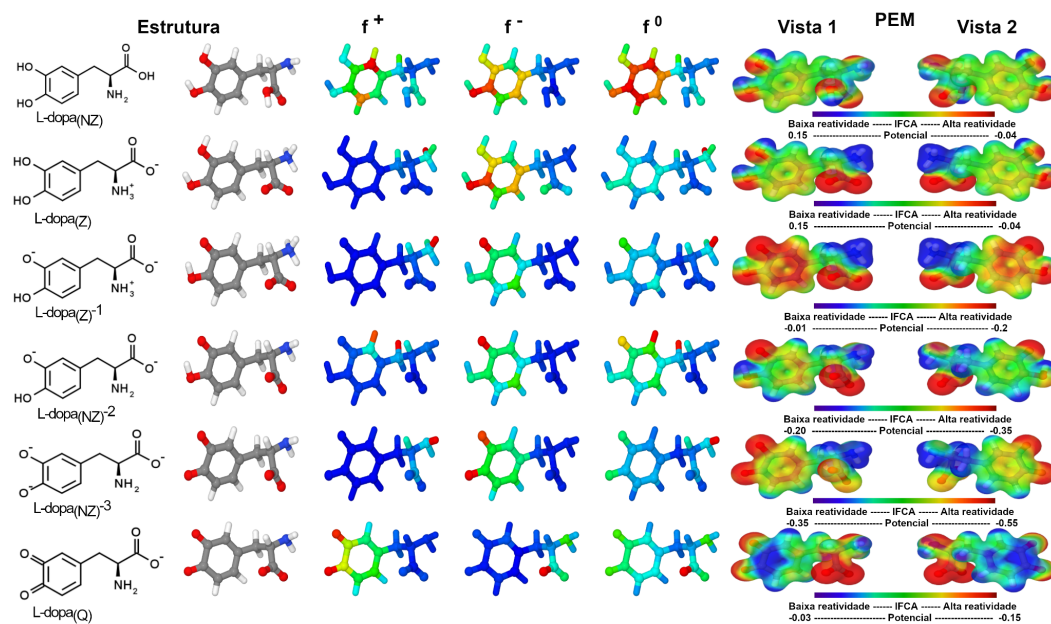
Fonte: Autoria própria.

Figura 10. Representação em escala de cores dos IFCA e PEM sobre os compostos acefato e diuron modificados. f^+ , f^- e f^0 indicam dados de reatividade dos compostos com relação à agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres, respectivamente.



Fonte: Autoria própria.

Figura 11. Representação em escala de cores dos IFCA e PEM sobre a L-dopa em diferentes estados de oxidação (efeito do pH). f^+ , f^- e f^0 indicam dados de reatividade dos compostos com relação à agentes externos nucleofílicos, eletrofílicos e radicais livres, respectivamente.



Fonte: Autoria própria

Com relação à Figura 9, nota-se que a reatividade do acefato encontra-se centrada sobre o átomo de enxofre, tanto no que tange a interações com agentes nucleofílicos e eletrofílicos, como radicais livres. Para o diuron, nota-se uma maior reatividade em relação a agentes externos nucleofílicos sob átomos do anel aromático, enquanto que o átomo de cloro (e, em menor grau, o átomo de nitrogênio) define a região mais propensa a interagir com eletrófilos. Para o CTAB, nota-se alta reatividade em relação a agentes nucleofílicos sobre o $-N-(CH_3)_3^+$ (porção hidrofílica do composto), enquanto que regiões mais reativas em relação a agentes eletrofílicos situam-se sobre a região hidrofóbica da estrutura.

Com relação ao PEM, nota-se a presença de um potencial elétrico negativo sobre os átomos de oxigênio do acefato, enquanto que um potencial positivo é observado sobre o átomo de fósforo central da estrutura. No caso do diuron, nota-se um potencial elétrico negativo sobre os átomos de cloro e oxigênio, com potencial positivo sobre os átomos/grupos ligados ao nitrogênio (H e CH_3). Para o CTAB, nota-se um potencial elétrico positivo menos intenso sobre as cadeias alquílicas, o qual é bastante intensificado na região próxima ao grupo $-N-(CH_3)_3^+$.

Conforme ilustrado na Figura 10, a troca de posição do átomo de hidrogênio da estrutura não promove alterações significativas na reatividade dos isômeros acefato* e diuron*. De forma geral nota-se um efeito mais expressivo em f^+ para o acefato* e f^- para o diuron*, com a intensificação da reatividade em regiões menos centrais ($-C-OH$ no acefato e $C-N-C$ no diuron). Leves variações no PEM são também notadas ao redor das regiões modificadas.

Na Figura 11 são apresentados os dados de IFCA e PEM relativos à L-dopa nos diferentes estados oxidativos. As especificações NZ, Z e Q, apresentadas nos

subscritos, definem, respectivamente, estruturas não-zwitteriônicas, zwitteriônicas e quinonas.

Em relação à interação da L-dopa com:

- agentes externos nucleofílicos (f^+), tem-se:
 - alta reatividade sobre o anel para a L-dopa_(NZ);
 - alta reatividade sobre átomos de hidrogênio: *i)* do grupo $-NH_3^+$ para L-dopa_(Z) e L-dopa_(Z)⁻¹, *ii)* do grupo $-NH_2$ para a L-dopa_(NZ)⁻³ e *iii)* $-CH_2$ e anel aromático para a L-dopa_(NZ)⁻²;
 - alta reatividade sobre os átomos de oxigênio do anel ressonante para a L-dopa_(Q).
- agentes externos eletrofílicos (f), tem-se:
 - alta reatividade sobre os anéis para a L-dopa_(NZ) e L-dopa_(Z);
 - alta reatividade sobre átomos de oxigênio desprotegidos (O^-) para a L-dopa_(Z)⁻¹, L-dopa_(NZ)⁻² e L-dopa_(NZ)⁻³;
 - alta reatividade sobre um dos átomos de oxigênio do grupo $-COO^-$ para a L-dopa_(Q).
- radicais livres (f^0), tem-se:
 - equilíbrio entre os valores de f^+ e f , com alta reatividade resultante sobre os anéis para a L-dopa_(NZ);
 - dominância de f^+ , com alta reatividade resultante sobre átomos de hidrogênio para a L-dopa_(Z), L-dopa_(Z)⁻¹, L-dopa_(NZ)⁻² e L-dopa_(NZ)⁻³;
 - dominância de f , com alta reatividade resultante sobre o átomo de oxigênio do grupo $-COO^-$ para a L-dopa_(Q).

Com relação ao PEM, nota-se um potencial negativo sobre os átomos de oxigênio, com valores mais positivos sobre os grupos -NH_2 e -NH_3^+ . Tais resultados sugerem a relevância do pH no processo de adsorção da L-dopa. Em especial aponta o papel essencial dos átomos de oxigênio no processo de adsorção deste composto.

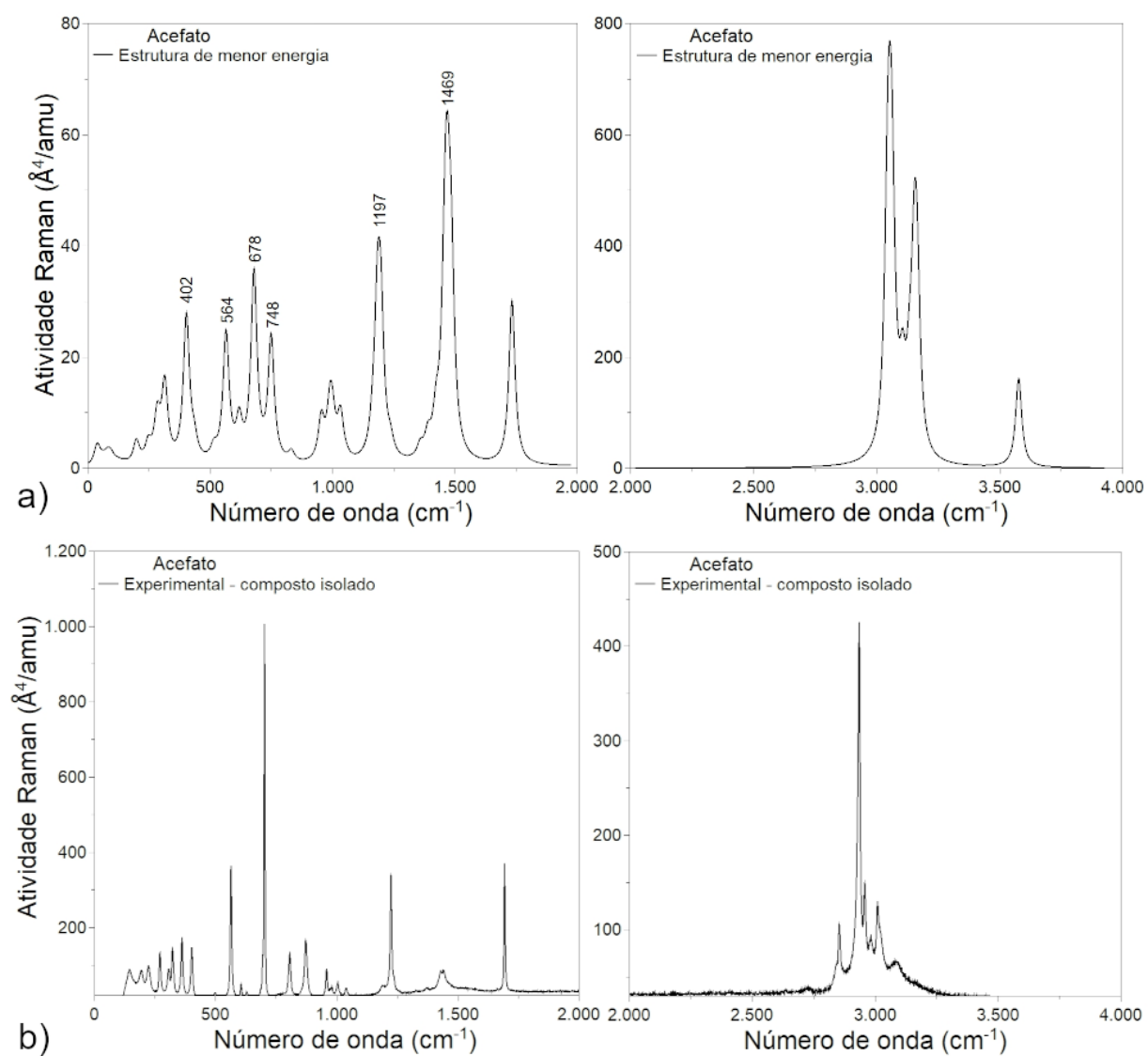
As estruturas dos isômeros para acefato e diuron e dos diferentes estados oxidativos da L-dopa foram obtidas realizando-se alterações nas estruturas otimizadas, as quais foram alteradas quimicamente e re-otimizadas diretamente numa abordagem DFT/B3LYP/6-311+G(d,p)/PCM (sem etapas de busca conformacional e pré-otimização).

4.3. Análise da atividade Raman

4.3.1 Sistema Acefato+Au

A Figura 12 ilustra o espectro Raman teórico do composto acefato isolado e os dados experimentais obtidos para o sistema em pó (MARTIN, 2022).

Figura 12. Espectro Raman a) teórico e b) experimental do composto acefato.



Fonte: a) Autoria própria e b) (MARTIN, 2022).

Note que os espectros Raman apresentados na Figura 12 dizem respeito ao composto acefato isolado. A Tabela 1 sumariza as principais bandas que podem ser identificadas em comparação com os dados experimentais.

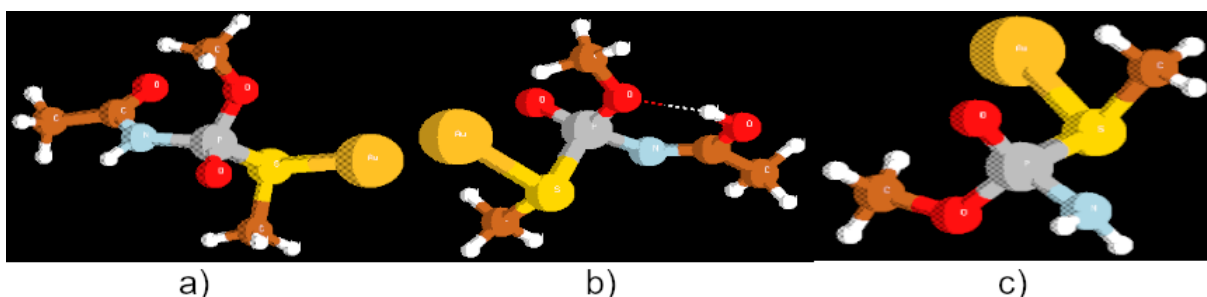
Tabela 1. Principais bandas identificadas em comparação a dados experimentais para o acefato.

Composto	Raman teórico (cm ⁻¹)	Raman experimental (cm ⁻¹) *	Descrição
Acefato	402	400	Modo piramidal do P
	564	562	<i>Stretching</i> (P-S-C)
	678	700	<i>Stretching</i> (P-O)-C
	748	871	<i>Stretching</i> (P-O)-C
	1197	957	<i>Stretching</i> (C-C)
	1469	1223	<i>Stretching</i> (P=O)

*(CLAUSON et al., 2015; LOGAN et al., 2022)

A fim de se identificar o possível efeito do processo de adsorção do analito diretamente sobre a superfície da AuNR, estudos complementares foram conduzidos ligando-se um átomo de Au (neutralizado, ou seja, ouro metálico Au⁰) junto ao sítio de maior reatividade a agentes externos eletrofílicos, identificados na Seção 4.2 (Figuras 9 e 10), ou seja, no caso do acefato, unido ao átomo de S. As estruturas obtidas após a otimização (com acefato e isômero) se encontram representadas na Figura 13.

Figura 13. Estrutura otimizada do acefato a) não modificado, b) modificado (isômero) e c) metamidofós com um átomo de ouro ancorado ao sítio de maior reatividade (vide Figuras 9 e 10).



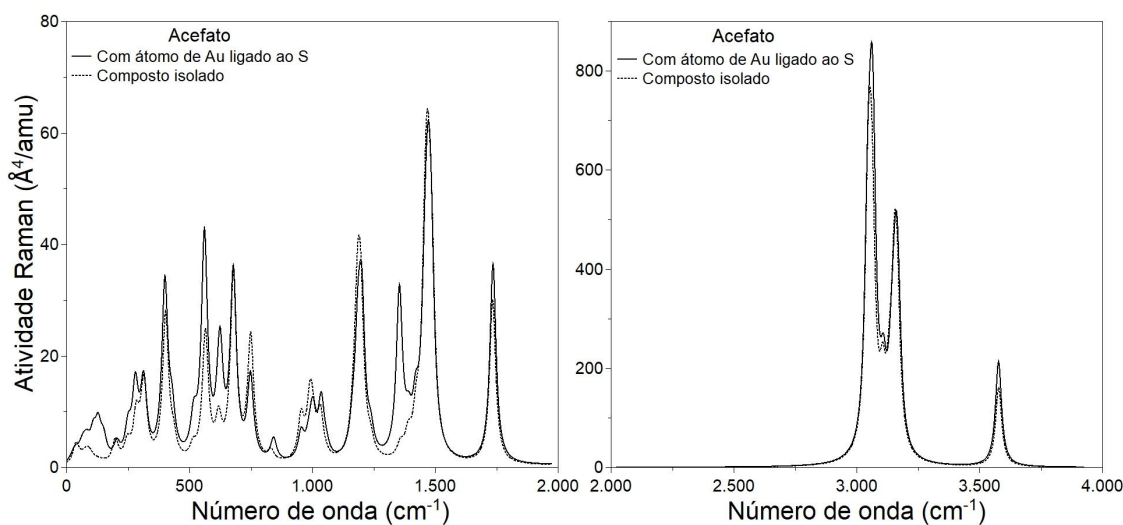
Fonte: Autoria própria.

Na Figura 13 os átomos de H estão representados pela cor branca, C pela cor marrom, N pela cor azul, O pela cor vermelha, P pela cor cinza, S por amarelo claro e Au por amarelo escuro.

É interessante notar que, nesses casos, o átomo de Au permanece ligado ao átomo de S após a otimização.

As Figuras 14 e 15 ilustram os espectros teóricos de atividade Raman do sistema acefato+Au (não modificado e modificado: acefato*+Au e metamidofós*+Au). Para fins de comparação, em cada caso, é também apresentado o espectro teórico do analito isolado (linha tracejada).

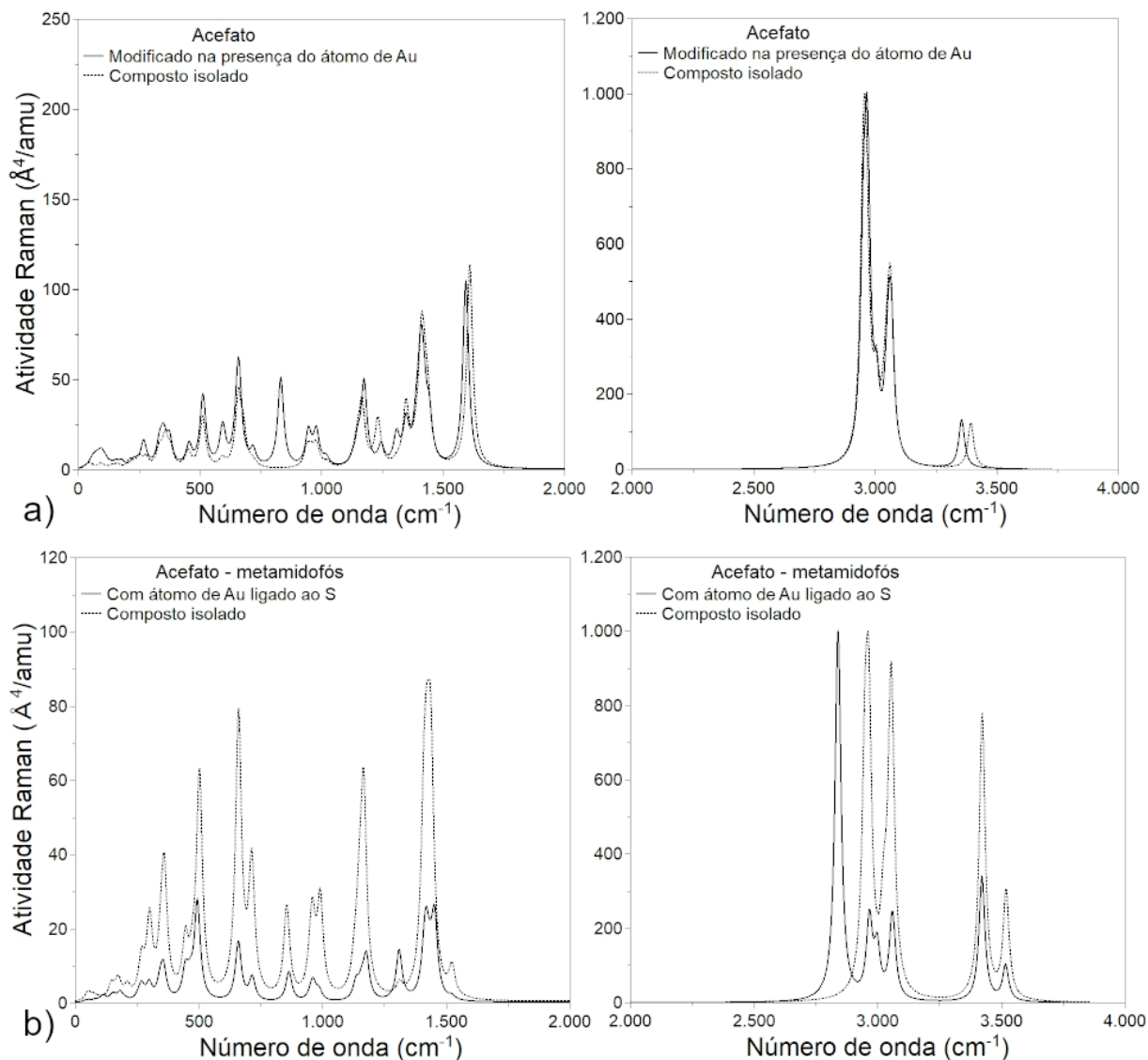
Figura 14. Espectro Raman teórico para o composto acefato com o átomo de Au ligado ao átomo de S (linha cheia) em comparação ao composto isolado (linha pontilhada).



Fonte: Autoria própria.

Na comparação mostrada na Figura 14, nota-se que o sinal do sistema acefato+Au é muito semelhante ao do acefato isolado. Contudo, é possível também verificar a amplificação em certas regiões específicas, em particular ao redor de $124,2 \text{ cm}^{-1}$, (vibração envolvendo o *stretching* S-Au), $542,7$ e $724,0 \text{ cm}^{-1}$ (envolvendo o *stretching* P-S) e $1310,6 \text{ cm}^{-1}$ (vibração envolvendo o grupo CH_3 mais próximo ao S). É interessante mencionar que, no caso do acefato, até o presente momento dados experimentais de SERS empregando-se AuNR têm sugerido que alterações químicas podem ocorrer concomitantemente ao processo de adsorção, o que levaria a espectros contendo a contribuição de espécies modificadas, como o metamidofós.

Figura 15. Espectro Raman teórico para os compostos a) acefato modificado e b) metamidofós com um átomo de Au ligado ao átomo de S (linha cheia) em comparação ao composto isolado (linha pontilhada).



Fonte: Autoria própria.

Nota-se novamente na Figura 15a) que o sistema adsorvido apresenta um sinal muito similar ao da estrutura isolada, com o aparecimento de um novo pico em 832 cm^{-1} (*bending* do H do grupo OH formado em direção ao Au) e intensificação dos picos ao redor de 103 cm^{-1} (torção dos grupos CH_3), 594 cm^{-1} (*stretching* assimétrico do P) entre outros. Os efeitos notados para o sistema metamidofós+Au foram o

aparecimento de um pico em 1352 cm^{-1} (*scissoring* P-CH₃) e 2933 cm^{-1} (*stretching* C-H).

4.3.2 Sistema Diuron+Au

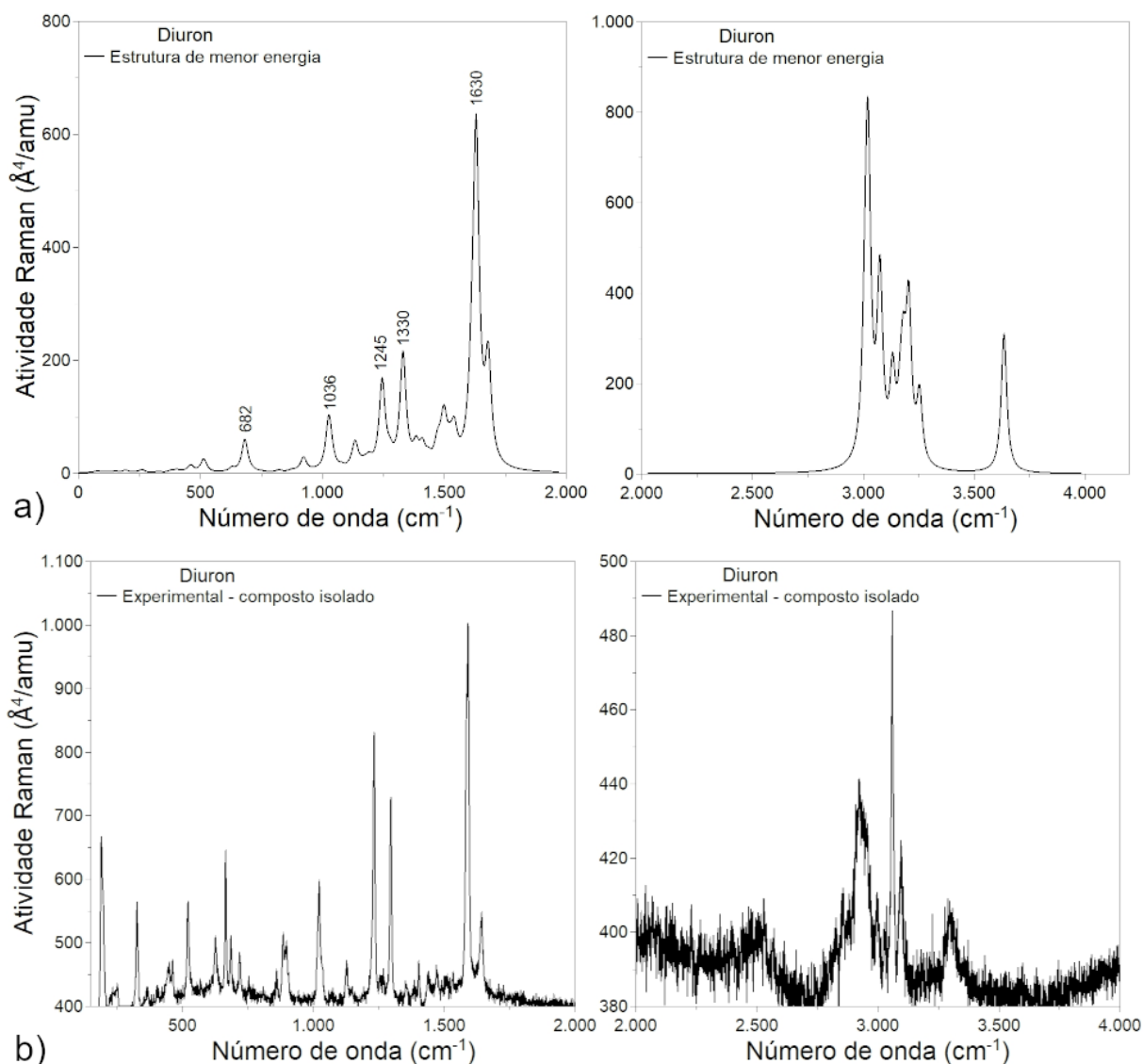
A Figura 16 ilustra o espectro Raman teórico do composto diuron isolado e os dados experimentais obtidos para o sistema em pó (MARTIN, 2022). A Tabela 2 sumariza as principais bandas que podem ser identificadas em comparação com os dados experimentais.

Tabela 2. Principais bandas identificadas para o diuron.

Composto	Raman teórico (cm ⁻¹)	Raman experimental (cm ⁻¹) [*]	Descrição
Diuron	682	670	<i>Breathing</i> do anel
	1036	1027	<i>Stretching</i> (P-Cl)
	1245	1237	<i>Rocking</i> do (C-H) do anel e deformação do anel
	1330	1300	<i>Wagging</i> (C-C-H) no plano e <i>stretching</i> (C=C) do anel
	1630	1594	<i>Stretching</i> (C=C) do anel

^{*}(MIKAC et al., 2021)

Figura 16. Espectro Raman a) teórico e b) experimental do composto diuron.

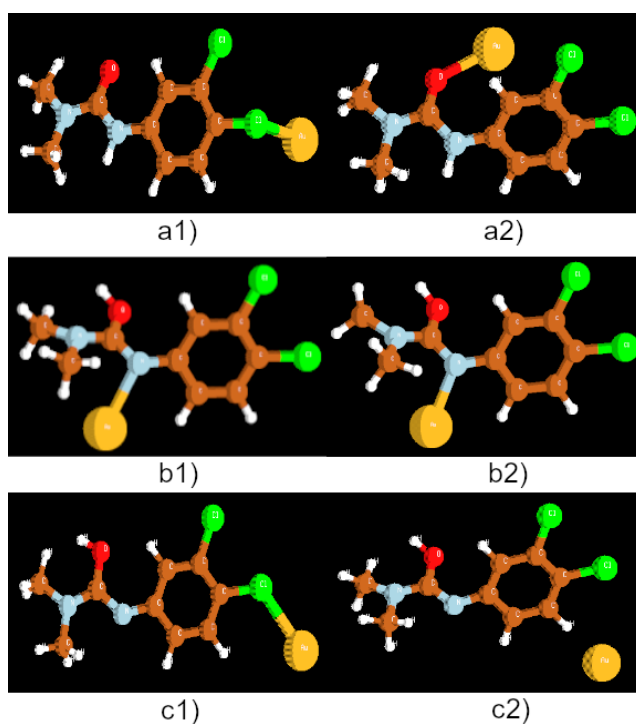


Fonte: a) Autoria própria e b) (MARTIN, 2022).

A fim de se identificar o possível efeito do processo de adsorção do analito diretamente sobre a superfície da AuNR, estudos de adsorção foram conduzidos ligando-se um átomo de Au junto ao sítio de maior reatividade a agentes externos eletrofílicos, neste caso ao átomo de Cl. Foram consideradas estruturas do diuron (não modificada) e seu isômero (estrutura modificada). As conformações obtidas após a otimização se encontram representadas na Figura 17.

No caso do diuron não modificado (Figura 17a) nota-se que, apesar do átomo de Au ter sido inicialmente ligado ao átomo de Cl do anel aromático (identificado como o sítio mais reativo em relação a eletrófilos), nota-se o rompimento da ligação Au-Cl durante o processo de otimização de geometria do sistema, com migração do metal para as proximidades do grupo =O (segundo grupo de maior reatividade), conforme mostrado na Figura 17a2.

Figura 17. a) Estrutura do diuron não modificado com ligação com átomo de Cl-Au antes (a1) e após (a2) a otimização. Estruturas do diuron modificadas com ligações de N-Au (b) e Cl-Au (c) antes (b1 e c1) e após (b2 e c2) a otimização de geometria.

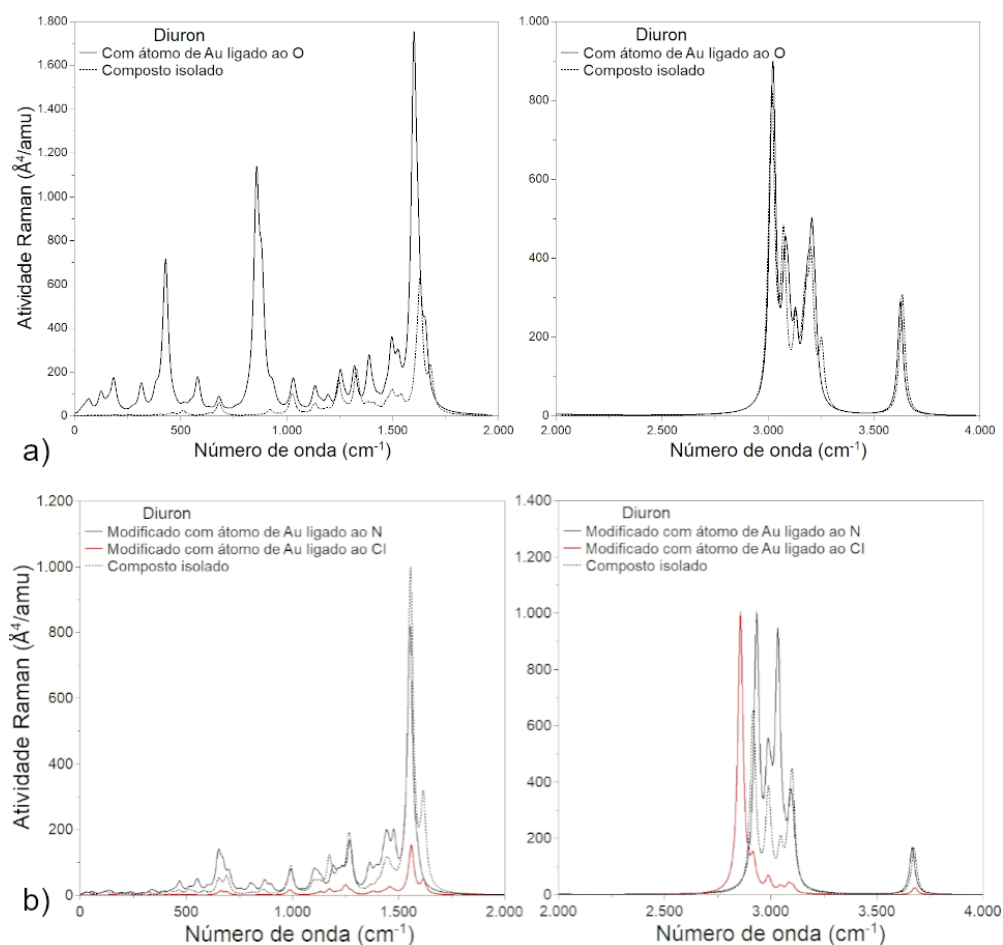


Fonte: Autoria própria.

Na Figura 17 os átomos de H estão representados pela cor branca, C pela cor marrom, N pela cor azul, O pela cor vermelha, Cl pela cor verde e Au por amarelo escuro.

Os espectros Raman resultantes da interação diuron+Au, associados às estruturas apresentadas na Figura 17a (a1 e a2) são ilustrados na Figura 18a. Para fins de comparação é também apresentado o espectro teórico do analito isolado (linha tracejada). Nota-se que o espectro mostrado na Figura 18a é resultante da interação O-Au, que promove a amplificação de alguns picos do diuron (Figura 18a), sugerindo que tal configuração poderia levar a um sinal SERS apreciável para este sistema.

Figura 18. Espectros Raman teóricos obtidos para o composto a) diuron com o átomo de Au ligado ao átomo de O (linha cheia), em comparação ao composto isolado (linha pontilhada) e b) diuron modificado (isômero diuron*) com o átomo de Au ligado ao átomo de N (linha cheia) e ao átomo de Cl (linha cheia em vermelho) em comparação ao composto isolado (linha pontilhada).



Fonte: Autoria própria.

A Figura 18b ilustra o espectro Raman das estruturas do diuron modificadas após a inserção do átomo de ouro nas proximidades do Cl e N. De modo geral, como se pode notar na Figura 17b (b1 e b2), a ligação Au-N não é rompida após a otimização de geometria, enquanto que a ligação Au-Cl na Figura 17c (c1 e c2) é quebrada, levando à interação do ouro com o sistema π do diuron*.

Para o sistema contendo N-Au nota-se um leve aumento em bandas nos intervalos: 600-750, 1300-1500 e 2750-3250 cm^{-1} . No caso do sistema Cl-Au nota-se um espectro menos intenso, com deslocamento do pico em 2952 cm^{-1} .

4.3.3 Sistema LDOPA+Au

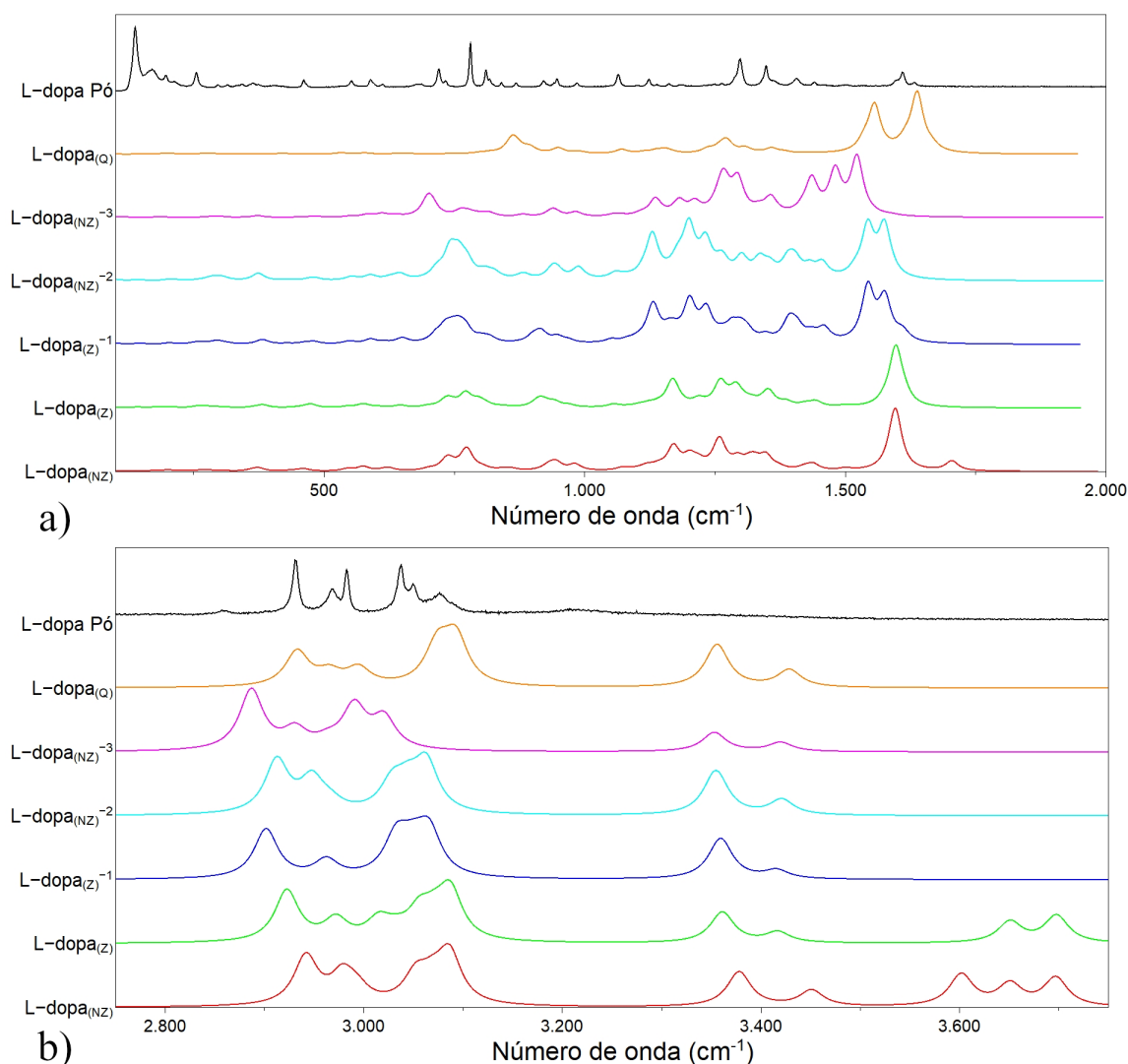
A Figura 19 ilustra o espectro Raman teórico da L-dopa isolada em suas diferentes formas. Dados experimentais de Raman da L-dopa em pó são também apresentados para fins de comparação. A Tabela 3 sumariza as principais bandas que podem ser identificadas em comparação com os dados experimentais.

Tabela 3. Principais bandas identificadas em comparação a dados experimentais para a L-dopa.

Composto	Raman teórico (cm^{-1})	Raman experimental (cm^{-1}) *	Descrição
L-dopa	208	170	<i>Bending</i> no plano (C-C-C) e <i>stretching</i> (C-C-N)
	759	720	<i>Stretching</i> (C-C) do anel, <i>bending</i> (C=O) no plano e <i>stretching</i> (C-C)
	766	780	<i>Bending</i> de (C-H) e (C-O) no plano do anel
	799	810	<i>Bending</i> (C-O-H) e <i>stretching</i> (C-N-H) no plano
	1300	1298	<i>Stretching</i> (C-C) no anel e <i>Bending</i> (C-C-H) no plano
	1336	1348	<i>Stretching</i> (C-C) no anel e <i>Bending</i> (O-H) fora do plano

* (RUBIRA et al., 2019)

Figura 19. Espectros Raman teóricos e experimental em pó da L-dopa: a) 0-2000 cm^{-1} e b) 2700-4000 cm^{-1} .



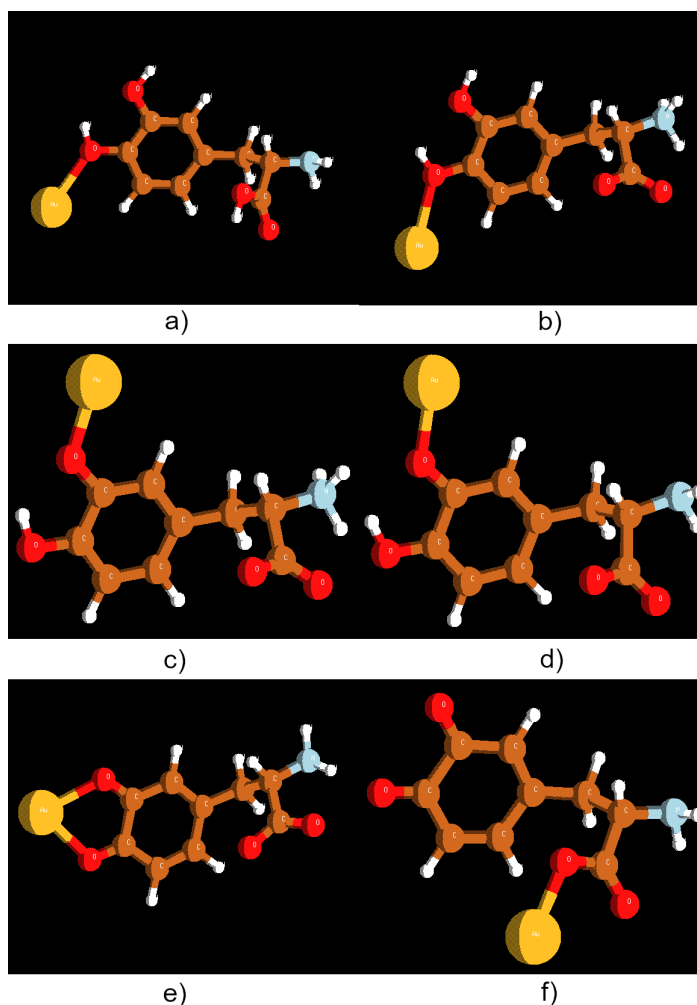
Fonte: Autoria própria e (MARTIN, 2022).

De forma similar aos demais compostos, a fim de se identificar o possível efeito do processo de adsorção do analito diretamente sobre a superfície da AuNR, estudos de adsorção foram conduzidos ligando-se um átomo de Au junto ao sítio de maior reatividade a agentes externos eletrofílicos, identificados na Seção 4.2 (Figura 11). De fato, por meio da análise comparativa entre os níveis de fronteira (HOMO e LUMO) dos analitos com a função trabalho do ouro, espera-se uma maior tendência

do ouro em retirar elétrons dos sistemas (devido à maior proximidade entre o seu nível de Fermi e o HOMO das moléculas - vide Apêndice B).

As estruturas obtidas após a otimização se encontram representadas na Figura 20. Note que, mesmo após os cálculos de otimização onde a molécula converge para a estrutura de menor energia, o átomo de Au para cada estrutura permanece ligado ao sítio mais reativo, confirmando os dados de IFCA.

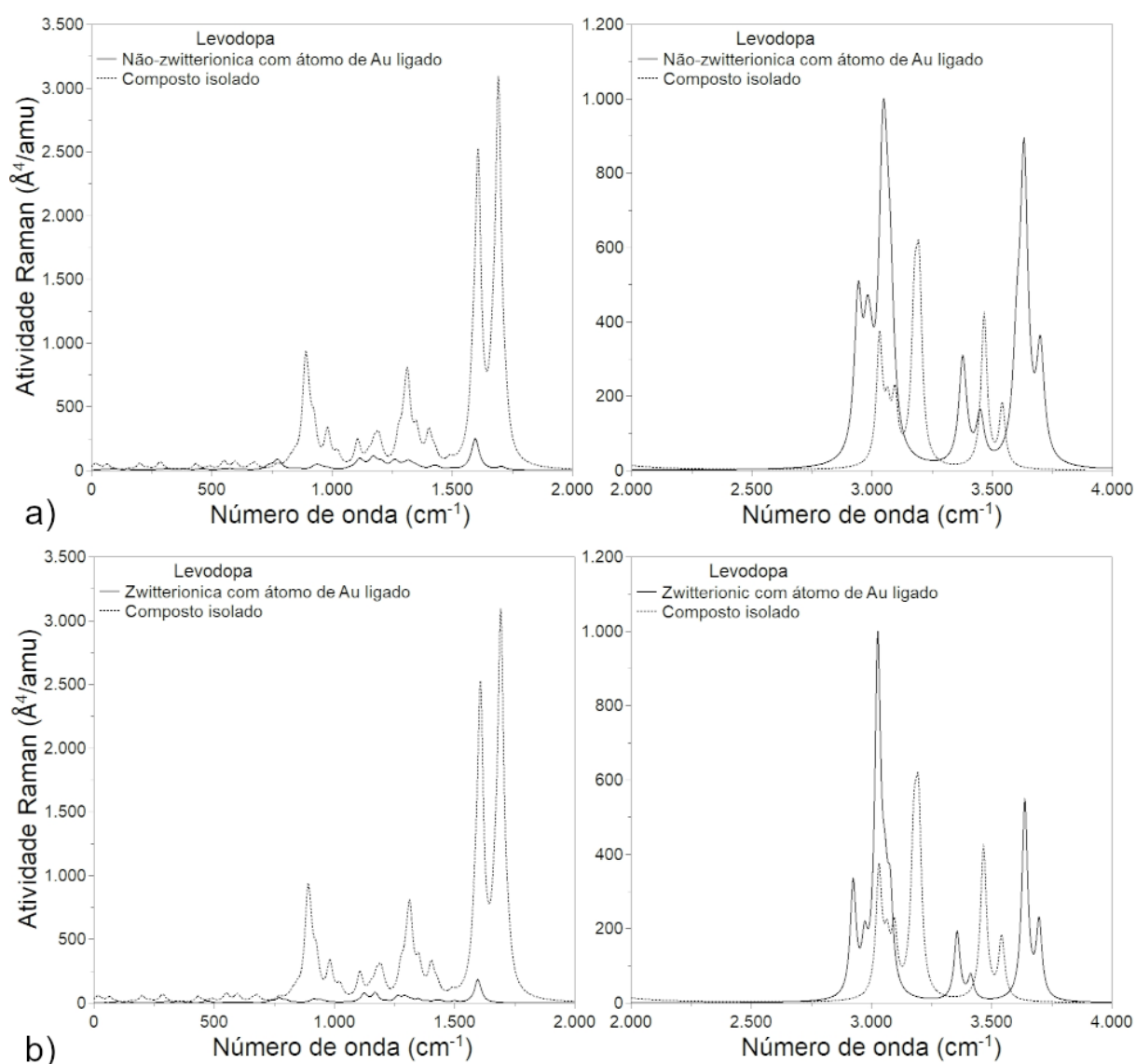
Figura 20. Estruturas otimizadas com 1 átomo de Au a) não-zwitteriônica; b) zwitteriônica; c) zwitteriônica com carga líquida -1; d) não-zwitteriônica com carga -2; e) não-zwitteriônica com carga -3 e f) derivado quinona do composto L-dopa.



Fonte: Autoria própria.

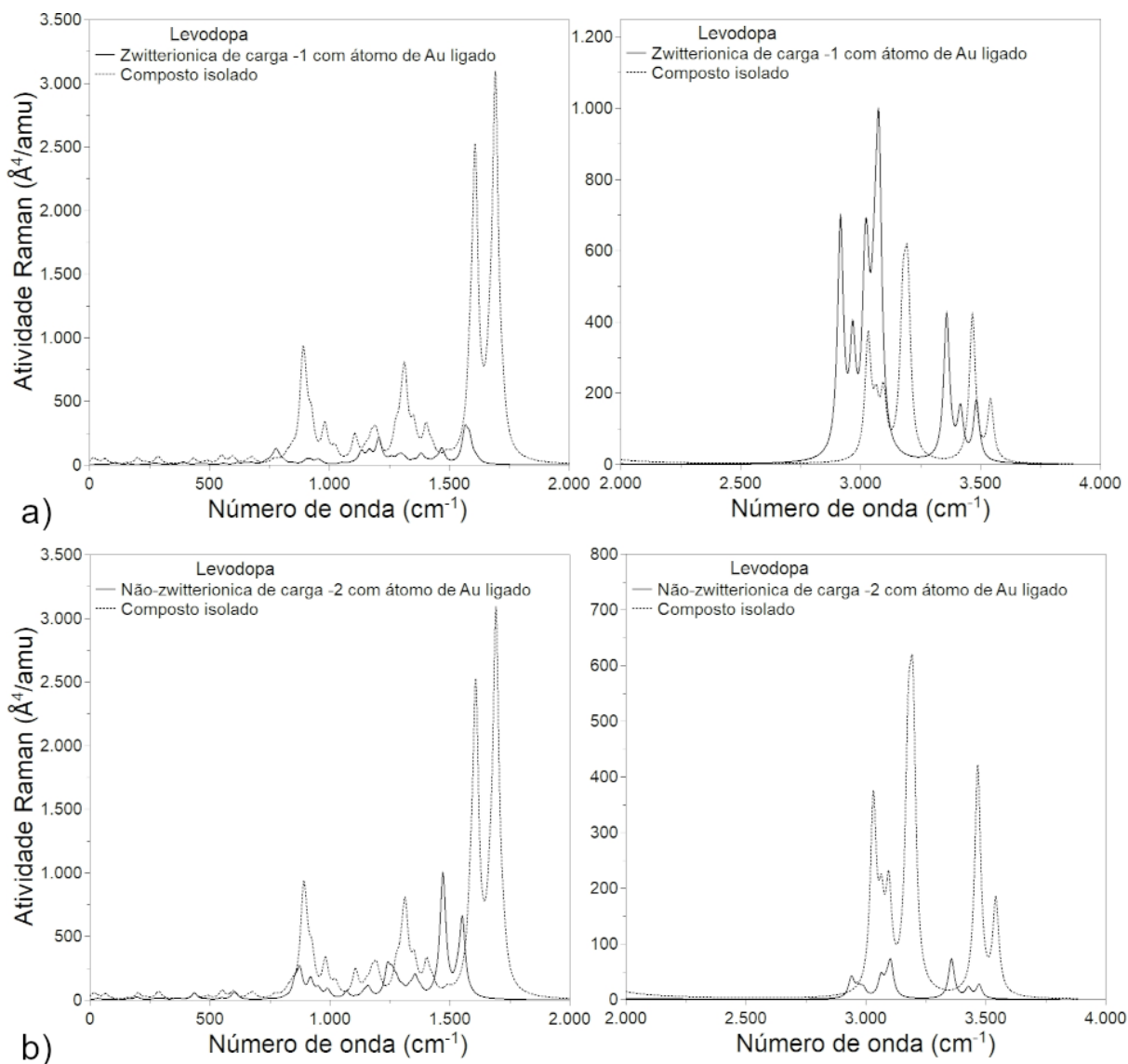
As Figuras 21-23 ilustram os espectros Raman dos sistemas L-dopa+Au. Para fins de comparação é também apresentado o espectro experimental do analito.

Figura 21. Espectro Raman teórico para a L-dopa a) não-zwitteriônica e b) zwitteriônica com o átomo de Au ligado conforme estudo na Figura 11 (linha cheia) em comparação aos compostos isolados (linhas pontilhadas).



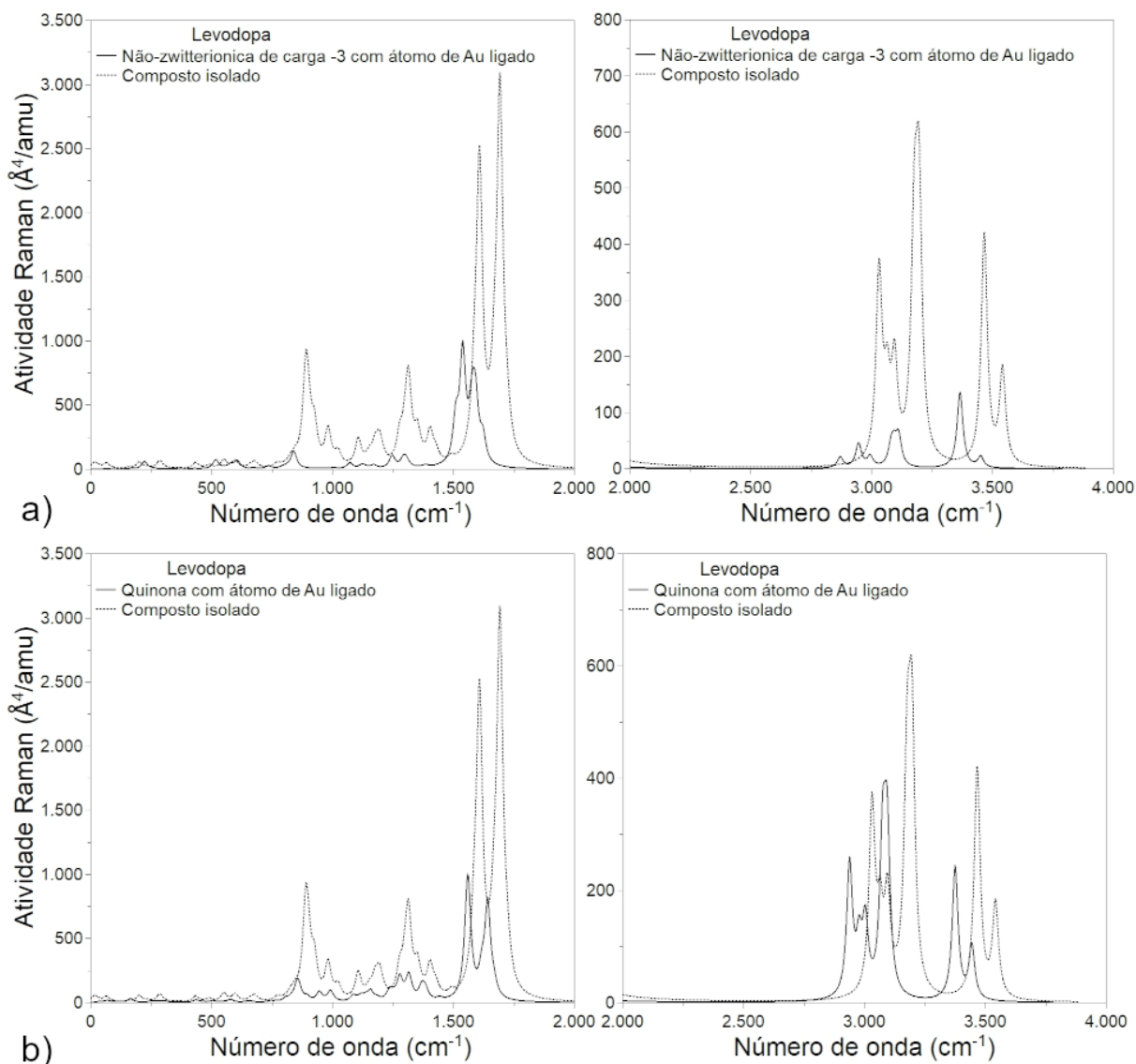
Fonte: Autoria própria.

Figura 22. Espectro Raman teórico da L-dopa a) zwitteriônica com carga -1 e b) não-zwitteriônica com carga -2 com o átomo de Au ligado conforme estudo na Figura 11 (linha cheia) em comparação aos compostos isolados (linhas pontilhadas).



Fonte: Autoria própria.

Figura 23. Espectro Raman teórico para a L-dopa a) não-zwitteriônica com carga -3 e b) derivado quinona com o átomo de Au ligado conforme estudo na Figura 11 (linha cheia) em comparação ao compostos isolados (linhas pontilhadas).



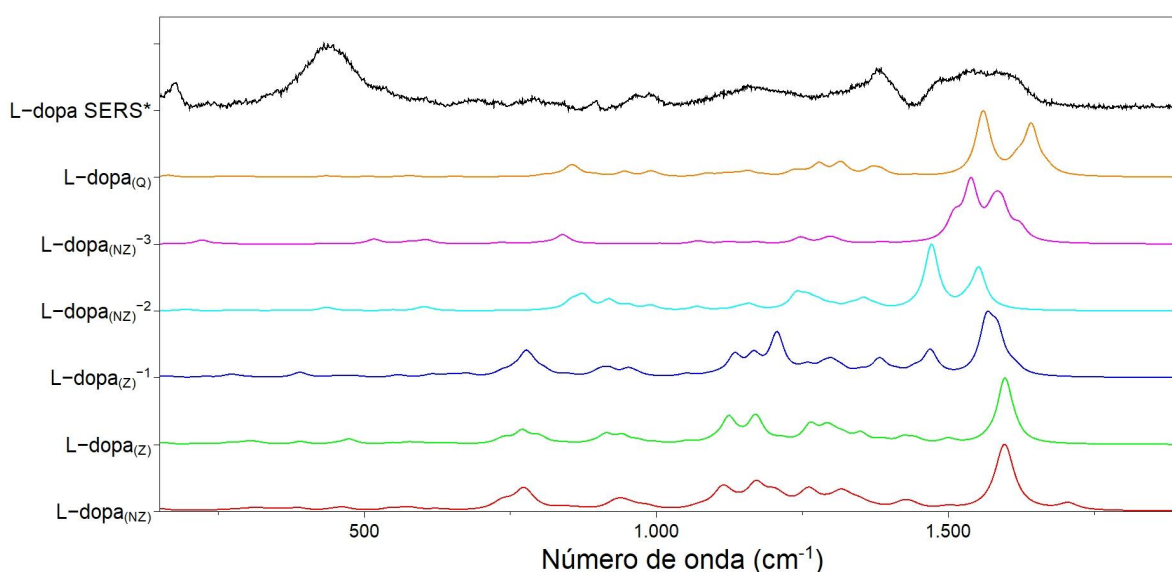
Fonte: Autoria própria.

Para as estruturas L-dopa_(NZ) e L-dopa_(Z) nota-se que a presença do átomo de Au leva a um aumento de intensidade na região entre 2750-3750 cm^{-1} , com redução de amplitude em menores números de onda. Um efeito similar observado para L-dopa_(Z)⁻¹ com aumento da amplitude do sinal entre 2750-3125 cm^{-1} . Para as estruturas L-dopa_(NZ)⁻² e L-dopa_(NZ)⁻³ adsorvidas não é evidenciado um aumento da

amplitude do sinal do espectro Raman teórico. O composto $L\text{-dopa}_{(Q)}$ também não apresenta aumento do sinal com o ouro, sendo notado apenas um deslocamento de algumas bandas entre $2750\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$.

A Figura 24 ilustra os espectros teóricos obtidos (Figuras 21-23) em comparação ao espectro SERS obtido experimentalmente.

Figura 24. Espectro SERS teórico para a L-dopa em comparação ao experimental.



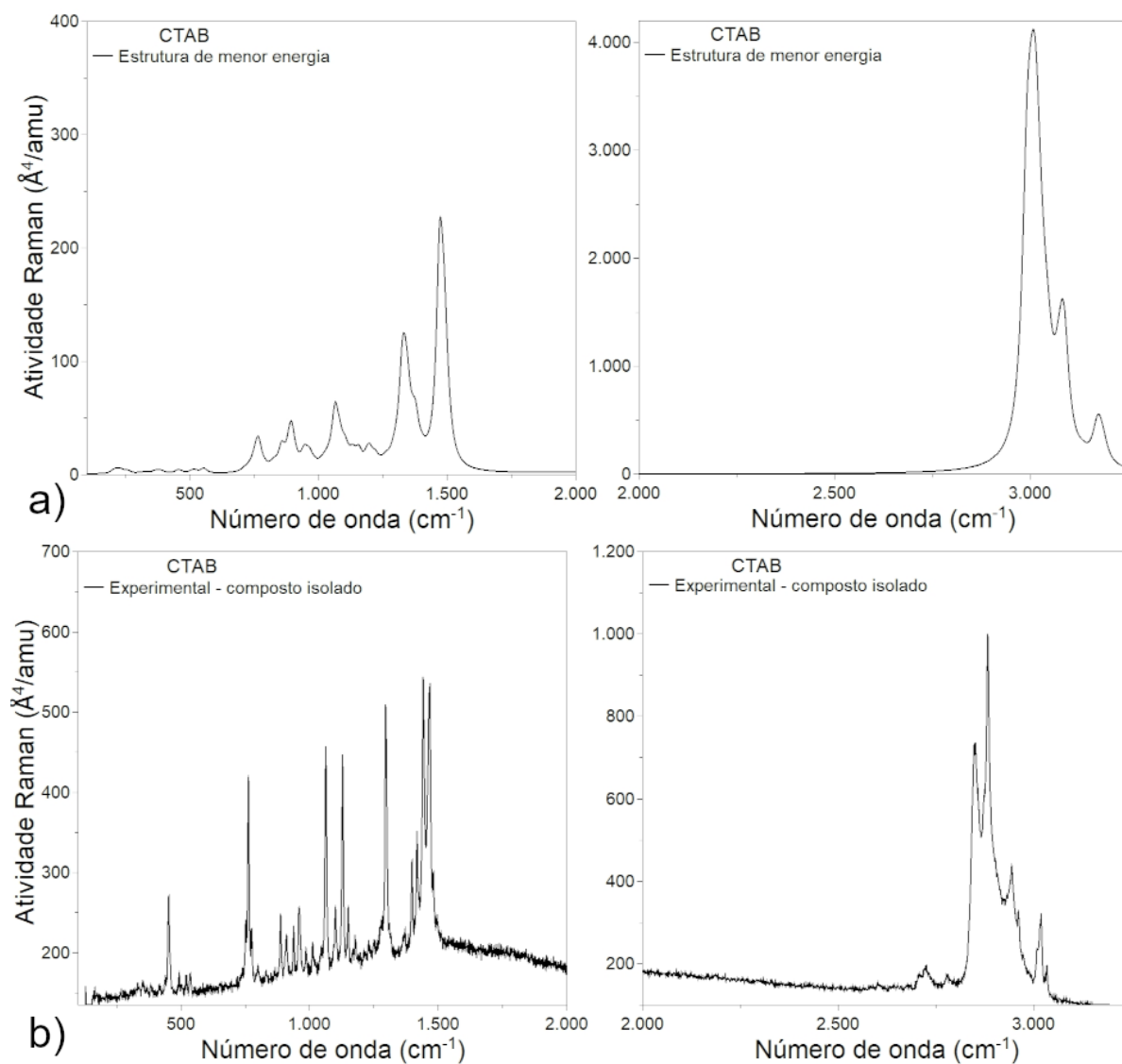
Fonte: Autoria própria e (MARTIN, 2022).

Note que os dados obtidos para o L-dopa SERS* ainda são resultados experimentais preliminares. Em comparação ao espectro experimental (Figura 24), no intervalo de $200\text{ a }600\text{ cm}^{-1}$, em torno de 448 cm^{-1} observamos uma similaridade entre os espectros da $L\text{-dopa}_{(NZ)}^{-2}$ e o experimental. Enquanto que entre $1400\text{ e }1750\text{ cm}^{-1}$ observamos uma similaridade do sinal para a $L\text{-dopa}_{(Z)}^{-1}$ em relação ao experimental.

4.3.4 CTAB

A Figura 25 ilustra o espectro Raman teórico do composto CTAB isolado e os dados experimentais obtidos para o sistema em pó.

Figura 25. Espectro Raman a) teórico e b) experimental do composto CTAB.



Fonte: a) Autoria própria e b) (MARTIN, 2022).

Tabela 4. Principais bandas identificadas para o composto CTAB.

Composto	Raman Teórico (cm-1)	Raman experimental (cm-1)*	Descrição
CTAB	768	761	<i>Rocking</i> do (-CH ₂)
	894	886	<i>Stretching</i> (-CN) e <i>rocking</i> (-CH ₃)
	1060	1062	<i>Stretching</i> (C-C) e <i>rocking</i> (-CH ₃)
	1340	1364	<i>Wagging</i> (-CH ₂)
	3013	3017	<i>Asymmetric stretching</i> (-CH ₃)

*(GÖKCE; BAHÇELI, 2013)

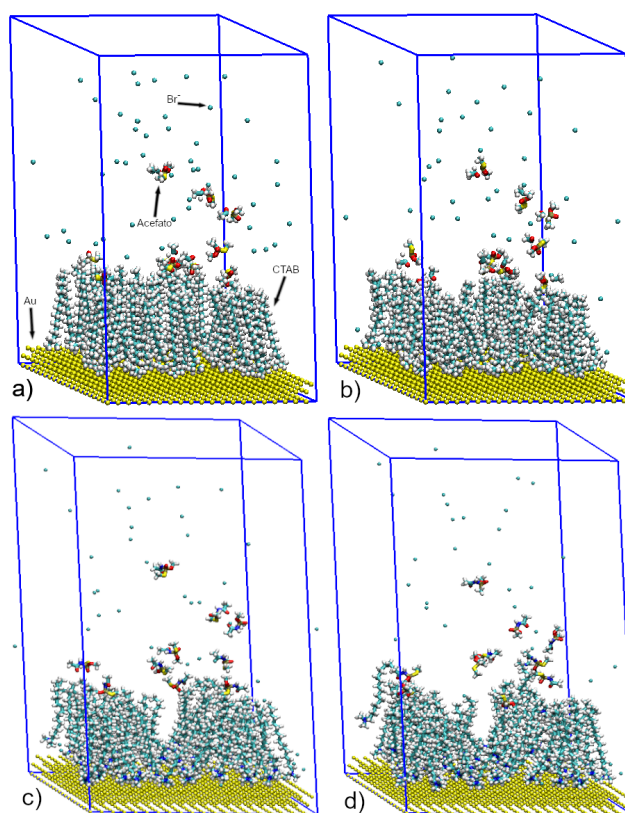
De modo geral, nota-se uma razoável concordância entre os dados teóricos e experimental para o CTAB. Para este sistema não foi realizado um estudo de interação com o átomo de Au, pois tal composto deve apenas atuar no processo de recobrimento do AuNR.

4.4. Estudo do processo de adsorção via dinâmica molecular

4.4.1. Sistema Acefato+CTAB+Au

A Figura 26 ilustra a caixa de simulação de MD relativa ao sistema contendo o composto acefato e a superfície de Au recoberta com uma monocamada de CTAB (Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au). São apresentados *snapshots* de distintos momentos da simulação: a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000 (dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados no Apêndice A). Note que, para a confecção da monocamada de CTAB a parte positiva da cadeia foi alocada nas proximidades da superfície de Au.

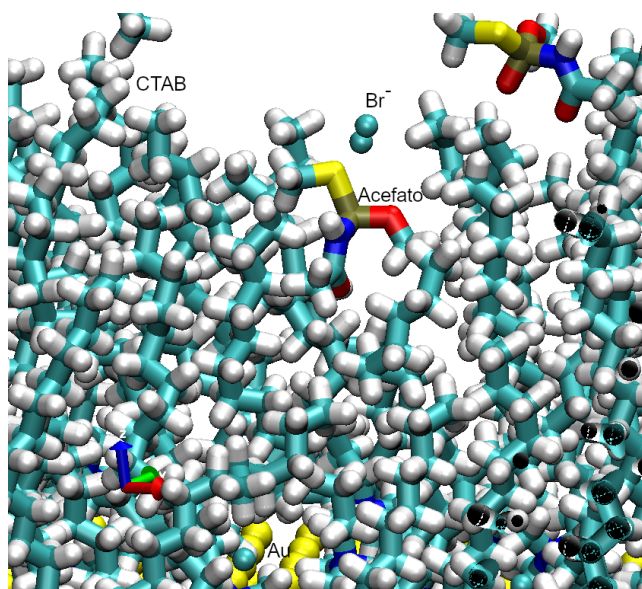
Figura 26. Evolução do sistema Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria.

De forma geral pode-se observar a permanência do CTAB (grupo $N(CH_3)_3^+$) adsorvido sobre a superfície do Au durante a simulação. Com relação ao analito (moléculas de acefato), nota-se uma interação pouco efetiva do composto com a camada de Au não recoberta (parte superior da caixa, considerando a periodicidade) com uma interação mais evidenciada com as terminações do CTAB. A Figura 27 apresenta a estrutura do acefato que mais se aproxima do Au durante a simulação, a qual se mantém nas proximidades da terminação hidrofóbica da monocamada do CTAB. Não é possível observar uma infiltração efetiva do analito para alcançar a camada de Au, mantendo-a a uma distância mínima de aproximadamente 16Å da superfície metálica.

Figura 27. Estrutura do analito acefato que mais se aproxima da camada de Au no sistema Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au.

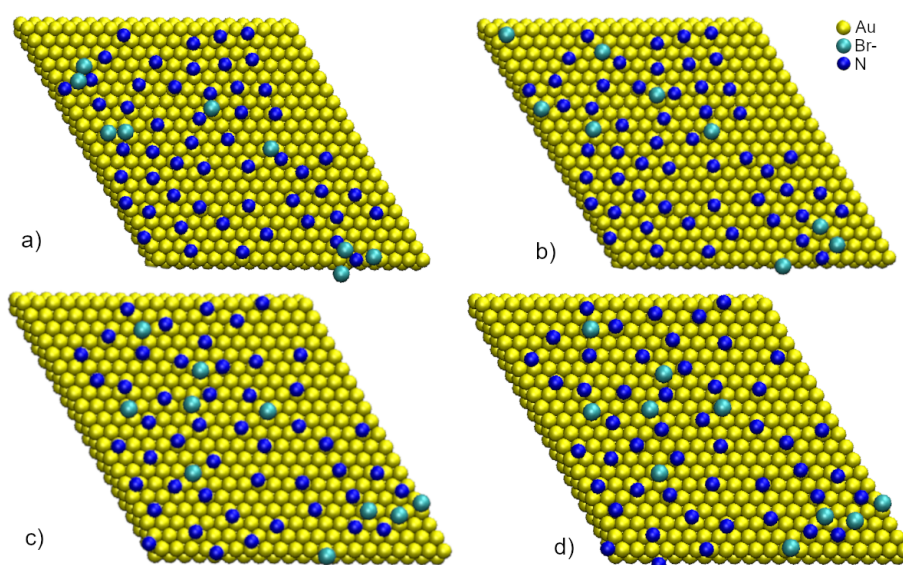


Fonte: Autoria própria.

Uma outra informação de interesse, observada durante a evolução do sistema, foi o padrão apresentado na adsorção do CTAB sobre a superfície de Au. A Figura

28 ilustra a evolução da disposição dos átomos de nitrogênio sobre a superfície metálica ao longo da simulação. Nota-se que o CTAB tende a se distribuir homogeneamente sobre a estrutura visando reduzir a repulsão eletrostática dos grupos $N(CH_3)_3^+$, o que, por vezes, é mediado pelo grupo Br^- . Tal resultado foi observado em todos os sistemas e sugere que, devido à presença do CTAB, ao longo da evolução do sistema são criados centros ancoradouros de espécies aniônicas, o que poderia viabilizar o efeito SERS de espécies com centros ancoradores de alta densidade eletrônica.

Figura 28. Análise da interação entre a monocamada de CTAB (somente os átomos de N), Br^- e superfície de Au no sistema Ace+ H_2O +CTAB(mono)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.

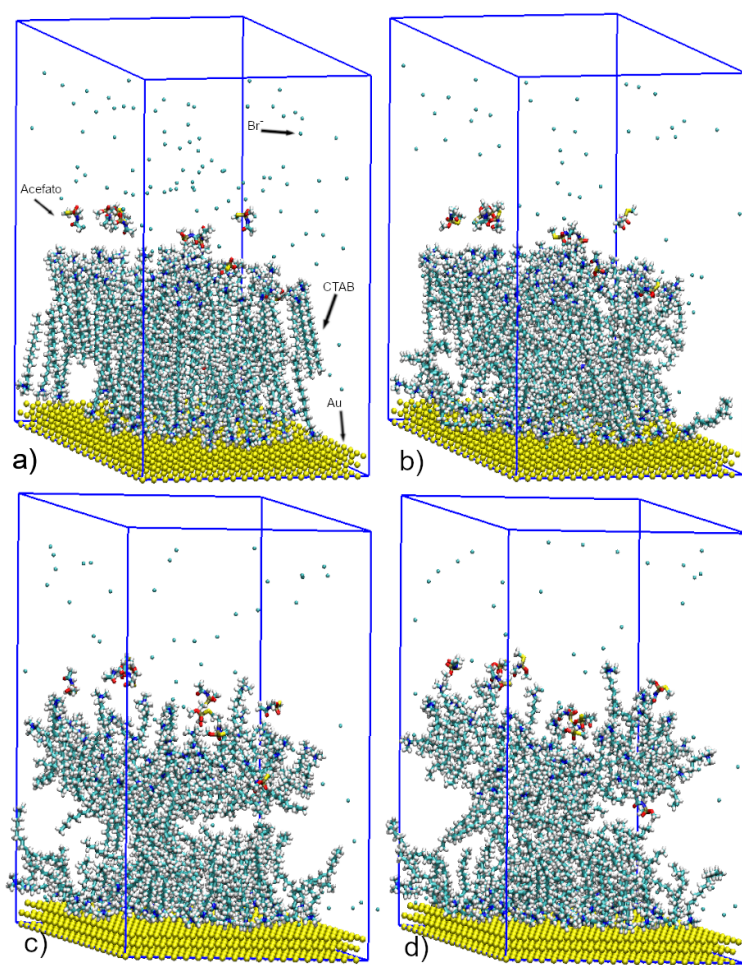


Fonte: Autoria própria.

A Figura 29 ilustra a evolução da simulação de MD relativa ao sistema contendo o composto acefato e a superfície de Au recoberta com uma bicamada de CTAB (Ace+ H_2O +CTAB(bi)+Au). São apresentados os passos: a) 0 (antes do início

da simulação), b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000 (último passo da simulação). As moléculas de água foram omitidas por simplicidade. Dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados no Apêndice A.

Figura 29. Evolução do sistema Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria

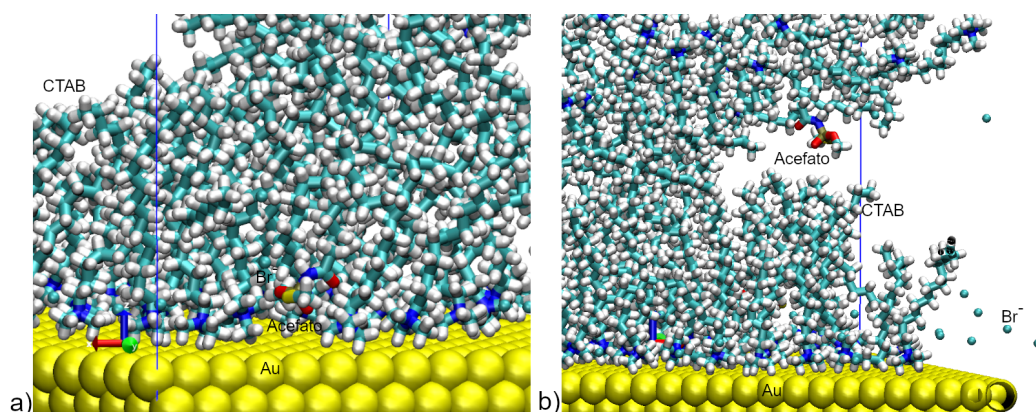
Nota-se que a bicamada de CTAB não permanece coesa ao longo da simulação, sendo notado o desprendimento parcial da camada superior de CTAB a partir de 5.000 passos da MD. É importante salientar que a simulação acima

apresentada foi precedida de simulações iniciais para o equilíbrio do solvente (água) com átomos da bicamada bloqueados (nitrogênios), contudo mesmo com tal abordagem não foi possível evitar o desprendimento parcial da camada superior.

É importante mencionar a presença do analito em regiões próximas à superfície do Au. Nesse sistema, verificou-se uma maior tendência de interação do acefato com os grupos hidrofóbicos do CTAB, como evidencia a Figura 30b. Nota-se também que, uma das moléculas do analito encontra-se próxima à superfície metálica, contudo tal configuração foi obtida mediante a pré-otimização do sistema. De fato, nota-se que a presença do recobrimento acaba por dificultar a infiltração do analito até o ouro, não sendo possível observar a sua difusão no tempo de simulação considerado, sendo necessário um tempo de simulação muito superior para a densidade de CTAB empregada.

Figura 30. Estruturas do analito acefato que mais se aproximam da camada de Au no sistema

Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au.

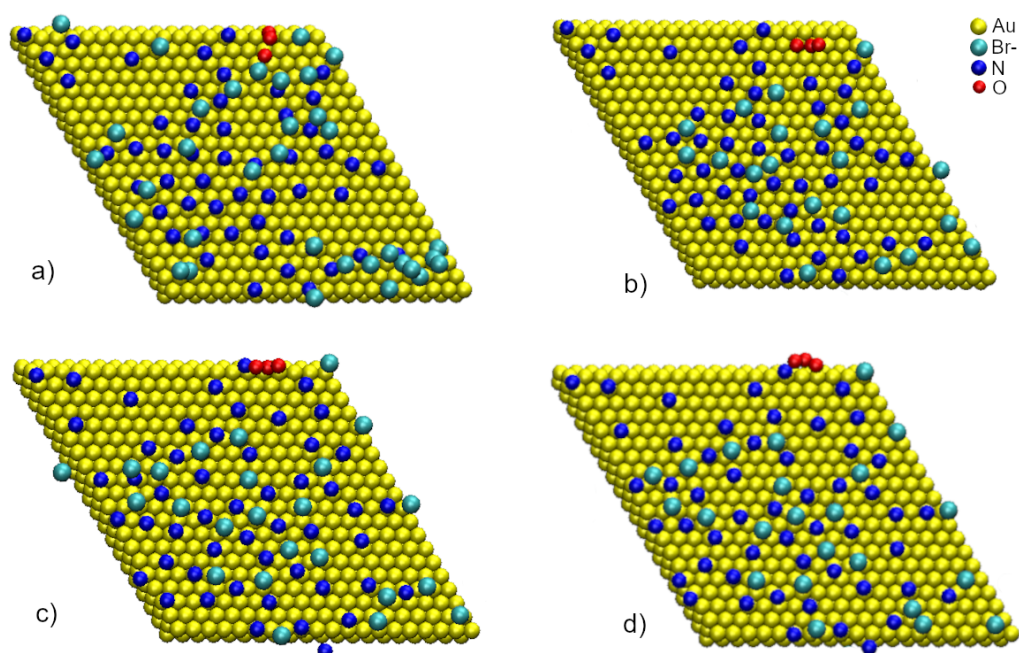


Fonte: Autoria própria.

Visando melhor avaliar a interação analito+Au, na Figura 31 ilustra-se a evolução da distribuição dos átomos de nitrogênio do CTAB e oxigênio do acefato

sobre a superfície metálica obtida da simulação. Nota-se que, ao longo da simulação, o analito é cercado pelos grupos $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, sugerindo que uma distribuição apropriada de centros positivamente carregados pode definir regiões de interesse para a adsorção de compostos com grupos com alta densidade eletrônica sobre a superfície metálica, a qual só é possível considerando-se uma densidade superficial de CTAB compatível com o volume dos analitos a serem considerados. Note que o analito está presente na superfície do ouro já no início da simulação, devido à pré-otimização do sistema, conforme anteriormente mencionado.

Figura 31. Análise da interação entre a camada inferior da bicamada de CTAB (somente os átomos de N), Br⁻, acetato (somente os átomos de O) e a superfície de Au no sistema Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.

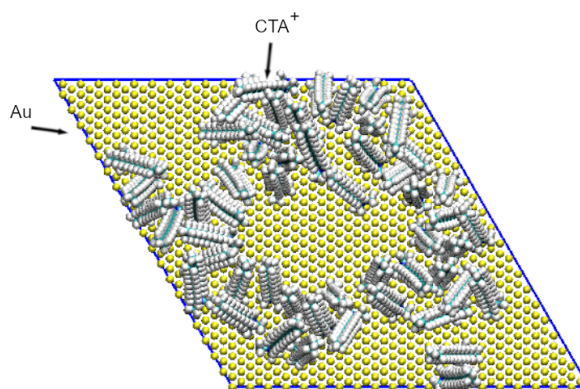


Fonte: Autoria própria.

A fim de se avaliar a configuração da monocamada e o papel do CTAB no processo de adsorção, um estudo adicional foi realizado confeccionando-se uma

monocamada de CTA^+ com falhas de recobrimento. Tal abordagem visa testar a hipótese de que o processo de adsorção pode ser facilitado pela ausência de recobrimento sobre as AuNR. A Figura 32 ilustra a superfície considerada.

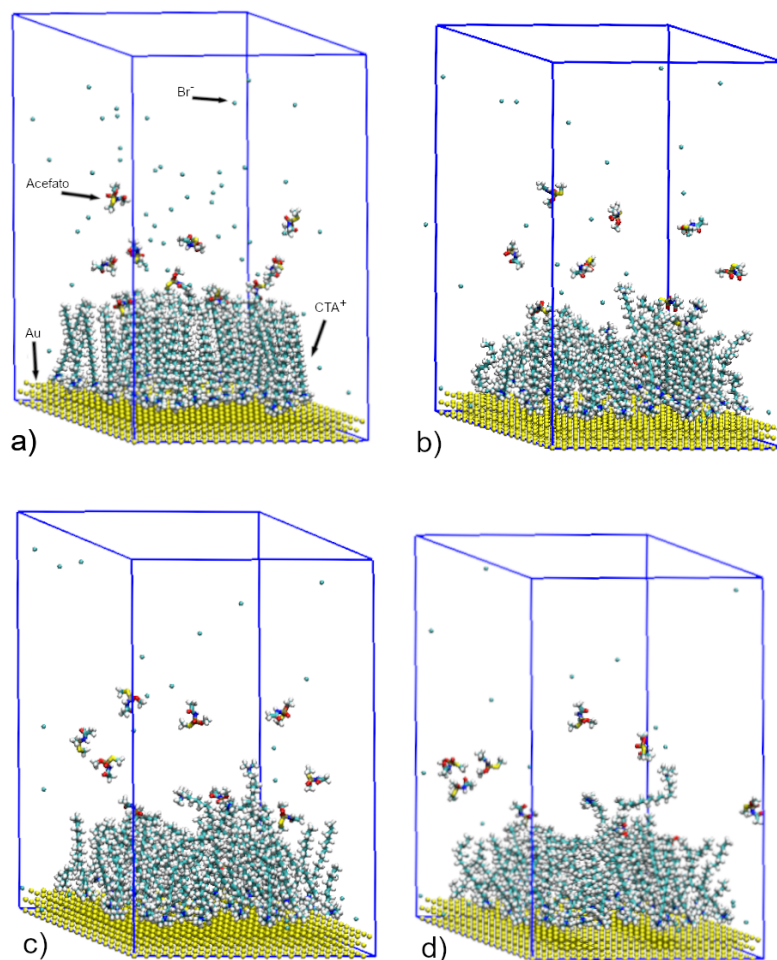
Figura 32. Monocamada de CTAB com falhas significativas de recobrimento (visão superior da caixa de simulação).



Fonte: Autoria própria.

A Figura 33 apresenta a evolução do sistema contendo o composto acefato e a superfície de Au recoberta parcialmente com uma monocamada de CTAB ($\text{Ace} + \text{H}_2\text{O} + \text{CTAB}(\text{mono-parc}) + \text{Au}$). Novamente são apresentados *snapshots* de distintos momentos da simulação: a) passo 0, b) passo 110.000, c) passo 220.000 e d) passo 440.000 (dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados no Apêndice A). Visando avaliar a possibilidade de adsorção, permitiu-se a evolução destes sistemas até 440.000 passos de simulação (0,440 ns).

Figura 33. Evolução do sistema Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 110.000, c) passo 220.000 e d) passo 440.000.

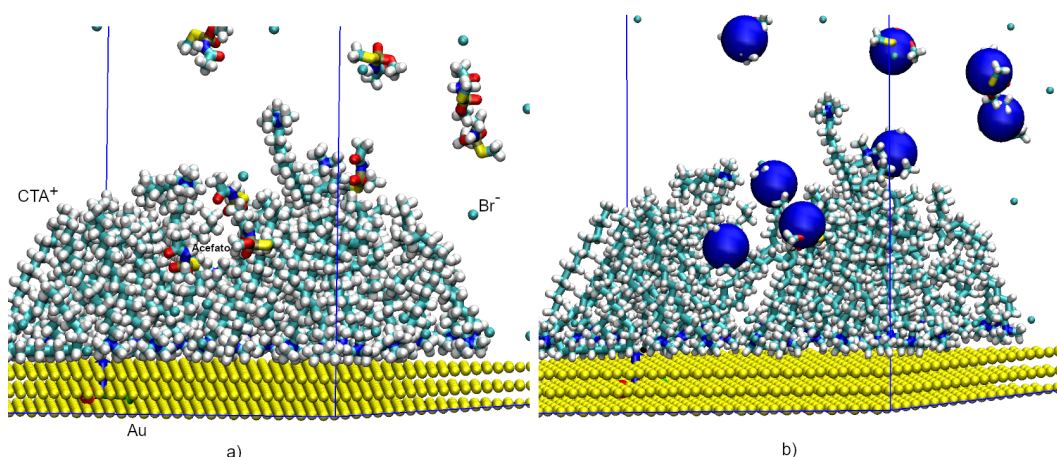


Fonte: Autoria própria.

Durante a simulação de dinâmica molecular, observa-se novamente a permanência da maioria das moléculas de CTA⁺ adsorvidas na superfície de ouro, contudo também é observada uma tendência dessas moléculas cobrirem as regiões não passivadas durante a simulação. Em relação ao analito, nota-se uma tendência de difusão do acetato na direção do metal não revestido, guiada pela interação com as terminações de CTA⁺. A Figura 34 evidencia que os analitos tendem a permanecer próximos ao Au ao longo da simulação. Observa-se uma infiltração mais

efetiva do analito em comparação com a Figura 26, no entanto, as moléculas de acefato ainda permanecem relativamente distantes da superfície metálica ($> 15 \text{ \AA}$ mesmo após 440 ps de simulação). O Apêndice B mostra a análise da distribuição radial de pares $g(r)$ evidenciando as posições dos analitos em relação à superfície metálica.

Figura 34. Estrutura do analito acefato que mais se aproxima da camada de Au no sistema Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au. Em b) foi utilizado o aumento do tamanho do átomo de N do analito acefato para melhor visualização da estrutura que mais se aproxima de Au (passo 440.000).

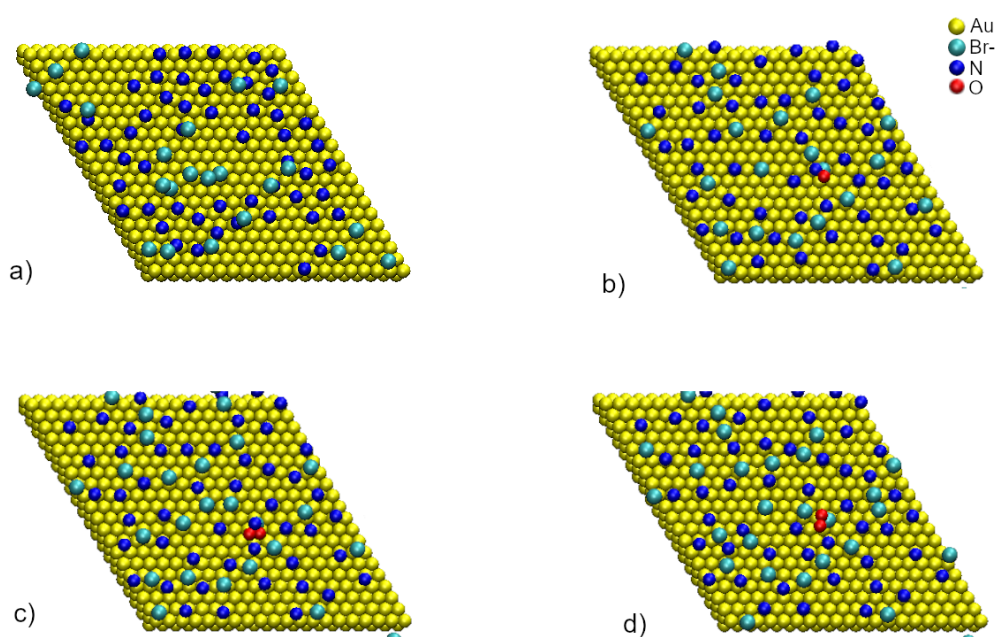


Fonte: Autoria própria.

Uma outra informação de interesse, observada durante a evolução do sistema, foi o padrão apresentado na adsorção do CTAB sobre a superfície de Au. A Figura 35 ilustra a evolução da disposição dos átomos de nitrogênio sobre a superfície metálica ao longo da simulação. Nota-se o reposicionamento do CTA⁺ (representado pelos átomos de nitrogênio) ao longo da simulação, com o recobrimento parcial da região inicialmente descoberta. Contudo, a ausência de recobrimento favorece inicialmente a adsorção de Br⁻ e a aproximação do analito (representado pelo átomo de O). Tal resultado sugere que o controle do número de moléculas de CTAB sobre a

superfície metálica é uma questão importante no processo de adsorção, especialmente porque o CTAB tende a se distribuir homogeneamente sobre a estrutura metálica ao longo do tempo.

Figura 35. Análise da interação entre a monocamada de CTAB (somente os átomos de N), Br⁻ e superfície de Au no sistema Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 110.000, c) passo 220.000 e d) passo 440.000.

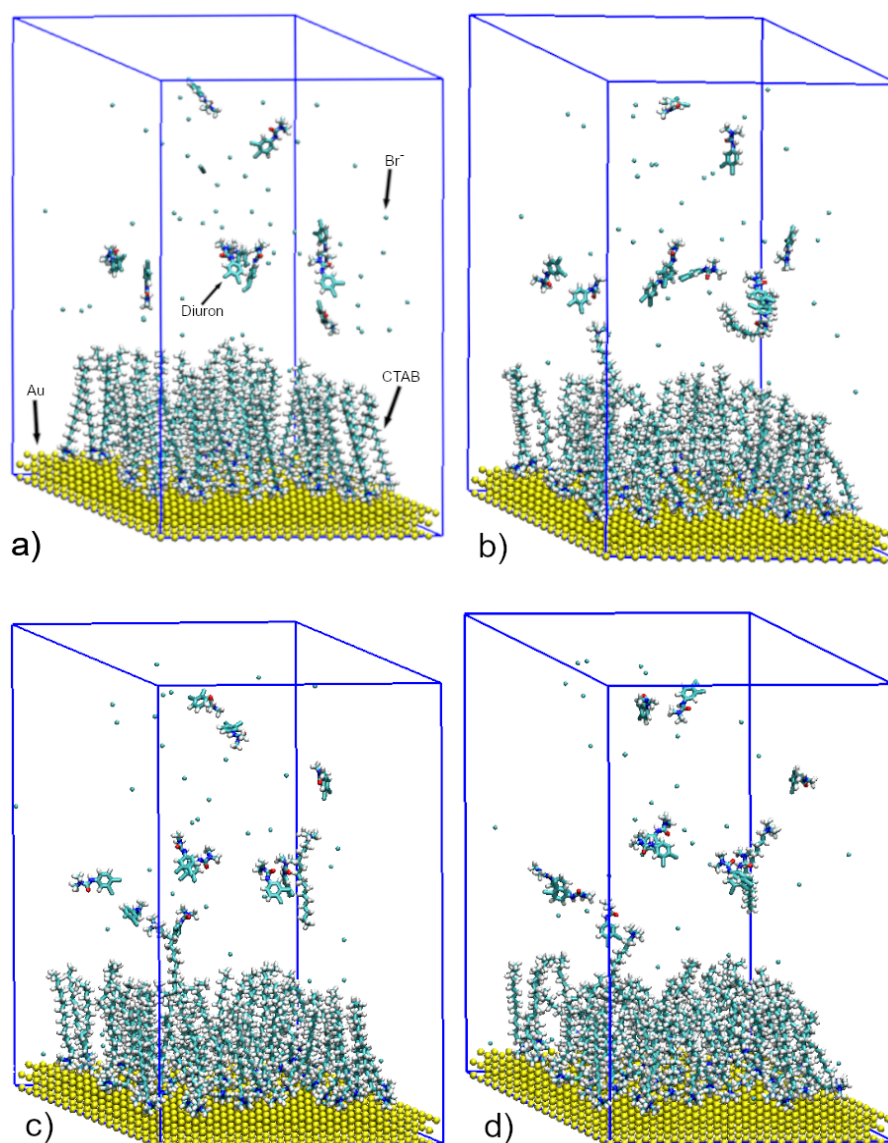


Fonte: Autoria própria.

4.4.2. Sistema Diuron+CTAB+Au

A Figura 36 ilustra a caixa de simulação de MD relativa ao sistema contendo o composto diuron e a superfície de Au recoberta com uma monocamada de CTAB (Diu+H₂O+CTAB(mono)+Au). São apresentados *snapshots* de distintos passos da simulação: a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000 (dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados no Apêndice A).

Figura 36. Evolução do sistema Diu+H₂O+CTAB(mono)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.

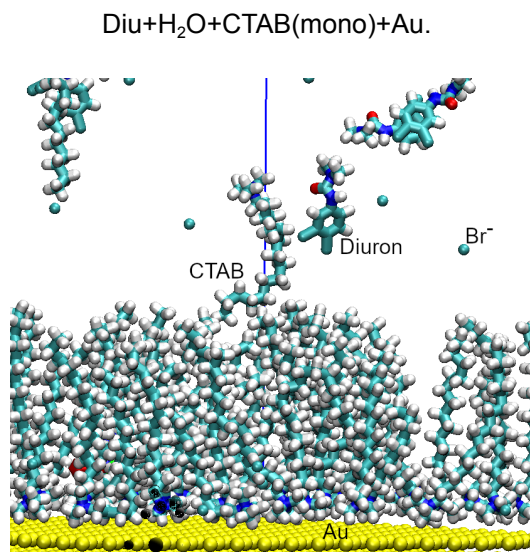


Fonte: Autoria própria.

De forma geral, pode-se verificar que o analito (diuron) não interage efetivamente nem com a camada de CTAB+Au (parte inferior da caixa de simulação) nem com a camadas de Au não recoberto (parte superior da caixa). Nota-se também o desprendimento de algumas moléculas de CTAB ao longo da simulação, as quais aparentemente interagem com o diuron por meio de suas terminações carregadas positivamente. Nota-se também certa tendência do diuron em formar agregados por

meio de interações entre anéis (π - π *stacking*). A Figura 37 mostra a estrutura do diuron que mais se aproxima do Au, a qual se mantém sobre a monocamada do CTAB.

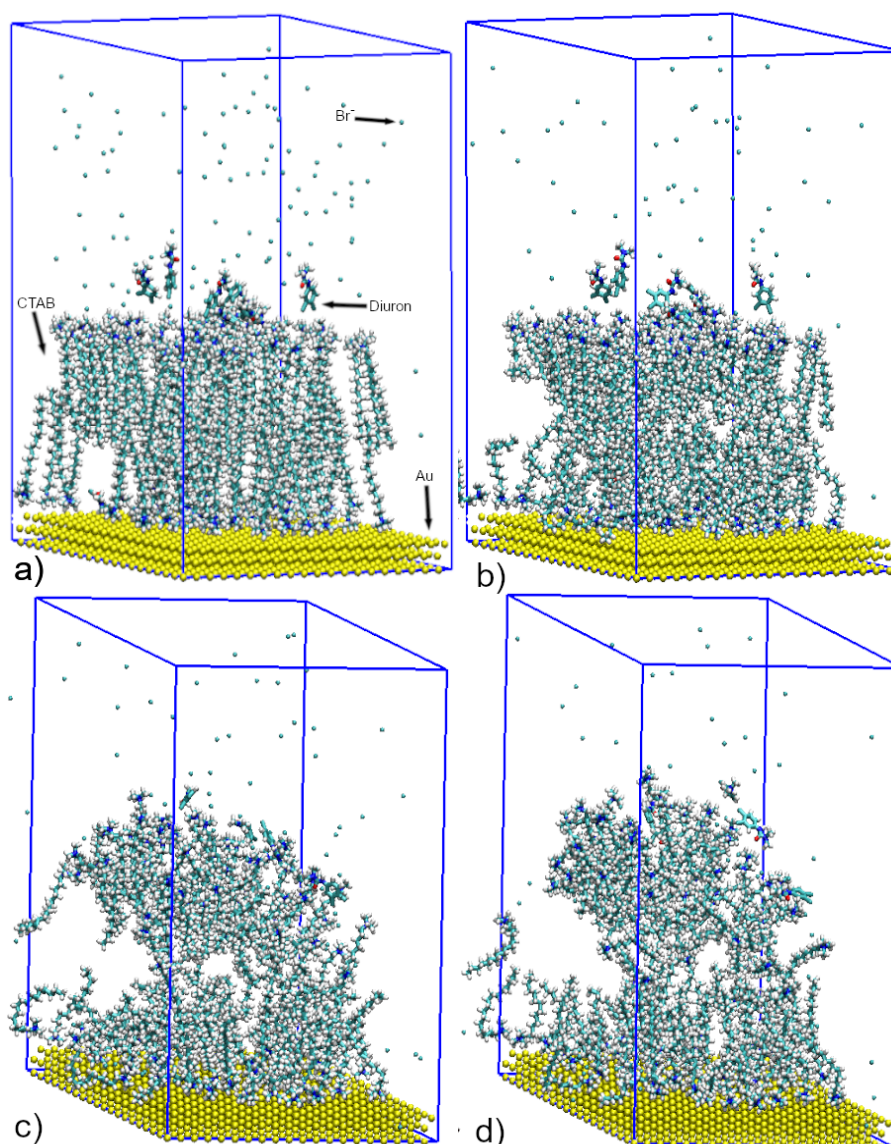
Figura 37. Estrutura do analito diuron que mais se aproxima da camada de Au no sistema



Fonte: Autoria própria.

A Figura 38 ilustra a evolução da simulação de MD relativa ao sistema contendo o composto diuron e a superfície de Au recoberta com uma bicamada de CTAB (Diu+H₂O+CTAB(bi)+Au). São apresentados os passos: a) 0 (antes do início da simulação), b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000 (último passo da simulação). As moléculas de água foram novamente omitidas por simplicidade. Dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados também no Apêndice A.

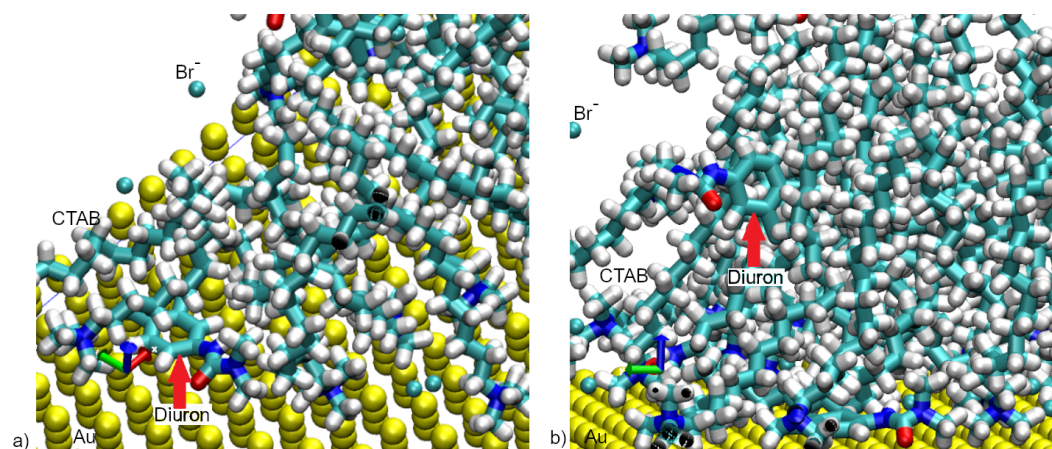
Figura 38. Evolução do sistema Diu+H₂O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria.

De forma similar ao sistema contendo acefato, é possível novamente verificar a degradação parcial da bicamada do CTAB (mesmo com os cuidados iniciais de pré-equilíbrio do solvente), notando-se uma maior tendência de interação do diuron com os grupos $N(CH_3)_3^+$ do CTAB. Durante a MD nota-se também a adsorção de uma molécula de diuron nas proximidades da camada metálica como efeito do processo de pré-otimização (Figura 39).

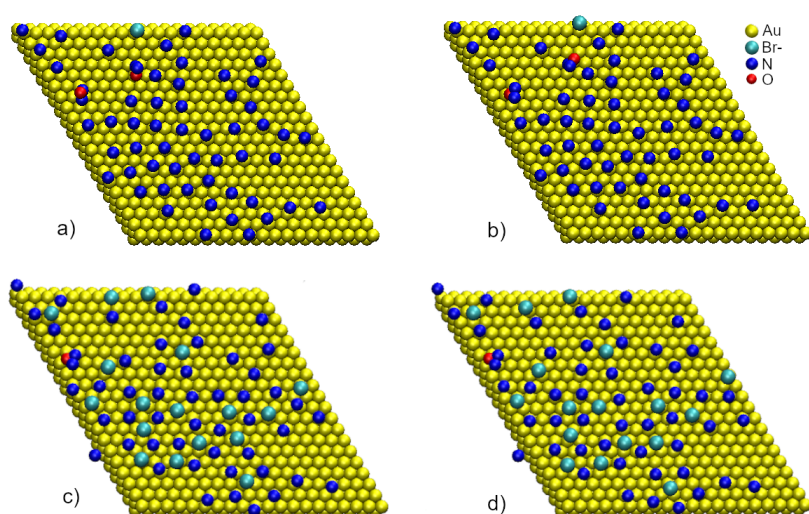
Figura 39. Estrutura do analito diuron que mais se aproxima da camada de Au no sistema Diu+H₂O+CTAB(bi)+Au.



Fonte: Autoria própria.

A Figura 40 ilustra a evolução da distribuição dos átomos de nitrogênio do CTAB e oxigênio do diuron sobre a superfície metálica ao longo da simulação.

Figura 40. Análise da interação entre a bicamada de CTAB (somente os átomos de N), Br, diuron (somente os átomos de O) e a superfície de Au no sistema Diu+H₂O+CTAB(bi)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria.

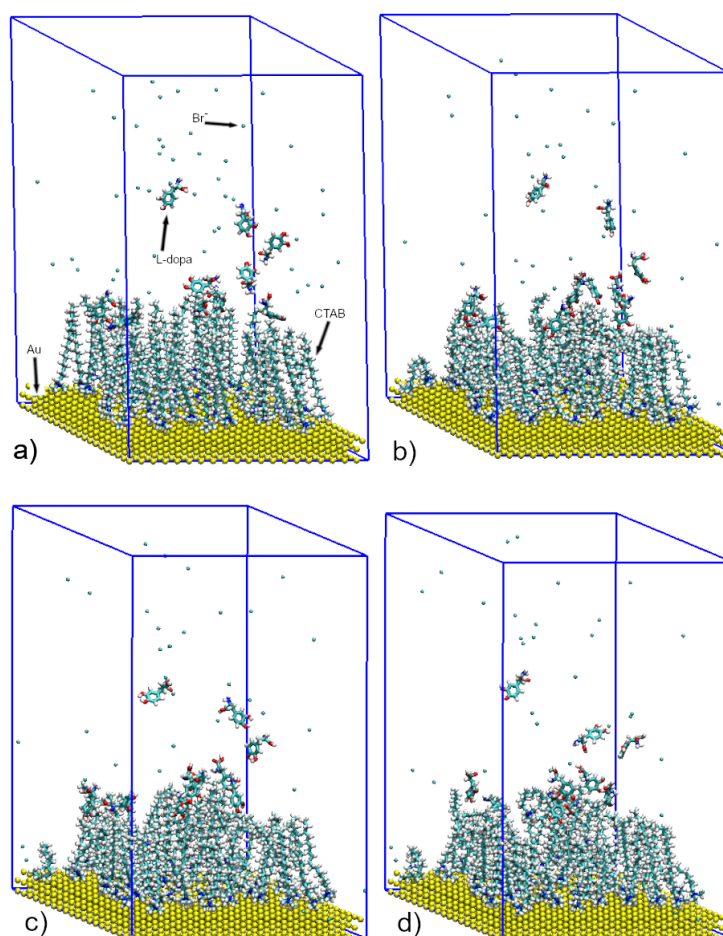
De forma geral, nota-se que o analito interage efetivamente com os grupos $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, reforçando a hipótese de que uma distribuição apropriada de centros positivamente carregados pode definir regiões de interesse para a adsorção de compostos aniônicos sobre a superfície metálica.

4.4.3. Sistema Ldopa+CTAB+Au

A Figura 41 ilustra *snapshots* de distintos momentos da simulação de MD relativa ao sistema contendo L-dopa e a superfície de Au recoberta com uma monocamada de CTAB (Ldo+H₂O+CTAB(mono)+Au): a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000 (dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados no Apêndice A).

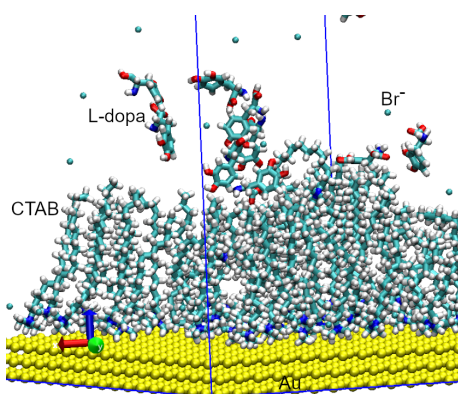
De forma geral nota-se que a L-dopa tende a interagir efetivamente com as ramificações hidrofóbicas do CTAB, absorvendo-se sobre a monocamada. Os analitos apresentam também tendência a interagirem entre si, contudo não foi observada a interação direta do analito com a superfície metálica ao longo da simulação. A Figura 42 ilustra a estrutura das moléculas de L-dopa que mais se aproximam da superfície do ouro. Nota-se uma interação mais efetiva dos anéis com os grupos metil terminais do CTAB e com o grupo COOH das demais moléculas de L-dopa.

Figura 41. Evolução do sistema Ldo+H₂O+CTAB(mono)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria.

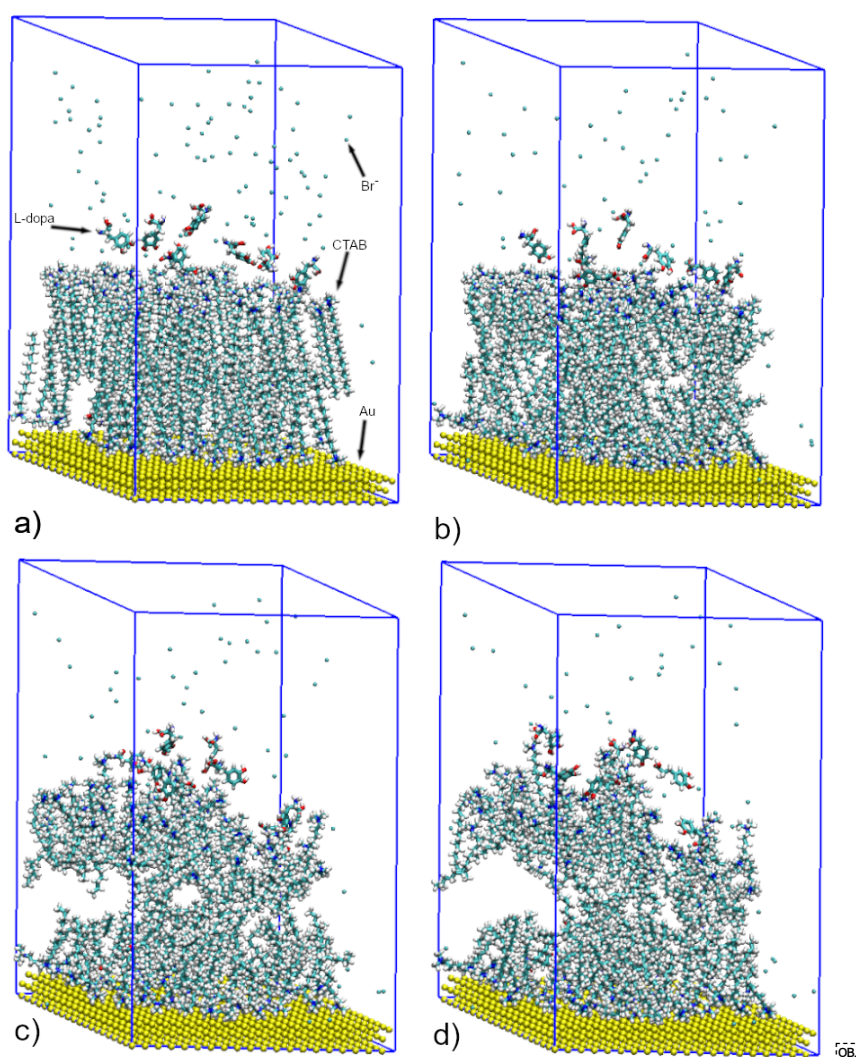
Figura 42. Estruturas dos analitos L-dopa que mais se aproximam da camada de Au no sistema Ldo+H₂O+CTAB(mono)+Au.



Fonte: Autoria própria.

A Figura 43 ilustra a evolução da simulação de MD relativa ao sistema L-dopa+água+superfície de Au recoberta com uma bicamada de CTAB (Ldo+H₂O+CTAB(bi)+Au). São apresentados os passos: a) 0 (antes do início da simulação), b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000 (último passo da simulação). As moléculas de água foram novamente omitidas por simplicidade. Dados associados à evolução da energia total e temperatura do sistema são apresentados também no Apêndice A.

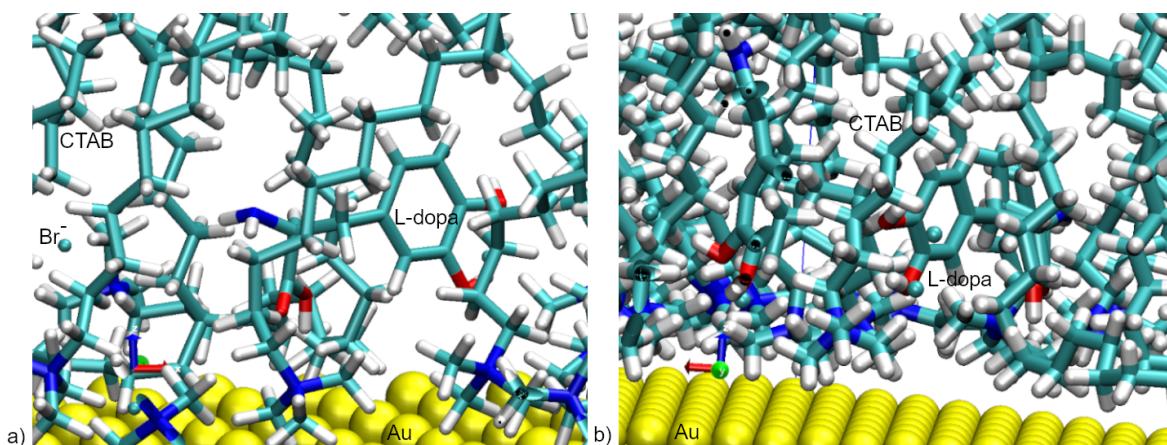
Figura 43. Evolução do sistema Ldo+H₂O+CTAB(bi)+Au (água oculta para melhor visualização) nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria.

De forma similar ao diuron, nota-se uma tendência de interação da L-dopa com os grupos $N(CH_3)_3^+$ do CTAB. Novamente nota-se a degradação parcial da bicamada de CTAB ao longo da MD. Em especial, é possível verificar que algumas moléculas do analito adsorvem sobre a superfície de Au, como ilustrado na Figura 44, também advindas do processo de pré-otimização de geometria.

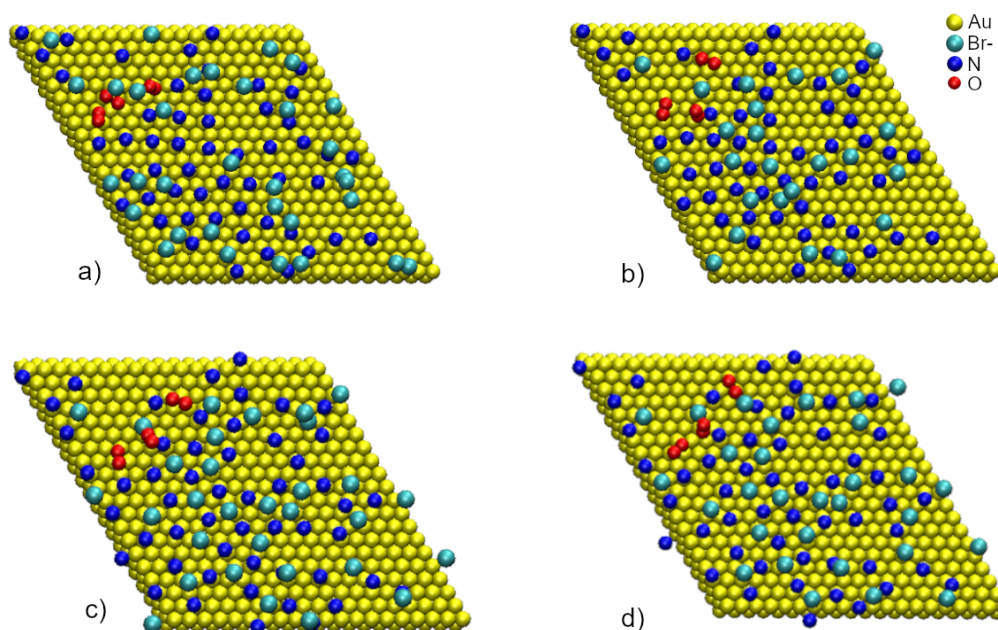
Figura 44. Estruturas do analito L-dopa que mais se aproximam da camada de Au no sistema Ldo+H₂O+CTAB(bi)+Au.



Fonte: Autoria própria.

A Figura 45 ilustra a evolução da distribuição dos átomos de nitrogênio do CTAB, íon Br⁻ e oxigênio da L-dopa sobre a superfície do Au ao longo da MD. Novamente nota-se que o analito tende a se cercar de grupos $N(CH_3)_3^+$, ficando localizados principalmente em regiões de menor densidade de átomos de N.

Figura 45. Análise da interação entre a monocamada de CTAB (somente os átomos de N), Br⁻, L-dopa (somente os átomos de O) e a superfície de Au no sistema Ldo+H₂O+CTAB(bi)+Au nos momentos a) passo 0, b) passo 30.000, c) passo 60.000 e d) passo 80.000.



Fonte: Autoria própria.

4.4.4. Considerações gerais acerca das simulações via MD.

Com base nos resultados obtidos pode-se delinear as seguintes considerações gerais:

- Nota-se que acefato tende a interagir de forma mais efetiva com as terminações hidrofóbicas do CTAB, em oposição ao diuron e L-dopa que aparentemente tendem a interagir mais efetivamente com o grupo $N(CH_3)_3^+$;
- Não foi possível observar uma efetiva difusão de analitos ao longo das mono e bicamadas de CTAB que recobrem a superfície de Au. Nota-se que a presença de analitos nas imediações da superfície metálica nos sistemas bicamada deve-se principalmente à existência de regiões não cobertas sobre a superfície do ouro, onde o analito é inserido após a pré-otimização de geometria do

sistema que é realizada antes da simulação de MD NVT. Tal fato é evidenciado pela presença dos analitos na superfície dos sistemas já no passo 0 da simulação. Tal resultado, sugere, no entanto, que o recobrimento parcial da superfície metálica é uma característica desejável para viabilizar a interação do analito com a superfície, e que esta interação é estável ao longo da simulação.

- Simulações considerando superfícies de Au com falhas no recobrimento conduzidas para o sistema acefato destacam a tendência de homogeneização da distribuição espacial do recobrimento, com indícios de uma maior facilidade de penetração de analitos para as proximidades do substrato.
- Durante o tempo de simulação nota-se a tendência de degradação parcial das bicamadas de CTAB. Tal fato deve-se principalmente aos defeitos de recobrimento na superfície dos sistemas, que permite a entrada de solvente na região hidrofóbica da bicamada, sugerindo a necessidade de se realizar simulações adicionais, considerando a adsorção de micelas de CTAB sobre o ouro anteriormente ao estudo de adsorção dos analitos.
- O padrão de arranjo do CTA^+ e Br^- sobre a superfície do ouro sugere que a adsorção do grupo catiônico sobre o metal induz a formação de ‘bolsões’ mais propícios à adsorção de agentes aniônicos, o que viabiliza a adsorção de grupos negativamente carregados. Um problema, no entanto, é a restrição estérica para a difusão do analito até as imediações do Au.

5. Conclusões

No presente trabalho buscou-se compreender características estruturais, eletrônicas, de reatividade e de adsorção (sobre superfícies recobertas de ouro) dos

compostos acefato, diuron e L-dopa visando melhor compreender detalhes associados à sua possível detecção por meio de técnica SERS.

Estudos conformacionais foram inicialmente conduzidos a fim de se identificar os confôrmeros de menor energia de cada composto para as análises subsequentes. Para o acefato, o isômero acefato* e o subproduto metamidofós há a dominância do átomo de S para interação com agentes externos eletrofílicos. Para o diuron, um átomo de Cl do anel aromático e para o isômero diuron* o mesmo átomo de Cl e o de N ligado ao anel aromático se mostraram regiões mais propensas a interação com agentes externo eletrofílicos. Para L-dopa NZ e Z, o átomo de C e de O de um grupo C-OH do anel aromático são mais propensos a interagirem com agentes externos eletrifílicos, já para as estruturas Z⁻¹ e NZ⁻² nota-se a dominância do átomo de O com carga negativa. Na estrutura NZ⁻³ e Q os átomos de O com carga negativa são regiões mais propensas a interagirem com agentes externos eletrofílicos.

Análises comparativas de atividade Raman dos sistemas isolados (não modificados, isômeros, subprodutos e diferentes estados de oxidação) e após a inclusão de um átomo de ouro foram conduzidas a fim de se identificar as possíveis alterações induzidas pela presença do metal. De forma geral, pode-se identificar uma amplificação da atividade Raman para os compostos diuron e L-dopa evidenciando que o efeito em algumas bandas no sinal SERS é devido ao mecanismo químico. Alterações pouco significativas foram observadas para o acefato.

O estudo dos diferentes sistemas via dinâmica molecular mostrou a influência do CTAB na interação dos analitos com a superfície de Au. Pode-se observar que a presença de moléculas de CTA⁺ viabiliza a adsorção de espécies com carga

negativa sobre a superfície do metal, contudo o número de moléculas do recobrimento (CTAB) sobre a superfície metálica desempenha um papel primordial na eficiência da difusão dos analitos e confecção de 'bolsões' de adsorção.

Em suma, no presente estudo modelos simplificados foram propostos e investigados a fim de se avaliar interações relevantes associadas à observação do espectro SERS de compostos orgânicos na presença de nanopartículas metálicas recobertas.

Referências bibliográficas

AGILIO P. **fftool v1.0.0**. Zenodo, 16 jun. 2015. Disponível em: <<https://zenodo.org/record/18618>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

ALBRECHT, M. G.; CREIGHTON, J. A. Anomalous intense Raman spectra of pyridine at a silver electrode. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 15, p. 5215–5217, 1977.

ALLEN, M. P. **Computational soft matter: from synthetic polymers to proteins. Ict: Lecture notes**. Jülich: Norbert Attig, Kurt Binder, Helmut Grubmüller, Kurt Kremer, 2004.

ALLOUCHE, A.-R. Gabedit-A graphical user interface for computational chemistry softwares. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 174–182, 2011.

ARSLAN, H.; ALGÜL, Ö. Synthesis and Ab Initio/DFT Studies on 2-(4-methoxyphenyl)benzo[d]thiazole. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 8, n. 8, p. 760–776, 2007.

BARROS, C. L. et al. Gaussian basis set of double zeta quality for atoms Rb through Xe: application in non-relativistic and relativistic calculations of atomic and molecular properties. **Molecular Physics**, v. 108, n. 15, p. 1965–1972, 2010.

BATAGIN-NETO, A. et al. Modelling polymers with side chains: MEH-PPV and P3HT. **Molecular Simulation**, v. 39, n. 4, p. 309–321, 2013.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.

BENKOVÁ, Z.; ČAKÁNEK, P.; CORDEIRO, M. N. D. S. Adsorption of Peptides onto Carbon Nanotubes Grafted with Poly(ethylene Oxide) Chains: A Molecular Dynamics Simulation Study. **Nanomaterials**, v. 12, n. 21, p. 3795, 2022.

BOUJDAY, S. et al. Enhanced Vibrational Spectroscopies as Tools for Small Molecule Biosensing. **Sensors**, v. 15, n. 9, p. 21239–21264, 2015.

CHIRLIAN, L. E.; FRANCL, M. M. Atomic charges derived from electrostatic potentials: A detailed study. **Journal of Computational Chemistry**, v. 8, n. 6, p. 894–905, 1987.

CLAUSON, S. L. et al. Detection of Pesticides and Metabolites Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (SERS): Acephate. **Applied Spectroscopy**, v. 69, n. 7, p. 785–793, 2015.

COSSI, M. et al. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, n. 4–6, p. 327–335, 1996.

DAO, D. Q. et al. Insight into SERS Chemical Enhancement Mechanism of Fungicide Thiram Adsorbed on Silver Nanoparticles. **Journal of Cluster Science**, 2021.

DAO, T. C.; LUONG, T. Q. N. Fabrication of uniform arrays of silver nanoparticles on silicon by electrodeposition in ethanol solution and their use in SERS detection of difenoconazole pesticide. **RSC Advances**, v. 10, n. 67, p. 40940–40947, 2020.

DE ALMEIDA, J. C. et al. Influence of gold nanostructures incorporated into sodium montmorillonite clay based on LbL films for detection of metal traces ions. **Applied Surface Science**, v. 507, p. 144972, 2020.

DELLAMATRICE, P. M.; MONTEIRO, R. T. R. Principais aspectos da poluição de rios brasileiros por pesticidas. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 18, n. 12, p. 1296–1301, 2014.

DENG, J. et al. Multiwalled carbon nanotubes as adsorbents for removal of herbicide diuron from aqueous solution. **Chemical Engineering Journal**, v. 193–194, p. 339–347, 2012.

DODDA, L. S. et al. LigParGen web server: an automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. W1, p. W331–W336, 2017.

DOHERTY, B. et al. Revisiting OPLS Force Field Parameters for Ionic Liquid Simulations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 12, p. 6131–6145, 2017.

EINSTEIN, A. Tóquio, nov. 1922. Disponível em:
<https://www.ebiografia.com/albert_einstein/>.

FARIA, R. R. et al. Parameters for glyphosate in OPLS-AA force field. **Molecular Simulation**, v. 45, n. 1, p. 80–85, 2019.

FIGUEIREDO, M. L. B. et al. Surface-enhanced Raman scattering for dopamine in Ag colloid: Adsorption mechanism and detection in the presence of interfering species. **Applied Surface Science**, v. 522, p. 146466, 2020.

FLEISCHMANN, M.; HENDRA, P. J.; MCQUILLAN, A. J. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode. **Chemical Physics Letters**, v. 26, n. 2, p. 163–166, 1974.

FREIRE, A. I. **Espectroscopias vibracional e eletrônica aplicadas ao estudo das interações entre Cu(II) e amidas simples**. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências e Matemáticas da Natureza, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p. 76. 2014.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 16 Rev. C.01**. Wallingford, CT, 2016.

GÖKCE, H.; BAHÇELI, S. The molecular structures, vibrational spectroscopies (FT-IR and Raman) and quantum chemical calculations of n-alkyltrimethylammonium

bromides. **Optics and Spectroscopy**, v. 115, n. 5, p. 632–644, 2013.

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

HORMOZI NEZHAD, M. R.; TASHKHOURIAN, J.; KHODAVEISI, J. Sensitive spectrophotometric detection of dopamine, levodopa and adrenaline using surface plasmon resonance band of silver nanoparticles. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 7, n. S2, p. S83–S91, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Agrotóxico**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>>. Acesso em: 12 maio. 2022.

JEANMAIRE, D. L.; VAN DUYNE, R. P. Surface raman spectroelectrochemistry. **Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry**, v. 84, n. 1, p. 1–20, 1977.

JENSEN, L.; AIKENS, C. M.; SCHATZ, G. C. Electronic structure methods for studying surface-enhanced Raman scattering. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 5, p. 1061, 2008.

JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S.; TIRADO-RIVES, J. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 45, p. 11225–11236, 1996.

KOERICH, P. et al. Determinação de contaminantes emergentes no Rio Lontra (Salto do Lontra - Paraná). **Revista Biodiversidade**, v. 20, n. 1, p. 106-121, 2021.

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

KUMAR, V. et al. Spectral, structural and energetic study of acephate, glyphosate, monocrotophos and phorate: an experimental and computational approach. **Journal of Taibah University for Science**, v. 12, n. 1, p. 69–78, 2018.

LAKSHMI KISHORE, P.; TEJESWARA RAO, V.; NAGESWARA RAO, G. International Journal of Research and Analytical Reviews. **Influence of dielectric constant on protonation equilibria of L-dopa in acetonitrile-water and DMF-water mixtures**, v. 5, n. 4, p. 217-223, 2018.

Lammps User Guide - dihedral_style command. Disponível em: <https://docs.lammps.org/dihedral_style.html>. Acesso em: 8 nov. 2022.

LANGER, J. et al. Present and Future of Surface-Enhanced Raman Scattering. **ACS Nano**, v. 14, n. 1, p. 28–117, 2020.

LEE, S. H. et al. Bioelectronic sensor mimicking the human neuroendocrine system for the detection of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in human blood.

Biosensors and Bioelectronics, v. 154, p. 112071, 2020.

LI, M. et al. Molecular hot spots in surface-enhanced Raman scattering. **Nanoscale**, v. 12, n. 43, p. 22036–22041, 2020.

LOGAN, N. et al. Handheld SERS coupled with QuEChERS for the sensitive analysis of multiple pesticides in basmati rice. **npj Science of Food**, v. 6, n. 1, p. 3, 2022.

LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 117 abr-jun, p. 518–534, 2018.

MARCELINO, A. F. **Análise do potencial genotóxico do uso de pesticidas por agricultores do sudoeste do Paraná**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos, p. 58. 2016.

MARTIN, C. S. **Espectro SERS dos compostos diuron, acefato e L-dopa obtidos pelo grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. Dr. Carlos José Leopoldo Constantino DF-FCT-UNESP/Presidente Prudente**, 25 out. 2022.

MARTIN, M. G. Comparison of the AMBER, CHARMM, COMPASS, GROMOS, OPLS, TraPPE and UFF force fields for prediction of vapor–liquid coexistence curves and liquid densities. **Fluid Phase Equilibria**, v. 248, n. 1, p. 50–55, 2006.

MARTÍNEZ, L. et al. PACKMOL: A package for building initial configurations for molecular dynamics simulations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 13, p. 2157–2164, 2009.

MARTINS CRUZ, J. F. **Caracterização de gasolinas por espectroscopia FT-Raman**. Tese (Doutorado em Química) - Pontifícia Universidade Católica do Rio De Janeiro. Rio de Janeiro, p. 215. 2003.

MATTHEWS, J. R.; PAYNE, C. M.; HAFNER, J. H. Analysis of Phospholipid Bilayers on Gold Nanorods by Plasmon Resonance Sensing and Surface-Enhanced Raman Scattering. **Langmuir**, v. 31, n. 36, p. 9893–9900, 2015.

MELLER, J. Encyclopedia of Life Sciences. **Molecular Dynamics**, p. 1–8, 2001.

MIKAC, L. et al. Detection of multi-class pesticide residues with surface-enhanced Raman spectroscopy. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 252, p. 119478, 2021.

MORTON, S. M.; JENSEN, L. Understanding the Molecule–Surface Chemical Coupling in SERS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 11, p. 4090–4098, 2009.

MOSIER-BOSS, P. Review of SERS Substrates for Chemical Sensing. **Nanomaterials**, v. 7, n. 6, p. 142, 2017.

MOSKOVITS, M. Surface roughness and the enhanced intensity of Raman scattering by molecules adsorbed on metals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 69, n. 9, p. 4159–4161, 1978.

OLIVEIRA, M. J. S. et al. Detection of thiabendazole fungicide/parasiticide by SERS: Quantitative analysis and adsorption mechanism. **Applied Surface Science**, v. 517, p. 145786, 2020.

PEREIRA DA SILVA, C. **Computação de alto desempenho com placas gráficas para acelerar o processamento da teoria do funcional da densidade.**

Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p. 87. 2010.

PINTO, L. M. DE C. **A teoria do funcional da densidade na caracterização de fases intermetálicas ordenadas.** Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais) - Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. Bauru, p. 102. 2009.

PLIMPTON, S. Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular Dynamics. **Journal of Computational Physics**, v. 117, n. 1, p. 1–19, 1995.

RAMOS, J. M. **Estudo estrutural e espectroscópico vibracional de complexos bioinorgânicos metal – aminoácidos, com os metais Zn, Cd e Ni.** Tese

(Doutorado em Ciências) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p. 136. 2009.

REIS, J. A. A. DE S. DOS. **Introdução à teoria do funcional da densidade**

dependente do tempo. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Física) - Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão. São Luís, p. 69. 2015.

ROACH, L. et al. Evaluating Phospholipid-Functionalized Gold Nanorods for In Vivo Applications. **Small**, v. 17, n. 13, p. 2006797, 2021.

RUBIRA, R. J. G. et al. Designing Silver Nanoparticles for Detecting Levodopa (3,4-Dihydroxyphenylalanine, L-Dopa) Using Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS). **Sensors**, v. 20, n. 1, p. 15, 2019.

SACHTLER, W. M. H.; DORGELO, G. J. H.; HOLSCHEER, A. A. The work function of gold. **Surface Science**, v. 5, n. 2, p. 221–229, 1966.

SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 14, n. 2, p. 123–134, 2000.

SCHLÜCKER, S. Surface-Enhanced Raman Spectroscopy: Concepts and Chemical Applications. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 19, p. 4756–4795, 2014.

SINHA, L. Theoretical Raman and FTIR vibrational analysis of 2-phenyl-1H-indene-1,3(2H)-dione by ab initio method. **Journal of Atomic and**

Molecular Sciences, v. 3, n. 2, p. 95–105, 2012.

SIU, S. W. I.; PLUHACKOVA, K.; BÖCKMANN, R. A. Optimization of the OPLS-AA Force Field for Long Hydrocarbons. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 4, p. 1459–1470, 2012.

STEWART, J. J. P. MOPAC: A semiempirical molecular orbital program. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 4, n. 1, p. 1–103, 1990.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. **Journal of Molecular Modeling**, v. 13, n. 12, p. 1173–1213, 20 2007.

STEWART, J. J. P. **MOPAC2016**. Colorado Springs, CO, USAStewart Computational Chemistry, , 2016. Disponível em: <<http://openmopac.net/>>. Acesso em: 10 mar. 2021

STILES, P. L. et al. Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 601–626, 2008.

SZANIAWSKA, A.; KUDELSKI, A. Applications of Surface-Enhanced Raman Scattering in Biochemical and Medical Analysis. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 664134, 2021.

TÉLLEZ SOTO, C. A. et al. Surface enhancement Raman scattering of tautomeric thiobarbituric acid. Natural bond orbitals and B3LYP/6-311+G (d, p) assignments of the Fourier Infrared and Fourier Raman Spectra. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 114, p. 475–485, 2013.

VELOSO DA COSTA, A. S. **Neurotransmissores e Drogas: Alterações e implicações clínicas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Porto, p. 57. 2015.

VIEIRA, M. G. et al. Evaluation of Pesticide Contamination in the Water Sources of Southwest Parana Cities. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 5, p. 1800–1812, 2017.

WAN, M. et al. Self-assembly of gold nanorods coated with phospholipids: a coarse-grained molecular dynamics study. **Nanotechnology**, v. 27, n. 46, p. 465704, 2016.

WANG, J. et al. Development and testing of a general amber force field. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 9, p. 1157–1174, 2004.

WANG, K. et al. Detection and Characterization of Antibiotic-Resistant Bacteria Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. **Nanomaterials**, v. 8, n. 10, p. 762, 2018.

WEBSTER, R. Neurotransmitter Systems and Function: Overview. Em: WEBSTER, R. A. (Ed.). **Neurotransmitters, Drugs and Brain Function**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2001. p. 1–32.

WENG, S. et al. Dynamic surface-enhanced Raman spectroscopy for the detection of acephate residue in rice by using gold nanorods modified with cysteamine and multivariant methods. **Food Chemistry**, v. 310, p. 125855, 2020.

XU, D. et al. Size-tunable synthesis of high-quality gold nanorods under basic conditions by using H₂O₂ as the reducing agent. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 2, n. 25, p. 4989, 2014.

YANG, L. et al. SERS strategy based on the modified Au nanoparticles for highly sensitive detection of bisphenol A residues in milk. **Talanta**, v. 179, p. 37–42, 2018.

YANG, W. et al. The Atomistic Understanding of the Ice Recrystallization Inhibition Activity of Antifreeze Glycoproteins. **Crystals**, v. 13, n. 3, p. 405, 2023.

YANG, W.; MORTIER, W. J. The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 19, p. 5708–5711, 1986.

YU, J. et al. Au Atoms Anchored on Amorphous C₃N₄ for Single-Site Raman Enhancement . **Journal of the American Chemical Society**, v. 144, n. 48, p. 21908–21915, 2022.

ZHU, M. et al. Can “Hot Spots” Be Stable Enough for Surface-Enhanced Raman Scattering? **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 125, n. 24, p. 13443–13448, 2021.

APÊNDICE A: Parâmetros de configuração inicial e dados de evolução das simulações via dinâmica molecular

A Tabela A1 contém dados utilizados na confecção das caixas de simulação via dinâmica molecular, tanto para o sistema com uma monocamada de CTA⁺ como para o sistema com uma bicamada, para os compostos acefato, diuron e L-dopa.

Tabela A1. Dados das caixas de simulação para os sistemas estudados de monocamada e bicamada de CTA⁺ para os compostos acefato, diuron e L-dopa.

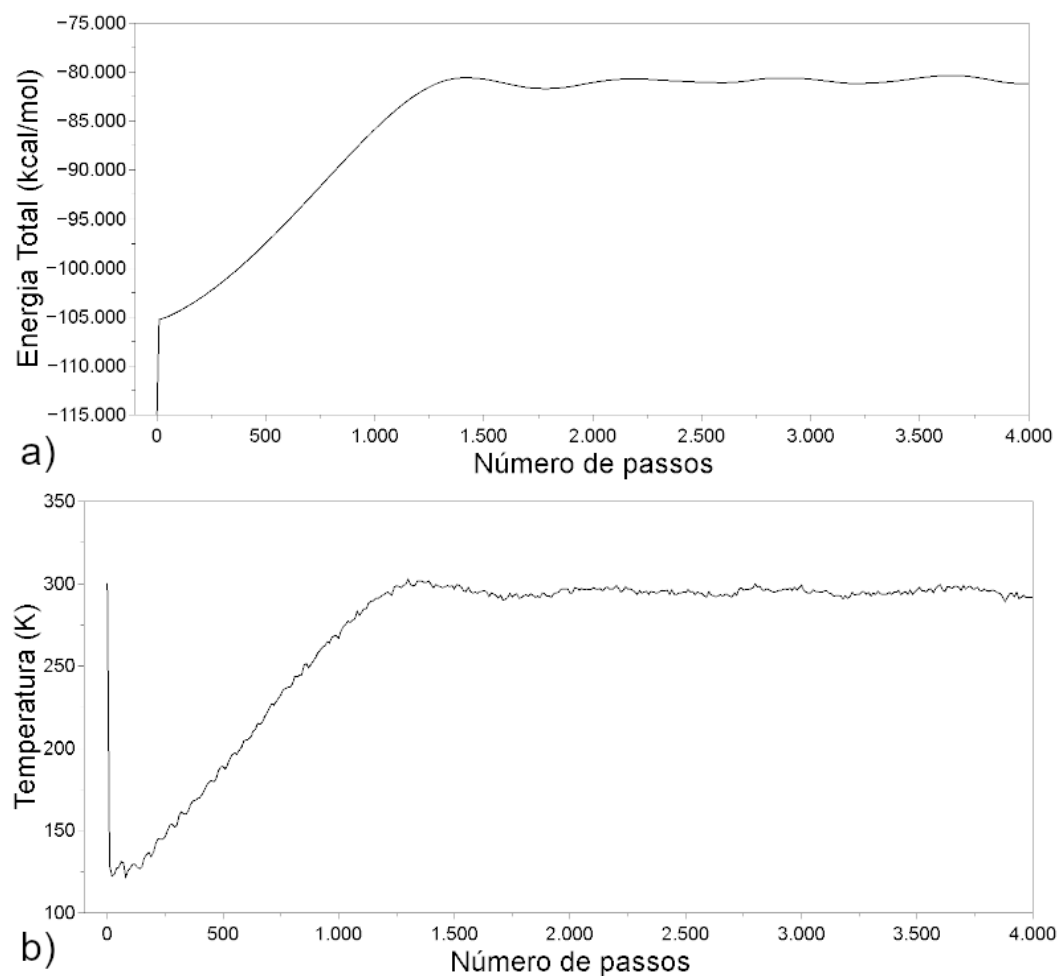
Sistema	Quantidade						Carga líquida total (carga eletrônica)	Densidade (g/cm ³)
	Total (átomos)	Analito (moléc.)	CTA ⁺ (moléc.)	Água (moléc.)	Br ⁻ (íons)	Au (átomos)		
Ace+H ₂ O+CTAB (mono)+Au	28139	10	53	7800	53	1200	0	2,193
Ace+H ₂ O+CTAB (bi)+Au	26078	10	106	6000	106	1200	0	2,121
Diu+H ₂ O+CTAB (mono)+Au	28179	10	53	7800	53	1200	0	2,196
Diu+H ₂ O+CTAB (bi)+Au	26118	10	106	6000	106	1200	0	2,124
Ldo+H ₂ O+CTAB (mono)+Au	28189	10	53	7800	53	1200	0	2,194
Ldo+H ₂ O+CTAB (bi)+Au	26128	10	106	6000	106	1200	0	2,122

As Figuras A1-A2 ilustram, respectivamente, as evoluções dos parâmetros energia total e temperatura dos sistemas Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au e

Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au em função do número de passos da simulação de MD.

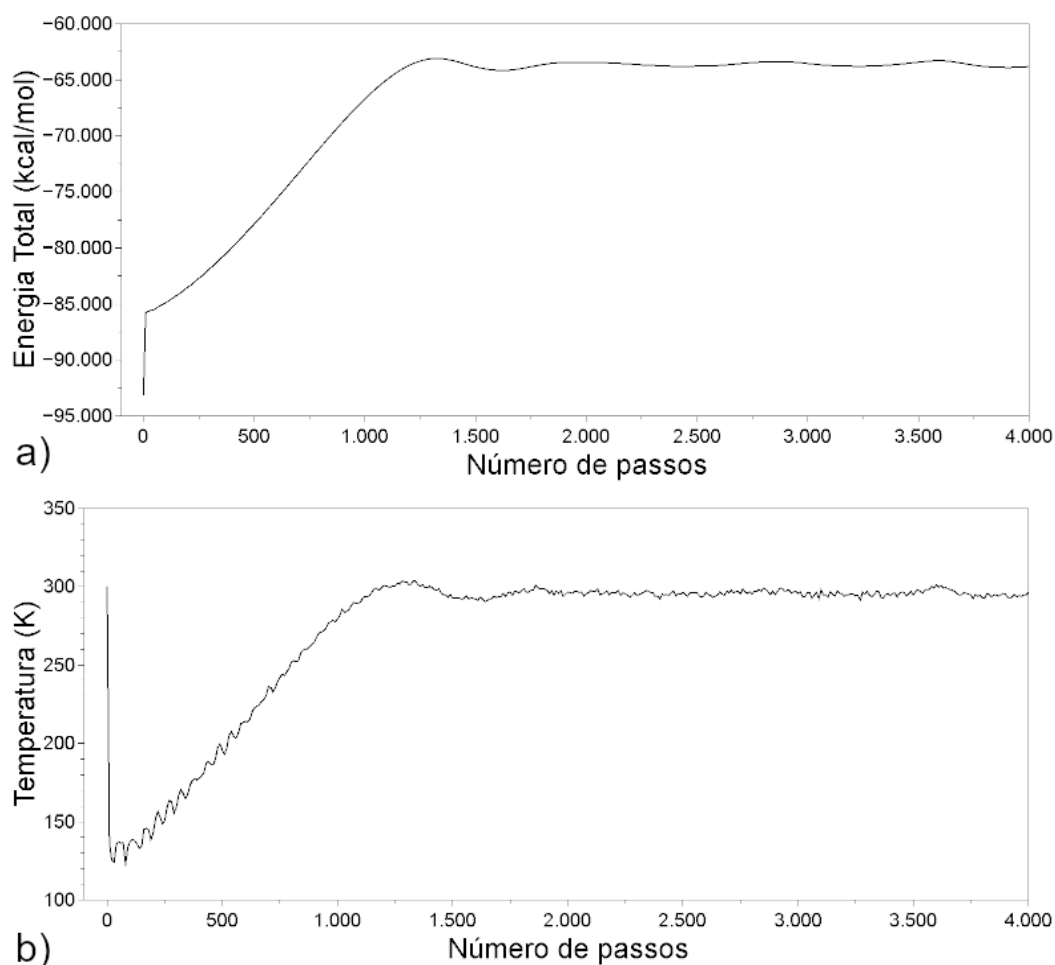
Nota-se em ambos os casos que o equilíbrio térmico é alcançado após 1500 passos.

Figura A1. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ace+H₂O+CTAB(mono)+Au.



Fonte: Autoria própria.

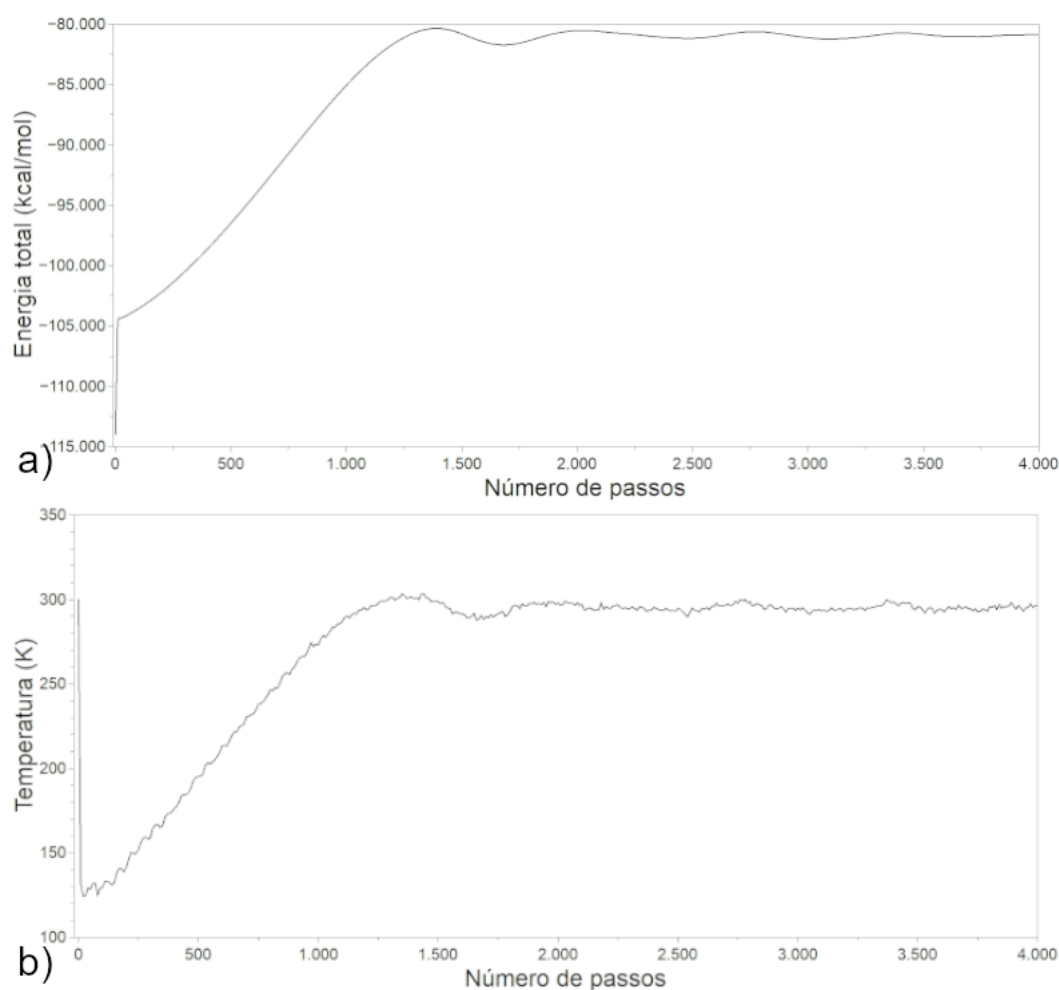
Figura A2. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au.



Fonte: Autoria própria.

A Figura A3 ilustra a evolução dos parâmetros energia total e temperatura do sistemas Diu+H₂O+CTAB(mono)+Au com o buraco, em função do número de passos da simulação de MD. Nota-se em ambos os casos que o equilíbrio térmico é alcançado após 1500 passos.

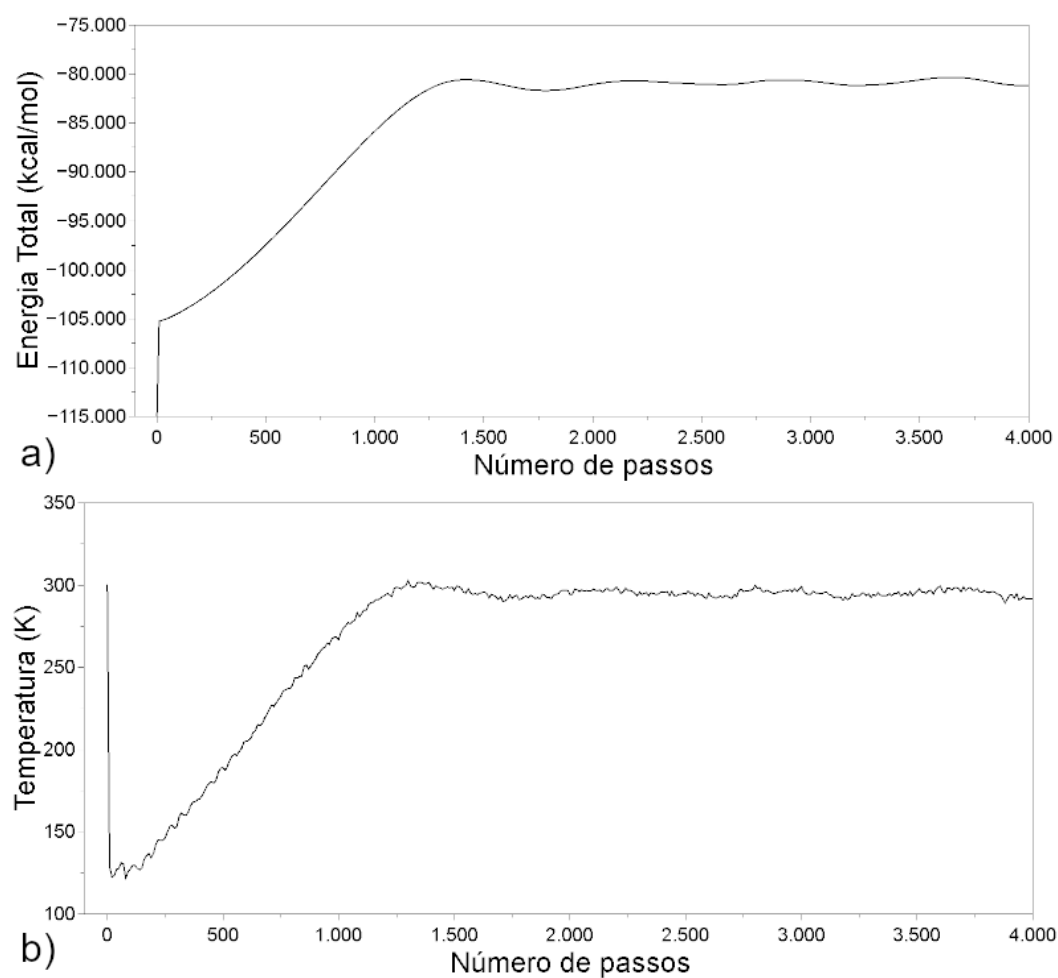
Figura A3. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ace+H₂O+CTAB(bi)+Au.



Fonte: Autoria própria.

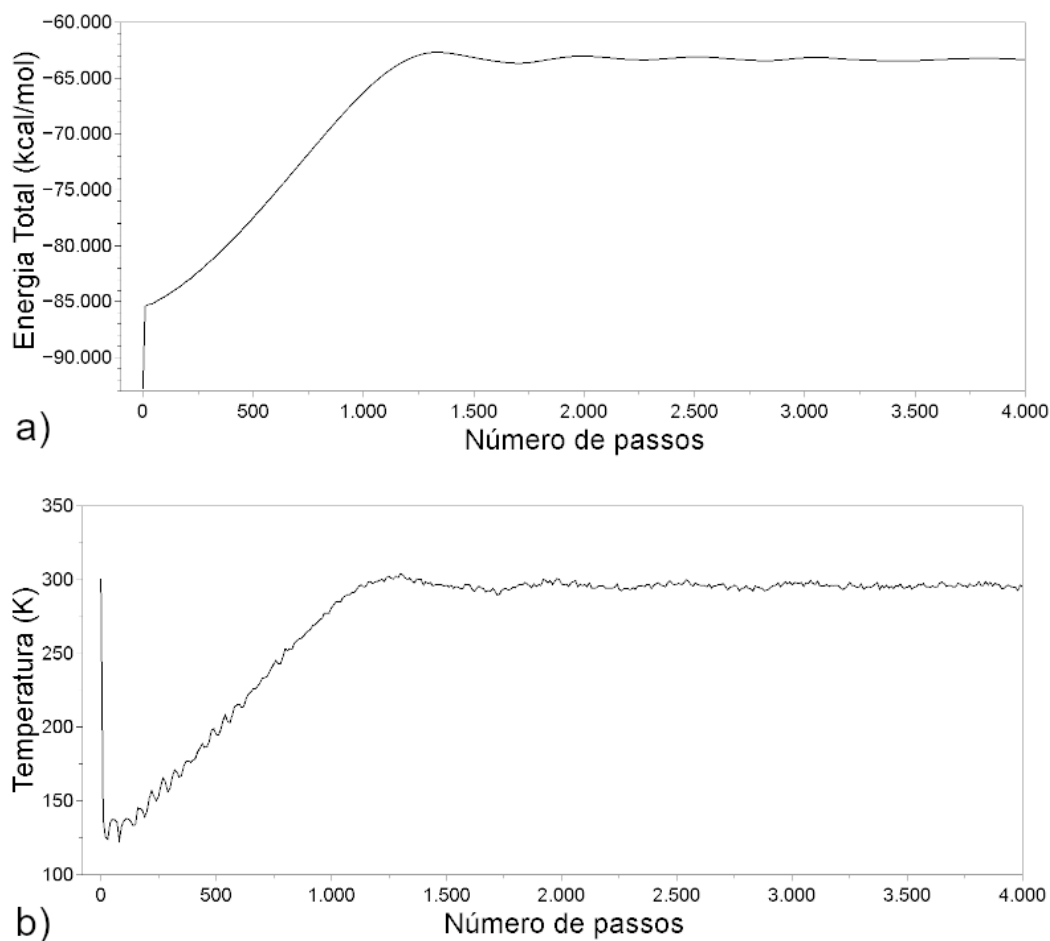
As Figuras A4-A5 ilustram, respectivamente, as evoluções dos parâmetros energia total e temperatura dos sistemas Diu+H₂O+CTAB(mono)+Au e Diu+H₂O+CTAB(bi)+Au em função do número de passos da simulação de MD. Nota-se em ambos os casos que o equilíbrio térmico é alcançado após 1500 passos.

Figura A4. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Diu+H₂O+CTAB(mono)+Au.



Fonte: Autoria própria.

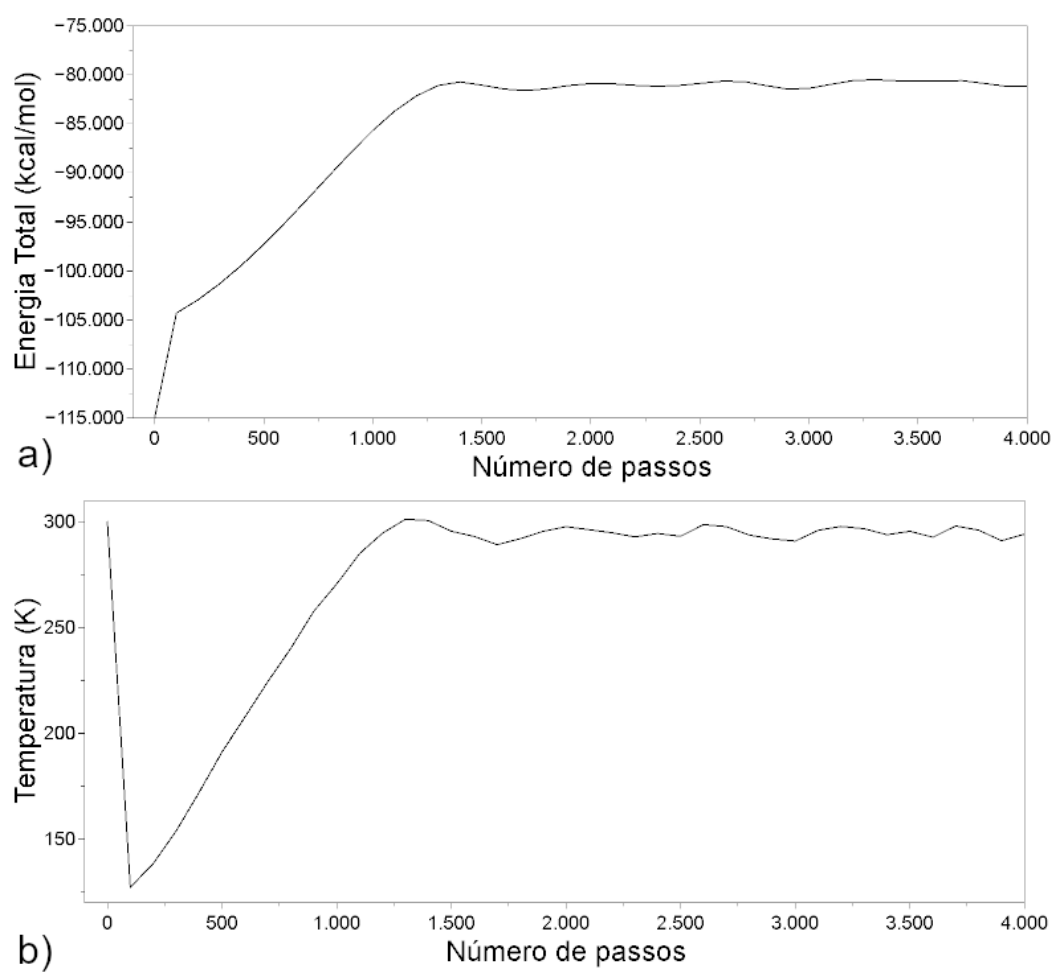
Figura A5. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Diu+H₂O+CTAB(bi)+Au.



Fonte: Autoria própria.

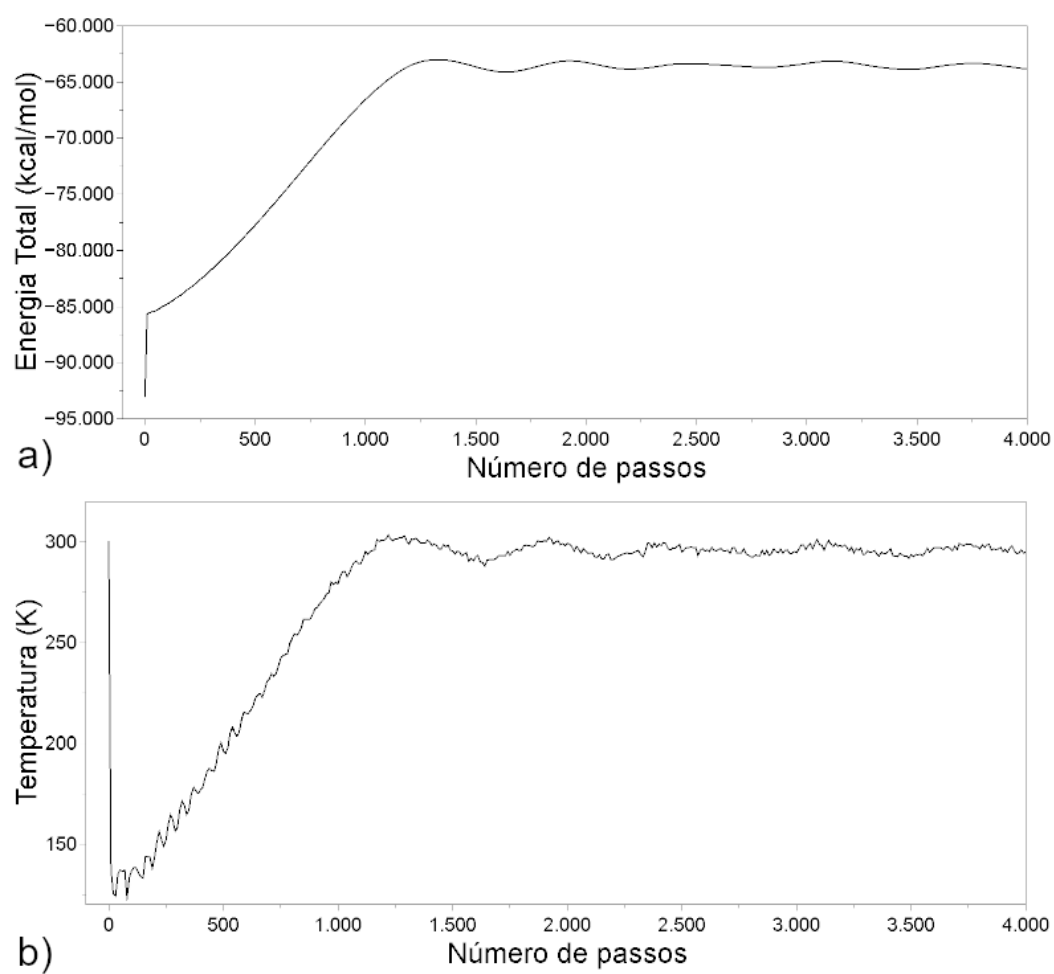
As Figuras A6-A7 ilustram, respectivamente, as evoluções dos parâmetros energia total e temperatura dos sistemas Ldo+H₂O+CTAB(mono)+Au e Ldo+H₂O+CTAB(bi)+Au em função do número de passos da simulação de MD. Novamente nota-se em ambos os casos que o equilíbrio térmico é alcançado após 1500 passos.

Figura A6. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ldo+H₂O+CTAB(mono)+Au.



Fonte: Autoria própria.

Figura A7. Evolução dos parâmetros a) energia total e b) temperatura em função do número de passos da simulação de MD para o sistema Ldo+H₂O+CTAB(bi)+Au.

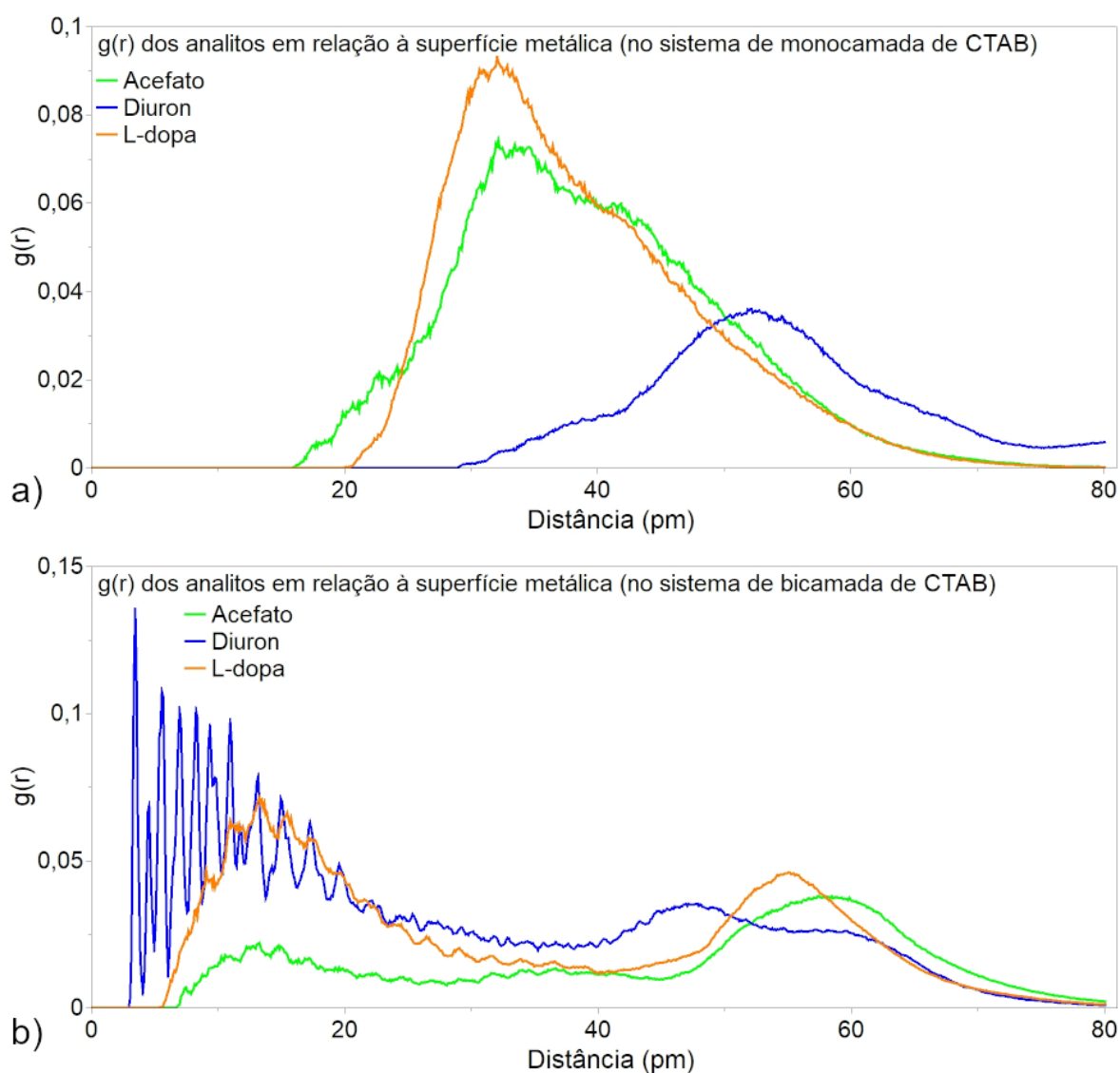


Fonte: Autoria própria.

APÊNDICE B: Análise da distribuição radial de pares $g(r)$ dos analitos em relação à superfície metálica

A Figura B1 mostra a análise da distribuição radial de pares $g(r)$ dos analitos acefato, diuron e l-dopa em relação à superfície metálica para os sistemas de monocamada e bicamada de CTAB respectivamente.

Figura B1. Análise da distribuição radial de pares $g(r)$ dos analitos acefato, diuron e l-dopa em relação à superfície metálica para o sistema com a) monocamada e b) bicamada de CTAB.

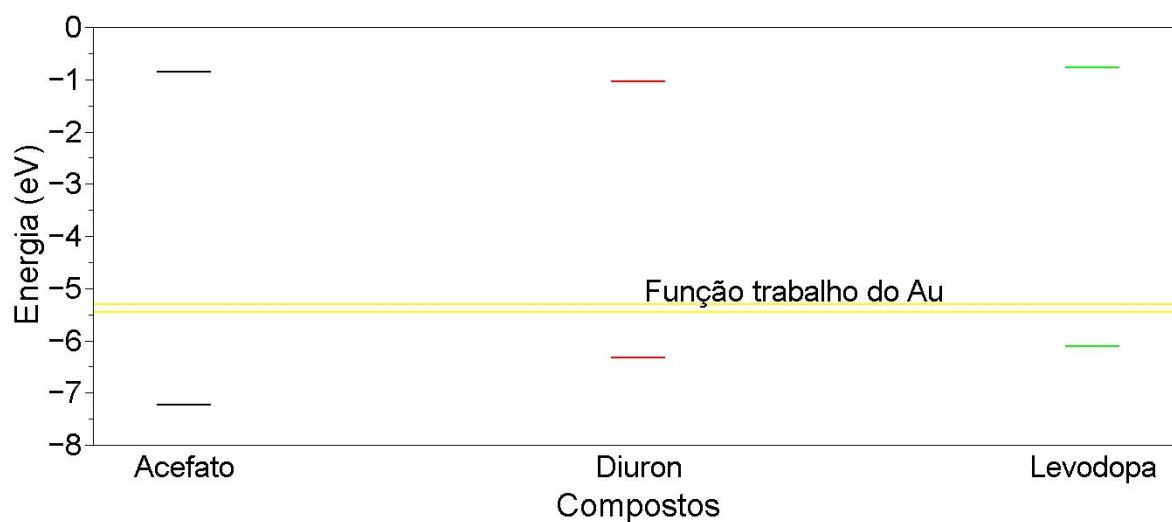


Fonte: Autoria própria.

APÊNDICE C: Análise comparativa entre os níveis de fronteira (HOMO e LUMO) dos analitos com a função trabalho do ouro

A Figura C1 exemplifica a análise comparativa dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) dos analitos, obtidos do cálculo de otimização de estrutura via DFT/B3LYP/6-311+G(d,p), com a função trabalho do ouro, conforme visto na literatura (SACHTLER; DORGELO; HOLSCHER, 1966).

Figura C1. Comparativo entre os orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) dos analitos com a função trabalho do ouro.



Fonte: Autoria própria.

ANEXO I. Aspectos básicos da teoria do funcional da densidade (DFT)*

A estrutura eletrônica dos compostos permite compreender detalhes acerca das mais diversas propriedades dos materiais. Contudo, por se situar no domínio de interações entre pequenas partículas, precisamos empregar conceitos de Mecânica Quântica a fim de descrever de forma apropriada o comportamento dos elétrons. Em especial, a equação de Schrödinger independente do tempo permite compreender detalhes acerca da função de onda estacionária e níveis de energia que governam o comportamento dos elétrons em sistemas multieletrônicos, a qual é dada por:

$$\hat{H} \psi = E \psi \quad (1.1)$$

O Hamiltoniano $\hat{H}$ para sistemas moleculares é dado por:

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (1.2)$$

onde $\hat{T}_n$, $\hat{T}_e$, $\hat{V}_{ne}$, $\hat{V}_{ee}$, $\hat{V}_{nn}$ representam, respectivamente, a energia cinética dos núcleos do sistema, a energia cinética dos elétrons do sistema, a energia de atração elétron-núcleo, a energia de repulsão elétron-elétron e a energia de repulsão núcleo-núcleo.

A resolução da equação de Schrödinger (1.1) considerando o Hamiltoniano (1.2) não é trivial, então aproximações são necessárias. A aproximação de Born-Oppenheimer é uma delas, onde considera-se, de forma desacoplada, os movimentos dos núcleos e dos elétrons. Tal aproximação justifica-se pelo fato da massa do núcleo ser muito superior à dos elétrons, de modo que este segundo tende a se movimentar de maneira muito mais rápida, adequando-se às diferentes

*Texto baseado em (PEREIRA DA SILVA, 2010; PINTO, 2009; REIS, 2015)

posições nucleares. Essa aproximação então considera os núcleos “parados” em relação aos elétrons, simplificando o Hamiltoniano (I.2) para o Hamiltoniano eletrônico:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad (I.3)$$

onde, considera-se a energia cinética do núcleo igual a zero e a energia de repulsão núcleo-núcleo constante.

A Equação (I.3), apesar de ter sido simplificada, ainda tem solução complexa. Sendo assim, a aproximação proposta por Hartree e Fock (HF) é aplicada no Hamiltoniano eletrônico, onde a função de onda para muitas partículas é transformada em várias funções de onda de partículas únicas, considerando a função de onda como um determinante de Slater e satisfazendo o princípio de exclusão de Pauli. A escolha do uso de um determinante de Slater é plausível pois considera a forma anti-simétrica para a função de onda total. A aproximação HF dita restrita (RHF) considera 2 elétrons por orbital, um com spin *up* e outro com spin *down*. De modo geral o método HF, busca-se descrever a função de onda um sistema de N partículas interagentes ($\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_N)$) como um determinante de Slater composto pelo produto (e combinações envolvendo suas permutações) de um conjunto de funções de onda monoelétrônicas ($\chi_i(r_1, \tau_1)$). Tais funções são obtidas por meio de método variacional empregando-se as equações de Hartree-Fock:

$$\hat{f}(r_1, \tau_1) \cdot \chi_i(r_1, \tau_1) = \varepsilon_i \chi_i(r_1, \tau_1), \quad i=1,2,\dots,N \quad (I.4)$$

onde $\hat{f}(r_1, \tau_1)$ define o operador de Fock operando sobre o elétron 1; e ε_i representa a energia do i -ésimo orbital χ_i .

Devido às aproximações empregadas na resolução da equação de Schrödinger, o método HF apresenta uma importante deficiência: como um problema de N elétrons é transformado em N problemas de um elétron, a interação entre estes acaba sendo considerada apenas de uma forma média, de modo que a correlação eletrônica não é satisfatoriamente descrita. Visando resolver o problema de correlação eletrônica, algumas outras aproximações são propostas, dentre elas a teoria do funcional da densidade (DFT) desempenha um papel fundamental.

A ideia básica do DFT consiste em que a energia do sistema pode ser escrita como um funcional da função tridimensional densidade eletrônica ($\rho(x,y,z)$), ao invés de ser obtida através da função de onda que envolve as variáveis de posição e spin de N elétrons ($\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_N)$), ou seja:

$$E[\rho] = \hat{T}e[\rho] + \hat{V}ne[\rho] + \hat{U}ee[\rho] \quad (1.5)$$

onde $\hat{T}e[\rho]$, $\hat{V}ne[\rho]$ e $\hat{U}ee[\rho]$ representam, respectivamente, os funcionais da energia cinética do elétron, do potencial de interação núcleo-elétron e da interação elétron-elétron. A base matemática da DFT encontra-se em dois teoremas demonstrados por Hohenberg e Kohn (HK) (HOHENBERG; KOHN, 1964). O primeiro teorema deles diz que a densidade eletrônica ρ pode ser definida pelo potencial externo v (e vice versa). O segundo teorema informa que existe uma densidade eletrônica que minimiza a energia no estado fundamental E_0 , tal que:

$$E[\rho] \geq E_0 = E[\rho_0] \quad (1.6)$$

Com esses teoremas, HK mostraram ser possível obter a energia total do sistema como função da densidade eletrônica, porém ainda havia o problema em se obter os valores exatos para a densidade e a energia no estado fundamental. Neste contexto, Kohn e Sham (KS) (KOHN; SHAM, 1965) propuseram uma abordagem

prática que viabilizaria a análise de um sistema de muitas partículas. A ideia na qual se baseia a abordagem de KS sugere a busca por uma densidade eletrônica de elétrons não interagentes que fosse igual a densidade real do sistema. A energia total do estado fundamental seria então dada por:

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)d^3r + \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|}d^3rd^3r' + G[\rho] \quad (1.7)$$

onde o funcional $G[\rho]$ seria escrito como:

$$G[\rho] \equiv T_0[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (1.8)$$

sendo que $T_0[\rho]$ corresponde a energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes e $E_{xc}[\rho]$ é o funcional de troca e correlação eletrônica para um sistema de elétrons interagentes, escrito como:

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_{xc}[\rho(r)]d^3r \quad (1.9)$$

onde $\varepsilon_{xc}[\rho]$ representa a energia de troca e correlação por elétron de um gás de elétrons homogêneos. Reescrevendo (1.7), obtemos:

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)d^3r + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|}d^3rd^3r' + T_0[\rho] + \int \rho(r)\varepsilon_{xc}[\rho(r)]d^3r \quad (1.10)$$

A densidade eletrônica é obtida pelos orbitais de Kohn-Sham $\varphi_i(r)$, e, para um sistema de N elétrons, é dada por:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\varphi_i(r)|^2 \quad (1.11)$$

A Equação de KS pode ser escrita da forma:

$$\left\{ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v^{KS}(\rho) \right\} \varphi_i(r) = \varepsilon_i \varphi_i(r) \quad (1.12)$$

onde $v^{KS}(\rho)$ representa o potencial efetivo de KS. A Equação I.12 pode ser reescrita na forma:

$$\hat{k}^{KS} \varphi_i(r) = \varepsilon_i \varphi_i(r) \quad (\text{I.13})$$

onde $\hat{k}^{KS}$ representa o Hamiltoniano de KS.

A Equação (I.13) é chamada de equação de KS e, iterativamente pode-se encontrar sua solução.

ANEXO II. Aspectos básicos sobre estados vibracionais de moléculas*

A vibração de átomos no interior das moléculas provoca emissão ou absorção de radiação e, quando o espectro em determinado comprimento de onda de emissão ou absorção é analisado, é possível inferir propriedades da molécula em estudo. Técnicas espectroscópicas (infravermelho e Raman por exemplo) fornecem, através da análise do espectro obtido, dados de parâmetros estruturais.

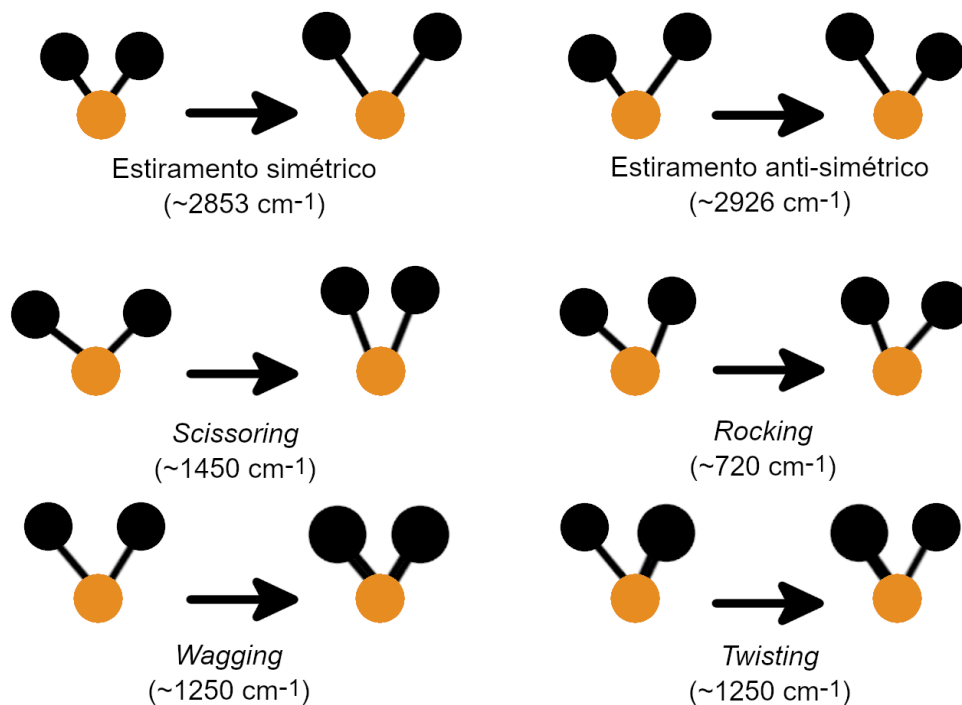
Em um sistema, onde os átomos se movimentam nas três dimensões, temos os diferentes modos normais de vibração molecular. O modo normal de vibração está associado a uma oscilação harmônica que o núcleo realiza em torno de sua posição de equilíbrio, mantendo o centro de gravidade da molécula inalterado.

As vibrações moleculares, de uma forma geral, se destacam dois principais tipos: *stretching* (estiramento, uma deformação axial, podendo ser simétrico ou assimétrico) e *bending* (flexão, uma deformação angular). A Figura II.1 exemplifica os principais modos de vibrações moleculares.

As vibrações de estiramento simétrico ou assimétrico são geralmente representadas por σ_s e σ_{as} , respectivamente. As vibrações de deformação dos ângulos de ligação simétricas e assimétricas são representadas por δ_s e δ_{as} , respectivamente. Essas vibrações fundamentais são originadas quando há a excitação do estado fundamental vibracional para o excitado.

*Texto baseado em (FREIRE, 2014; MARTINS CRUZ, 2003; RAMOS, 2009)

Figura II.1. Principais modos de vibrações moleculares para o CO₂. Os diferentes diâmetros atômicos indicam uma maior (círculos maiores) ou menor (círculos menores) proximidade dos átomos com o observador, indicando uma vibração perpendicular à folha.



Fonte: Autoria própria.

ANEXO III. Aspectos básicos sobre dinâmica molecular*

Há cerca de 45 anos, pesquisadores iniciaram o uso de simulações de dinâmica molecular (MD) no entendimento de sistemas complexos. Com o aumento da capacidade de processamento dos computadores, essa ferramenta foi se tornando mais versátil no entendimento desses sistemas ou ainda para estudo de experimentos de difícil execução (por exemplo em temperaturas ou pressão extremas), sendo interessantes fontes de dados para comparação e interpretação de resultados experimentais.

As simulações de dinâmica molecular compreendem as soluções da equação clássica de movimento de Newton, apresentando quais forças irão afetar o movimento dos átomos. Para um sistema atômico simples, pode ser escrita como:

$$\hat{F}_i = m_i \frac{d^2 \hat{r}_i(t)}{dt^2} \quad (\text{III.1})$$

onde $\hat{F}_i$ define a força atuante sobre a i -ésima partícula com massa m , de posição dada pelo vetor $\hat{r}_i(t) = (x_i(t), y_i(t), z_i(t))$, no tempo t . Expressando $\hat{F}_i$ em termos do gradiente da energia potencial, têm-se:

$$\hat{F}_i = - \hat{\nabla}_i V(r_i) \quad (\text{III.2})$$

onde $-\hat{\nabla}_i V$ é o gradiente da energia potencial em relação à posição da partícula i .

Com base nas condições iniciais em uma simulação de MD, um integrador da expansão da função posição expandida em série de Taylor em relação ao tempo é comumente usado na Equação III.2 para calcular as posições e velocidades das

*Texto baseado em (ALLEN, 2004; MELLER, 2001)

moléculas.

$$\hat{r}(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \left(\frac{\partial^k \hat{r}(t)}{\partial t^k} \right)_{t=t_0} \cdot \frac{(t-t_0)^k}{k!} \quad (\text{III.3})$$

Diferentes métodos de integração numérica podem ser empregados para se estimar as posições $r(t)$ num tempo $t=t_0+\Delta t$. Por exemplo, o método numérico de Verlet expande a Equação III.3 até a terceira ordem, descrevendo a velocidade, a aceleração e a variação da aceleração através das derivadas de primeira, segunda e terceira ordem respectivamente.

Considerando inicialmente um par de átomos em um sistema, para simulações de MD é necessário a definição da posição inicial das partículas, ou seja, o estado inicial do sistema. Por meio de parâmetros de campo de força, que são expressões matemáticas que vão descrever as interações entre os átomos, é possível inferir a energia e a força (através do gradiente de energia) atuando em cada componente do sistema. Em seguida, um valor de aceleração pode ser encontrado para as partículas, as velocidades, por sua vez são atribuídas em consonância com uma distribuição de Boltzmann associada à temperatura do sistema. Com base nestes parâmetros, novas posições das partículas podem ser estimadas a partir de posições anteriores, o que permite descrever a evolução espacial do sistema. Tal procedimento é repetido, e propriedades moleculares de interesse podem ser estimadas, como as propriedades termodinâmicas, mecânicas, *stress* e pressão, ou mesmo dados de trajetórias e interações de interesse.

ANEXO IV. Aspectos básicos sobre o campo de força OPLS-AA*

OPLS-AA (do inglês *all-atom optimized potentials for liquid simulations*) é um campo de força popularmente empregado na otimização de biomoléculas, tendo sido também parametrizado para uso em outros compostos.

No formalismo do OPLS-AA, a energia total do sistema é dada pela soma das energias individuais de alongamento de ligação harmônica, flexão de um ângulo, energia de torção, termos de Coulomb e uso do potencial de Lennard-Jones para interações não ligadas, podendo ser escritas como:

$$E_{\text{ligação}} = \sum_i k_{b,i} (r_i - r_{o,i})^2 \quad (\text{IV.1})$$

$$E_{\text{ângulos}} = \sum_i k_{\theta,i} (\theta_i - \theta_{o,i})^2 \quad (\text{IV.2})$$

$$E_{\text{torção}} = \sum_i \left[\frac{1}{2} V_{1,i} (1 + \cos\phi) + \frac{1}{2} V_{2,i} (1 - \cos 2\phi) + \frac{1}{2} V_{3,i} (1 + \cos 3\phi) + \frac{1}{2} V_{4,i} (1 - \cos 4\phi) \right] \quad (\text{IV.3})$$

$$E_{\text{não ligados}} = \sum_i \sum_{j>i} \left\{ \frac{q_i q_j e^2}{r_{ij}} + 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right\} \quad (\text{IV.4})$$

onde k representa a constante de força, r_0 e θ_0 os valores da ligação e ângulo de equilíbrio, V_{kl} coeficientes de Fourier, q cargas parciais atômicas e σ e ϵ raios e profundidade do poço de Lennard-Jones. Regras de combinação geométrica são geralmente utilizadas para os parâmetros de Lennard-Jones, isto é, $\sigma_{ij} = (\sigma_{ii}\sigma_{jj})^{1/2}$ e $\epsilon_{ij} = (\epsilon_{ii}\epsilon_{jj})^{1/2}$, onde i e j representam espécies atômicas distintas.

* Texto baseado em (DOHERTY et al., 2017; MARTIN, 2006; SIU; PLUHACKOVA;

BÖCKMANN, 2012)

A função de energia potencial para o campo de força OPLS-AA é dada por:

$$E = E_{\text{ligação}} + E_{\text{ângulos}} + E_{\text{torção}} + E_{\text{não-ligados}} \quad (\text{IV.5})$$