



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DIEGO JOSÉ RAPOSO DA SILVA**

**TERMODINÂMICA DE SOLVATAÇÃO: IMPLICAÇÕES,  
APLICAÇÕES E GENERALIZAÇÕES**

**Recife  
2019**

DIEGO JOSÉ RAPOSO DA SILVA

**TERMODINÂMICA DE SOLVATAÇÃO: IMPLICAÇÕES,  
APLICAÇÕES E GENERALIZAÇÕES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

**Área de concentração:** Físico-Química

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Luiz Longo

**Recife  
2019**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

S586t Silva, Diego José Raposo da  
Termodinâmica de solvatação: implicações, aplicações e  
generalizações / Diego José Raposo da Silva. – 2019.  
236 f.: fig., tab.

Orientador: Ricardo Luiz Longo  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.  
CCEN. Química Fundamental. Recife, 2019.  
Inclui referências e apêndices.

1. Físico-Química. 2. Solvatação. 3. Coeficiente de atividade. 4.  
Termodinâmica estatística de fluidos. I. Longo, Ricardo Luiz  
(orientador). II. Título.

541.3 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2019-31

# **DIEGO JOSÉ RAPOSO DA SILVA**

## **“Termodinâmica de solvatação: implicações, aplicações e generalizações.”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

**Aprovado em: 12/04/2019**

### **BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Ricardo Luiz Longo (Orientador)**

Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

**Profª. Elizete Ventura do Monte**

Departamento de Química  
Universidade Federal da Paraíba

---

**Prof. Filipe da Silva Lima**

Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

**Prof. Benedito José Costa Cabral**

Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências  
Universidade de Lisboa

---

**Prof. Roberto Dias Lins Neto**

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães - FIOCRUZ

# AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial aos meus familiares, pelo contínuo apoio educacional.

À Geanne, pelo amor compartilhado.

Aos meus companheiros do LQTC, que sempre se mostraram solícitos em me ajudar quando necessário.

Aos meus alunos, professores e amigos, pela companhia, ensinamentos e momentos agradáveis.

Agradeço ao prof. Ricardo Longo, pela orientação, conversas e conselhos.

À professora Kaline Coutinho, por gentilmente ceder o programa Dice na sua versão mais recente para que realizássemos simulações Monte Carlo essenciais para o desenvolvimento do trabalho.

À professora Ivani e os integrantes do LMS, cuja disponibilidade e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento experimental neste trabalho.

Ao professor Fernando Hallwass, por ter cedido seu tempo no laboratório e compartilhando seu conhecimento em RMN.

À professora Ana Paula Paim, por gentilmente permitir a realização de algumas medidas no LIAAQ.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE, docentes, discentes e funcionários.

Às agências de fomento CNPq, CAPES, FACEPE e FINEP pelo apoio financeiro e em especial à CAPES pela bolsa que recebi ao longo de quase todo o doutorado.

Those who have handled sciences have been either men of experiment or men of dogmas. The men of experiment are like the ant, they only collect and use; the reasoners resemble spiders, who make cobwebs out of their own substance. But the bee takes a middle course: it gathers its material from the flowers of the garden and of the field, but transforms and digests it by a power of its own. Not unlike this is the true business of philosophy; for it neither relies solely or chiefly on the powers of the mind, nor does it take the matter which it gathers from natural history and mechanical experiments and lay it up in the memory whole, as it finds it, but lays it up in the understanding altered and digested. Therefore from a closer and purer league between these two faculties, the experimental and the rational (such as has never yet been made), much may be hoped.

Bacon, 1620.

## RESUMO

A Termodinâmica de Solvatação (TS) tem se mostrado uma teoria importante na descrição, cálculo e medição de propriedades termodinâmicas associadas ao processo de solvatação, mas alguns aspectos pertinentes à teoria permanecem inexplorados. Apesar do sucesso da teoria, experimentos que confrontam a definição de energia de Gibbs de solvatação da TS e abordagens alternativas até o momento não haviam sido realizados. Elaboramos um protocolo que põe previsões entre definições distintas desta energia em conflito, e realizamos experimentos com a mistura heterogênea de dietilamina em água e hexadecano para determinar que as previsões na quantidade da dietilamina em água é quatro vezes superior daquela em hexadecano, como previsto pela TS, e em completa oposição à previsão do formalismo de Fowler-Guggenheim. Também estudamos o formalismo da TS para o equilíbrio conformacional de moléculas, definindo grandezas relevantes para a descrição da conversão entre confôrmeros, e médias de propriedades que dependem da população destes confôrmeros em gás e em solução. Aplicamos estes resultados a um protocolo computacional no exemplo bem conhecido na literatura da molécula de 1,2-dicloroetano, empregando cálculos quânticos (MP2) para a fase gasosa ideal e diferentes tipos de cálculo em solução aquosa (modelo de Onsager, modelo de solvente implícito SMD e explícito usando água SPC/E e Monte Carlo). Calculamos as proporções/probabilidades associadas a cada confôrmero nas duas fases, que se mostraram satisfatórias em comparação com dados experimentais e calculados na literatura, exceto pela população dos confôrmeros *anti*, com valor superior ao reportado previamente. Na estimativa da energia de solvatação, o resultado previsto usando Monte Carlo (-5,3 kJ/mol) apresentou maior proximidade ao estimado pelo experimento (-7,5 kJ/mol). Estudamos a natureza e meio de cálculo do coeficiente de atividade ao relacioná-lo com as energias de Gibbs de solvatação e com a diferença das energias de ligação da espécie ao meio e ao meio em diluição infinita. Discutimos e demonstramos o potencial da TS para calcular o coeficiente de atividade com relação a um estado padrão arbitrário, especialmente se a aproximação de potencial aditivo aos pares, a de solvente implícito e a aproximação de pequenas flutuações forem empregadas.

**Palavras-chave:** Solvatação. Monte carlo. Coeficiente de atividade. Termodinâmica estatística de fluidos. Estado padrão. Simulação computacional. Confôrmeros.

# ABSTRACT

Solvation Thermodynamics (ST) is a successful theory relevant to the description, estimation and measurement of thermodynamic properties related to the solvation process. However, some aspects of the theory remain unexplored. Despite its success, experiments confronting the Gibbs solvation energy as defined by ST and alternative approaches have not been performed. We designed a protocol that confronts predictions from different definitions of this quantity and performed experiments with mixtures of diethylamine in water and in hexadecane to determine that the amount of diethylamine in water is four times larger than in hexadecane, as predicted by ST, which is in complete opposition to the Fowler-Guggenheim formalism prediction. We also have applied the ST theory to the conformational equilibrium of molecules, defining important quantities to describe conformers inter-conversion, and averages of properties that depends on the population of these conformers in the gas and in solution. These results were applied, with a proper computational protocol, to the well-known example 1,2-dichloroethane molecule, employing quantum calculations (MP2) to the ideal gas phase and different types of calculations in aqueous solutions (Onsager's model, implicit solvent model SMD and explicit solvent with SPC/E and Monte Carlo). We estimated the proportions/probabilities related to each conformer in both phases, with satisfactory results when compared with experimental data and previous calculations, except to the *anti* population, which is more abundant than previously reported. The Gibbs solvation energy employing Monte Carlo calculations (-5.3 kJ/mol) was the closest to the experiment estimation (-7.5 kJ/mol). We also studied the nature and calculation methods of the activity coefficient, by relating it to the Gibbs solvation energies in two states as well as the binding energies of the solute to the phase of interest and to the ideal dilute phase. The potential of ST to estimate activity coefficients with relation to an arbitrary standard state was discussed, especially when employing the pairwise additive approximation, the implicit solvent approximation, and the small fluctuations approximation.

**Keywords:** Solvation. Monte carlo. Activity coefficient. Statistical thermodynamics of fluids. Standard state. Computer simulation. Conformers.

# LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	–	Representação pictórica dos processos de transferência entre fases hipotéticas associados aos valores de energia de Gibbs padrão calculadas pelas eqs. 2.1.12 a 2.1.15.....	37
Figura 2	–	Esquema relacionando a execução de experimentos com a elaboração de modelos moleculares, e o desenvolvimento de teorias com os resultados fornecidos por estes modelos (via computacional ou expressões analíticas), e em como estas abordagens estão relacionadas no teste de teorias e modelos na descrição de líquidos. Adaptado de Fantoni (FANTONI, 2004).....	55
Figura 3	–	Esquema para representação entre coeficientes de atividade de $i$ na fase $\alpha$ baseados no gás ideal (ig) ou em um estado padrão arbitrário (ss), e a relação entre estes coeficientes e os pseudo-potenciais químicos de $i$ em ig, ss e na fase $\alpha$ . ....	89
Figura 4	–	Comparação entre dados de coeficientes de partição previstos pelos processos $x$ e $c$ , e os valores experimentais para (1) butan-1-ol, (2) pentan-1-ol, (3) propanona e (4) butanona. ....	104
Figura 5	–	(a) <i>syn</i> -1,2-DCE ( $\phi = 0^\circ$ ), (b) <i>gauche</i> -1,2-DCE ( $\phi \cong 70^\circ$ ) e (c) <i>anti</i> -1,2-DCE ( $\phi \cong 180^\circ$ ). Átomos de carbono, hidrogênio e cloro são representados por esferas cinza, brancas e verdes, respectivamente. ....	118
Figura 6	–	Barreira rotacional do 1,2-DCE em função relação ao ângulo diedral $\phi \cong 180^\circ$ . ....	120
Figura 7	–	Densidade de Probabilidade Conformacional (DPC) para o 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) na fase gás ideal (ig) em 298,15 K, de acordo com a eqs. 4.2.28 e 4.2.29, que é uma aproximação da primeira, retendo apenas a contribuição das energias eletrônicas dos confôrmeros no cálculo da DPC. ....	122
Figura 8	–	Momento de dipolo dos confôrmeros do 1,2-DCE, cuja geometria foi otimizada usando MP2/cc-pVTZ, com ângulos diedrais imobilizados durante a otimização.....	125
Figura 9	–	Energia de solvatação de cada confôrmero do 1,2-DCE em água em função do ângulo diedral $\phi$ , a 298,15 K. A aplicação do modelo de	

	Onsager (eq. 2.2.16) tanto com diâmetro molecular variável (□) como através de um diâmetro médio de 3,76 Å (■), do modelo SMD segundo a eq. 2.2.30 (●) e do método de Monte Carlo por meio da eq. 2.2.37 (◆), e um ajuste destes dados (linha preta), são comparados. ....	129
Figura 10 –	Contribuição energética à energia de solvatação de cada confômero do 1,2-DCE em água explícita (SPC/E), calculadas por meio de ciclos de aniquilação e FEP. O negativo das energias de aniquilação da carga ( $Q$ ) e dos parâmetros atrativo ( $\epsilon$ ) e repulsivo ( $\sigma$ ) de Lennard-Jones, $\Delta G(Q)$ , $\Delta G(\epsilon)$ e $\Delta G(\sigma)$ , respectivamente, são apresentados juntamente como o negativo da soma destas contribuições, que é a energia de solvatação para cada confômero do 1,2-DCE. ....	131
Figura 11 –	Contribuições energéticas para a energia de solvatação dos confômeros do 1,2-DCE em água, de acordo com o modelo de solvente implícito SMD, em função do ângulo diedral do soluto. As energias de Gibbs CDS e ENP, $\Delta G_{\text{CDS}}$ e $\Delta G_{\text{ENP}}$ , respectivamente, são apresentados juntamente com a energia de solvatação de cada confômero, que é a soma destas contribuições neste modelo.....	132
Figura 12 –	Contribuição de dispersão/repulsão à energia de solvatação do 1,2-DCE em água em função do ângulo diedral, calculada com o método de Monte Carlo(MC) ou com o modelo de solvente implícito SMD. ...	133
Figura 13 –	DPC do 1,2-DCE em gás ideal e em água, de acordo com três métodos distintos: modelo de Onsager (eq. 2.2.16), cálculo das energias de aniquilação com Monte Carlo (eq. 2.2.37) e modelo de solvente implícito SMD (eq. 2.2.30), em 298,15 K e 1 atm. ....	134

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Diferença entre valores de $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^0(c - c)$ (segundo Ben-naim: BEN- NAIM; MARCUS, 1984) e de $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^0(p - x)$ (compilados por Abraham et al.: ABRAHAM et al., 1990) para diferentes substâncias em água. Os valores apresentados estão todos em kcal/mol.....	98
Tabela 2	– Substâncias com energias de solvatação em água (segunda coluna) e energias de gibbs de transferência entre água e hexadecano (terceira coluna) que apresentam sinais opostos nos processos $x$ e $c$ . Dados de abraham e colaboradores (ABRAHAM et al., 1990). Os valores apresentados estão todos em kcal/mol. ....	99
Tabela 3	– Energias de Gibbs padrão de transferência (em kcal/mol) de algumas substâncias da água para o hexadecano a 25 °C, com valores de $\Delta_{w}^h \bar{G}_i^0(p - x)$ de Abraham et al. (ABRAHAM et al., 1990), $\Delta_{w}^h \bar{G}_i^0(c - c)$ segundo a eq. 4.1.6, $P(p - x)$ e $P(c - c)$ por meio das eqs. 4.1.8 e 4.1.9, respectivamente, e $P$ experimental segundo Abraham et al. (ABRAHAM; GRELLIER; MCGILL, 1987).....	04
Tabela 4	– Cargas RESP dos confômeros <i>gauche</i> e <i>anti</i> , comparação com resultados de Madurga e Vilaseca (MADURGA; VILASECA, 2004) (em colchetes), e cargas médias usadas para todos os confômeros.....	127
Tabela 5	– Parâmetros de Lennard-Jones e cargas dos átomos de carbono, hidrogênio e cloro no 1,2-DCE, independente do confômero.....	128
Tabela 6	– Porcentagem de <i>anti</i> (% <i>a</i> ), energia de conversão (kcal/mol) e energia de Gibbs de solvatação (kcal/mol) do 1,2-DCE em gás ideal e em água, a partir de diferentes métodos de cálculo, em 298,15 K e 1 atm.	135

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,2-DCE	1,2-dicloroetano
BH	Teoria de Barker-Henderson
BKO	Born-Kirkwood-Onsager
BMCSL	Equação de estado de Boublik-Mansoori-Carnahan-Starling-Leland
COSMO	<i>Conductor-like Screening Model</i>
COSMO-RS	<i>COSMO Real Solvents</i>
C-PCM	<i>Conductor PCM</i>
DM	Dinâmica Molecular
DPC	Densidade de Probabilidade Conformacional
D-PCM (ou PCM)	<i>Dielectric Polarizable Continuum Model</i>
FEP	<i>Free Energy Perturbation</i>
GB	Modelos de Born Generalizado
GB/AS	<i>GB Surface Area</i>
HNC	Condição de Fechamento <i>Hyppernetted Chain</i>
HTA	<i>High Temperature Approximation</i>
KHP	Biftalato de potássio
IE	Equações Integrais ( <i>Integral Equations</i> )
IET	Teoria das Equações Integrais ( <i>Integral Equation Theories</i> )
IEF-PCM	<i>Integral Equation Formalism PCM</i>
I-PCM	<i>Isodensity PCM</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
KB	Teoria de Kirkwood-Buff
KBI	<i>Kirkwood-Buff integrals</i>
KH	Condição de Fechamento de Kovalenko-Hirata
MC	Monte Carlo
MPE	Modelos de Expansão de Multipolo
MSA	Condição de Fechamento <i>Mean Spherical Approximation</i>
OPLS/AA	Tipo de campo de força, sigla para <i>Optimized Potentials for Liquid Simulations, All Atoms</i>
OZ	Ornstein-Zernike
PAA	Aproximação de potenciais de pares ( <i>Pairwise Additivity</i> )

	<i>Approximation)</i>
PPQ	pseudo-potencial químico
PY	Condição de Fechamento de Percus-Yevick
QM/MM	<i>Quantum Mechanics/Molecular Mechanics</i>
RESP	Tipo de carga atômica (ou método para calculá-la), sigla de <i>Restrained ElectroStatic Potential</i>
RISM	<i>Reference Interaction Site Model</i>
RISM-SCF	<i>RISM Self-Consistent Field</i>
SASA	<i>Solvent-accessible Surface Area</i>
SCIPCM	<i>Self-Consistent Isodensity PCM</i>
SCRf	Campo de Reação Auto-Consistente ( <i>Self-Consistent Reaction Field</i> )
SFA	Aproximação de Pequenas Flutuações ( <i>Small Fluctuations Approximation</i> )
SMD	Modelo de Solvatação ( <i>Solvation Model</i> ), com o “D” referindo-se a <i>Density</i>
SM <sub>x</sub>	Modelos SM ( <i>Solvation Model</i> ) com $x = 1$ a 8
SM5C	SM versão 5, o “C” referente à <i>Conductor</i>
SPC/E	<i>Extended Simple Point Charge</i>
SPT	Teoria da Partícula Escalonada ( <i>Scaled Particle Theory</i> )
TI	Integração Termodinâmica ( <i>Thermodynamic Integration</i> )
TIP5P	Modelo clássico para molécula de água, sigla de <i>Transferable Intermolecular Potential 5-polarization</i>
TPM	Métodos de perturbação termodinâmica ( <i>Thermodynamic Perturbation Methods</i> )
TS	Termodinâmica de Solvatação
WCA	Teoria de Weeks-Chandler-Andersen
WIM	Método de inserção de Widom ( <i>Widom Insertion Method</i> )

## LISTA DE SÍMBOLOS

$a_{i,\alpha}^{ss(u)}$	Atividade da substância $i$ na fase $\alpha$ , com relação à escala de concentração $u$ e ao estado padrão $ss$
$A$	Energia de Helmholtz de um sistema
$b_{i,\alpha}$	Molalidade da substância $i$ na fase $\alpha$
$c_{i,\alpha}(P)$	Concentração molar do confômero $P$ da molécula $i$ na fase $\alpha$ , ou de uma substância $i$ na fase $\alpha$ se a dependência com $P$ for omitida
$d_\alpha$	Densidade da fase $\alpha$
$e$	Carga fundamental do elétron
$E_j$	Energia de ligação associada à inserção de uma molécula em um sistema, apenas considerando contribuições energéticas $j$ (“c” para termos de cavidade e “nc” para termos de não-cavidade)
$E_{i,\alpha}(\mathbf{R}_0)$	Energia de ligação de uma espécie esférica $i$ numa posição fixa $\mathbf{R}_0$ na fase $\alpha$
$E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0, P)$	Energia de ligação do confômero $P$ de $i$ na fase $\alpha$ , numa configuração (isto é, posição e orientação) $\mathbf{X}_0$
$\bar{F}$	Se $F$ é uma quantidade por molécula ( $\Delta G$ , $\mu$ , $\Delta\mu$ ou $V$ ), $\bar{F}$ corresponde à quantidade por mol de substância. Exceto no caso de $\bar{q}_{i,\alpha}$ , onde a “barra” na função de partição interna representa média conformacional
$F_N$	Propriedade termodinâmica $F$ ( $U$ , $A$ ou $G$ ) de um sistema com $N$ moléculas (sistema- $N$ )
$F_{N+c}$	Propriedade termodinâmica $F$ ( $U$ , $A$ ou $G$ ) de um sistema com $N$ moléculas e uma cavidade $c$ , ou sistema- $(N + c)$
$F_{N+i}$	Propriedade termodinâmica $F$ ( $U$ , $A$ ou $G$ ) de um sistema com $N$ moléculas acrescido de uma molécula $i$ : o sistema- $(N + i)$
$g(P)$	Degenerescência estrutural (ou geométrica) do confômero $P$
$g_{ij}^{(2)}(r_{ij})$	Função de correlação de pares entre espécies $i$ e $j$ , separados por uma distância $r_{ij}$
$G$	Energia de Gibbs de um sistema
$\Delta G(\omega)$	Energia de Gibbs associada à aniquilação de um parâmetro $\omega$ (sendo

	$Q, \epsilon$ ou $\sigma$ ) de uma molécula
$\Delta G_{\text{CDS}}$	Contribuição energética da formação de uma cavidade (C), interações de dispersão (D) e rearranjo estrutural do solvente (S) na energia de solvatação de acordo com modelos de solvente implícito da classe SMx, particularmente o modelo SMD
$\Delta G_{\text{ENP}}$	Contribuição energética das energias nucleares (N) e eletrônicas (E), e polarização do solvente por um soluto (P), na energia de solvatação de acordo com modelos de solvente implícito do tipo SMx, particularmente o modelo SMD
$\Delta G_{i,\alpha}^*$	Energia de Gibbs de solvatação <i>por molécula</i> da substância $i$ na fase $\alpha$
$\Delta G_{j,\alpha}^*$	Energia de Gibbs associada à inserção de uma espécie molecular numa fase $\alpha$ , apenas considerando a contribuições energéticas $j$ (“c” para termos de cavidade e “nc” para termos de não-cavidade)
$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i$	Energia de Gibbs de transferência de <i>um mol</i> da substância $i$ da fase $\alpha$ para $\beta$
$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i(u - u')$	Energia de Gibbs padrão de transferência de <i>um mol</i> da substância $i$ da fase $\alpha$ para $\beta$ . Na fase $\alpha$ se usa a escala de concentração $u$ para definir o estado padrão, e na fase $\beta$ se usa a escala de concentração $u'$
$\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(u - u')$	Energia de Gibbs padrão de solvatação de <i>um mol</i> da substância $i$ na fase $\alpha$ . Na fase gás ideal (ig) se usa a escala de concentração $u$ para definir o estado padrão, e na fase $\alpha$ se usa a escala de concentração $u'$
$\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$	Energia de Gibbs de conversão entre qualquer um dos confômeros indistinguíveis (entre si) $P_j$ em qualquer um dos confômeros indistinguíveis (entre si) $P_k$ , para uma molécula $i$ na fase $\alpha$
$\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k)$	Energia de Gibbs de conversão de um confômero específico $P_j$ em um confômero específico $P_k$ , para uma molécula $i$ na fase $\alpha$
$k$	Constante de Boltzmann
$K$	Representação simplificada de constante de equilíbrio
$K_{i,\alpha}^{(u)}$	Constante de Henry de uma substância $i$ na fase $\alpha$ numa escala de concentração $u$ : $u = c$ para concentração molar, $u = x$ para fração

	molar e $u = b$ para concentração molal
$L$	Representação simplificada de energia de liberação
$M_i$	Massa molar da substância $i$
$N$	Constante de Avogadro
$N_{i,\alpha}(P)$	Número de confômeros $P$ de uma molécula $i$ na fase $\alpha$ , ou de uma substância $i$ na fase $\alpha$ se a dependência com $P$ é suprimida
$N_y$	Notação simplificada para número de confômeros do tipo $y$ do 1,2-DCE, com $y = a$ para <i>anti</i> -1,2-DCE e $y = g^+$ (ou $y = g^-$ ) para $g^-$ -1,2-DCE (ou $g^-$ -1,2-DCE), respectivamente. Se $y = g^*$ é usado, significa $g^+$ ou $g^-$ , um confômero <i>gauche</i> específico. Por outro lado, $y = g$ significa que tanto o número de confômeros $g^+$ quando $g^-$ estão sendo considerados
$p$	Pressão
$p_{i,\alpha}$	Pressão parcial da substância $i$ na fase $\alpha$
$p^\circ$	Pressão padrão
$P$	Confômero específico (ou conjunto de confômeros geometricamente indistinguíveis $P_j$ ) de uma molécula
$P(u - u')$	Coefficiente de partição da substância $i$ entre duas fases líquidas numa mistura heterogênea, uma com estado padrão com relação à escala de concentração $u$ , e outra com relação à escala de concentração $u'$
$q_{i,x}(P)$	Função de partição interna do confômero $P$ de $i$ associada a algum grau de liberdade $x$ : vibracional ( $x = \text{vib}$ ), rotacional ( $x = \text{rot}$ ) e eletrônico ( $x = \text{elet}$ )
$q_{i,\alpha}(P)$	Função de partição interna do confômero $P$ de uma molécula $i$ na fase $\alpha$
$q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P)$	Função de partição vibracional do confômero $P$ de $i$ relativa ao fundo do poço de potencial ( <i>bottom of the well</i> )
$q_{i,\text{vib}}^{\text{bot},y}(P)$	Produto das funções de partição vibracionais associadas aos modos normais de vibração do confômero $P$ de $i$ relativo ao fundo do poço de potencial ( <i>bottom of the well</i> ), com graus de liberdade restritos ( $y = r$ ) ou não-restritos ( $y = nr$ ) durante uma simulação
$Q_i$	Carga parcial de átomo $i$ em uma molécula, ou carga do íon $i$

$r_i$	Raio de uma espécie $i$
$R$	Constante dos gases ideais
$t_{i,\alpha}(P)$	Alguma propriedade do confômero $P$ de $i$ na fase $\alpha$
$T$	Temperatura
$U$	Energia potencial total de um sistema
$u^{i-j}$	Energia potencial total associada à interações envolvendo uma molécula central $i$ e outras moléculas do tipo $j$ (igual ou não a $i$ )
$U^{i-j}$	Energia potencial total associada à interações envolvendo moléculas do tipo $i$ e $j$ (igual ou não a $i$ ), sem que uma delas seja considerada central
$u_{ij}^{(2)}(r_{ij})$	Potencial de interação de pares entre espécies $i$ e $j$ , separados por uma distância $r_{ij}$
$u^\circ$	Concentração padrão: concentração molar unitária ( $u = c$ ), fração molar unitária ( $u = x$ ) e concentração molal unitária ( $u = b$ )
$V$	Volume do sistema
$V_\alpha$	Volume da fase $\alpha$
$x_{i,\alpha}$	Fração molar da substância $i$ na fase $\alpha$
$x_y$	Representação simplificada para a fração molar do confômero $y$ do 1,2-DCE: <i>anti</i> -1,2-DCE ( $y = a$ ), <i>gauche</i> -1,2-DCE ( $y = g$ , representando ambos os confômeros <i>gauche</i> , $g^+$ e $g^-$ , e $y = g^*$ representando um deles, $g^+$ ou $g^-$ )
$x_{g^+ y g^-}$	Representação simplificada para a fração molar dos confômeros <i>gauche</i> do 1,2-DCE. Se tanto $g^+$ quanto $g^-$ são considerados, $y = e$ (de modo que “ $g^+ y g^-$ ” equivale à “ $g^+ e g^-$ ”), implicando $x_{g^+ e g^-} = x_g$ ; e se apenas um confômero é considerado (seja $g^* = g^+$ ou $g^* = g^-$ ), então $y = ou$ (e “ $g^+ y g^-$ ” equivale à “ $g^+ ou g^-$ ”), e $x_{g^+ ou g^-} = x_{g^*}$
$y_{i,\alpha}(P)$	Densidade de probabilidade conformacional (DPC) do confômero $P$ da molécula $i$ na fase $\alpha$
$z_i$	Número de oxidação do íon $i$ .
$\beta$	Temperatura inversa
$\gamma_{i,\alpha}^{ss(u)}$	Coefficiente de atividade (ou de fugacidade se $u$ é a pressão) da

	espécie $i$ na fase $\alpha$ com relação ao estado padrão ss na escala de concentração $u$
$\gamma_{i,\alpha}^{ss,j}$	Coeficiente de atividade da espécie $i$ na fase $\alpha$ com relação ao estado padrão ss, considerando apenas a contribuição energética $j$ (“c” para termos de cavidade e “nc” para termos de não-cavidade)
$\delta_{i,\alpha}$	Momento de dipolo da espécie $i$ na fase $\alpha$
$\varepsilon$	Constante dielétrica de uma fase, geralmente solvente puro
$\varepsilon_{i,\alpha}(P)$	Energia eletrônica do confômero $P$ da molécula $i$ na fase $\alpha$
$\varepsilon_0$	Permissividade no vácuo
$\varepsilon_i(a)$	Termo atrativo do potencial de Lennard-Jones entre átomos ou sítios $a$ de duas moléculas $i$ ; ou entre espécies atômicas ou moleculares caso a dependência com $a$ seja suprimida
$\varepsilon_{ij}(ab)$	Termo atrativo do potencial de Lennard-Jones correspondente à interações entre sítios/átomos $a$ e $b$ nas moléculas $i$ e $j$ , respectivamente; ou entre espécies atômicas ou moleculares $i$ e $j$ , caso a dependência com $a$ e $b$ seja suprimida
$\Lambda_i$	Comprimento de onda térmico de de Broglie da substância $i$
$\mu_{i,\alpha}$	Potencial químico <i>por molécula</i> da substância $i$ na fase $\alpha$
$\mu_{i,\alpha}^*$	Pseudo-potencial químico <i>por molécula</i> da substância $i$ na fase $\alpha$
$\bar{\mu}_{i,\alpha}^0(u)$	Potencial químico padrão <i>por mol</i> da substância $i$ na fase $\alpha$ , baseado na escala de concentração $u$
$\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)$	Energia de solvatação do confômero $P$ da molécula $i$ na fase $\alpha$
$\rho_{i,\alpha}(P)$	Densidade em número do confômero $P$ da espécie $i$ na fase $\alpha$ ; ou da substância $i$ na fase $\alpha$ , caso a dependência com $P$ seja suprimida
$\rho_i^\bullet$	Densidade em número de uma substância $i$ em seu líquido puro
$\sigma_i(a)$	Termo repulsivo do potencial de Lennard-Jones entre átomos ou sítios $a$ de duas moléculas $i$ ; ou entre espécies atômicas ou moleculares caso a dependência com $a$ seja suprimida; ou diâmetro de esfera rígida $i$ , se a dependência com $a$ é suprimida
$\sigma_{ij}(ab)$	Termo repulsivo do potencial de Lennard-Jones correspondente à interações entre sítios/átomos $a$ e $b$ nas moléculas $i$ e $j$ , respectivamente; ou entre espécies atômicas ou moleculares $i$ e $j$ ,

caso a dependência com  $a$  e  $b$  seja suprimida; ou diâmetro correspondente a uma média (aritmética ou geométrica) dos diâmetros de esferas rígidas  $i$  e  $j$  (caso a dependência com  $ab$  seja suprimida)

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
1.1	SOLVATAÇÃO.....	22
1.2	APRESENTAÇÃO.....	24
1.3	HIPÓTESES, TESE E ESTRATÉGIAS.....	26
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>28</b>
2.1	SOLVATAÇÃO E DIFERENTES ESCALAS DE CONCENTRAÇÃO.....	28
2.1.1	Termodinâmica da transferência entre fases.....	30
2.1.2	Medidas contraditórias da energia de solvatação.....	34
2.1.3	Objetivos.....	42
2.2	TERMODINÂMICA DE SOLVATAÇÃO E EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL.....	44
2.2.1	Aspectos básicos da termodinâmica de solvatação.....	44
2.2.2	Estimativas teóricas de energia de solvatação.....	49
2.2.2.1	<i>Expressões analíticas</i> <i>aproximadas.....</i>	50
2.2.2.2	<i>Teorias de equações integrais.....</i>	54
2.2.2.3	<i>Simulação computacional em solvente implícito.....</i>	58
2.2.2.4	<i>Simulação computacional em solvente explícito.....</i>	64
2.2.3	<i>Solvatação e equilíbrio</i> <i>conformacional.....</i>	70
2.2.4	Objetivos.....	72
2.3	TERMODINÂMICA DE SOLVATAÇÃO E COEFICIENTE DE ATIVIDADE.....	73
2.3.1	Coeficientes de atividade nas teorias de McMillan-Mayer e Kirkwood-Buff.....	77
2.3.2	Coeficientes de atividade por meio de equações integrais e perturbação termodinâmica.....	82
2.3.3	Coeficientes de atividade e TS.....	87
2.3.4	Objetivos.....	89

<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>91</b>
3.1	CÁLCULOS EM GÁS IDEAL.....	91
3.2	CÁLCULOS EM SOLUÇÃO AQUOSA.....	92
3.2.1	Modelo de Onsager.....	92
3.2.2	Solvente implícito com SMD.....	92
3.2.3	Solvente explícito com MC e FEP.....	93
3.3	EXPERIMENTOS COM O SISTEMA DIETILAMINA/ÁGUA/HEXADECANO.....	94
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>96</b>
4.1	CONTRADIÇÕES ENTRE MEDIDAS DE ENERGIA DE SOLVATAÇÃO.....	96
4.1.1	Previsões distintas dos processos $x$ e $c$ .....	96
4.1.2	Consulta de dados na literatura.....	103
4.1.3	Experimentos com dietilamina em mistura hexadecano/água.....	105
4.2	APLICAÇÃO AO EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL.....	106
4.2.1	Considerações adicionais sobre equilíbrio conformacional e TS.....	106
4.2.2	Função de partição interna.....	114
4.2.3	DPC e constantes de equilíbrio de conversão em fase gasosa ideal.....	117
4.2.4	DPC e constantes de equilíbrio de conversão em fase aquosa.....	126
4.2.4.1	<i>Aspectos gerais</i> .....	126
4.2.4.2	<i>Comparações entre energias de solvatação e DPC's</i> .....	129
4.3	COEFICIENTE DE ATIVIDADE.....	137
4.3.1	Pseudo-potencial químico e aproximação de potencial aditivo aos pares.....	138
4.3.2	Coeficiente de atividade.....	140
4.3.3	Aproximação de pequenas flutuações.....	142
4.3.4	Coeficientes de atividade de cavidade e não-cavidade.....	146

4.3.5	O coeficiente de atividade de não-cavidade para o modelo de solvente implícito.....	150
4.3.6	Coeficiente de atividade para íons.....	156
4.3.7	Modelos simples para o coeficiente de atividade.....	162
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>167</b>
5.1	CONCLUSÃO.....	167
5.1.1	Diferentes escalas de concentração.....	167
5.1.2	Equilíbrio conformacional.....	168
5.1.3	Coeficiente de atividade.....	169
5.2	PERSPECTIVAS.....	171
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>173</b>
	<b>APÊNDICE A – TITULAÇÃO ÁCIDO-BASE DIETILAMINA EM FASE AQUOSA DE MISTURA</b>	
	<b>ÁGUA/DIETILAMINA/HEXADECANO.....</b>	<b>195</b>
	<b>APÊNDICE B – DETERMINAÇÃO DA ENERGIA DE GIBBS DE SOLVATAÇÃO DO 1,2-DCE EM ÁGUA A PARTIR DE DADOS EXPERIMENTAIS.....</b>	<b>203</b>
	<b>APÊNDICE C – CONTRIBUIÇÕES ENERGÉTICAS DO POTENCIAL QUÍMICO.....</b>	<b>206</b>
	<b>APÊNDICE D – POTENCIAL QUÍMICO E ENERGIA DE LIGAÇÃO.....</b>	<b>212</b>
	<b>APÊNDICE E – SEPARAÇÃO DA ENERGIA DE LIGAÇÃO EM CONTRIBUIÇÃO DE CAVIDADE E NÃO-CAVIDADE.....</b>	<b>218</b>
	<b>APÊNDICE F – COEFICIENTE DE ATIVIDADE DE NÃO-CAVIDADE PARA SOLUTO EM SOLVENTE IMPLÍCITO.....</b>	<b>222</b>
	<b>APÊNDICE G – COEFICIENTES DE ATIVIDADE DE CAVIDADE E NÃO-CAVIDADE PARA SOLUÇÕES ELETROLÍTICAS.....</b>	<b>226</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SOLVATAÇÃO

A solvatação é um processo fundamental na Química e Biologia, pois praticamente todas as principais transformações e reações ocorrem em fase condensada, o que foi expresso já no século XIX (1890) por Wilhelm Oswald: “*Almost all the chemical processes which occur in nature, whether in animal or vegetable organisms, or in the non-living surface of the earth, and also those processes which are carried out in the laboratory, take place between substances in solution*” (SCHWARTZ, 2012, p. 296). A primeira observação experimental de que diferentes solventes podiam influenciar reações químicas data de 1862, num trabalho publicado por Marcelin Berthelot e Léon Péan de Saint-Gilles, em que a reação de esterificação entre etanol e ácido acético levava a uma grande quantidade de produto quando realizada em benzeno, mas apenas traços quando se usava éter dietílico como solvente (REICHARDT, 1982). Mas apenas a partir de 1890, com o trabalho de N. A. Menshutkin, que o estudo dos efeitos dos solventes em equilíbrios, velocidades de reações químicas e em propriedades físicas se ampliou, caracterizando parte dos estudos da físico-química orgânica (ABRAHAM et al., 1988; REICHARDT, 2003).

De fato, há muitos exemplos em que as propriedades físicas, químicas e biológicas são afetadas pelo meio. Os efeitos do solvente podem, por exemplo, ser significativos na estrutura molecular, especialmente de biomoléculas, como a estrutura terciária de biomacromoléculas (proteínas, DNA, RNA, etc.) (ARCELLA et al., 2014; KHABIRI et al., 2013; SZYMAŃSKA; HORNOWSKI; ŚLÓSAREK, 2012). Outro exemplo marcante são os aminoácidos que apresentam a forma neutra  $\text{H}_2\text{N-R-COOH}$  em fase gás, enquanto na água apresentam, dependendo do pH, a forma zwitteriônica  $\text{H}_3\text{N}^{(+)}\text{-R-COO}^{(-)}$  (PRICE; JOCKUSCH; WILLIAMS, 1997; TORTONDA et al., 1996). A reatividade química também pode ser significativamente afetada pela solvatação, como no aumento significativo da velocidade da reação de Diels-Alder em água comparada com outros solventes (GRIECO; YOSHIDA; GARNER, 1983; KISELEV et al., 2017). As reações orgânicas podem, inclusive, ser classificadas de acordo com o efeito do solvente na velocidade com que prosseguem, usando a estabilização/desestabilização do estado de transição como critério demarcador (JAMES T. HYNES, 1985; REICHARDT, 1982). Outras propriedades também são fortemente afetadas pelo solvente; por exemplo, em fase

gás, a acidez do ácido bromoacético  $\text{BrCH}_2\text{COOH}$  é maior que a do fluoroacético  $\text{FCH}_2\text{COOH}$ , enquanto que na água essa ordem é inversa (WIBERG et al., 2000). A protonação do ácido 4-aminobenzóico ( $4\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ ) em fase gás ocorre no grupo carboxílico ( $4\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CO(H}^+\text{)OH}$ ), enquanto na água ocorre no grupo amina ( $4\text{-H}_3\text{N}^+\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ ) (TIAN; KASS, 2009). Inversão na proporção entre conformêros (ou isômeros rotacionais) de uma mesma molécula foi também verificado em casos como do 1,2-dicloroetano, cujo conformêro *gauche* é mais abundante em solução, e a proporção do conformêro *anti* diminui com o aumento da polaridade do solvente (REICHARDT, 2003, p. 127). Propriedades espectroscópicas de moléculas solvatadas podem ser fortemente influenciadas pelo solvente. A mudança de coloração de uma molécula orgânica em função de alterações no seu espectro UV-vis de moléculas quando dissolvidas em diferentes solventes, o chamado solvatocromismo, leva a betaína de Reichard a possuir uma coloração azulada em *n*-butanol, rosa em metanol e esverdeada em acetonitrila (NIGAM; RUTAN, 2001). Mudanças deste tipo também são verificadas na forma desprotonada do púrpura de Ruhemann (cromóforo da ninidrina) (FRIEDMAN, 1971), e em outras moléculas passivas de interações com o solvente que modificam a diferença de energia entre seus orbitais HOMO e LUMO (REICHARDT, 2003, p. 329).

Logo, a definição da solvatação e sua formalização Físico-Química são muito relevantes para a racionalização, compreensão e determinação dos seus efeitos nas propriedades físicas, químicas e biológicas de diversos sistemas. Entretanto, a escolha (arbitrária) do estado padrão tem causado inúmeros problemas de consistência, aplicação e generalização da solvatação. Por exemplo, na estimativa de  $\text{pK}_a$  (DA SILVA; DA SILVA; NASCIMENTO, 2003; PLIEGO JR., 2003a, 2003b), dificuldades em descrever processos em que o solvente participa ativamente (explicitamente) (BALDWIN; BURCHILL, 1992; BEHRMAN, 2006; KEEPORTS, 2005), ambiguidades na escolha da escala de concentração mais apropriada para medir as energias de solvatação (BEN-NAIM, 2001), etc. A proposta da termodinâmica de solvatação por Arie Ben-Naim buscou resolver algumas contradições e possibilitar a extensão do conceito de solvatação para qualquer composição. Ela foi edificada num processo consistente, com interpretação microscópica em sincronia com o que vagamente se subtende que a solvatação envolva, a saber, favorecimento ou não de interações entre soluto e solvente. Ainda, aboliu o uso de estado padrão para solvatação, o que está de acordo com a termodinâmica química tradicional, já que o estabelecimento de um estado a partir do qual propriedades termodinâmicas se referem é uma necessidade prática, mais que advinda de considerações teóricas. Apesar

disso, somente nos últimos anos métodos apropriados foram desenvolvidos, por exemplo, utilizando modelos discreto-contínuos, em que algumas moléculas de solvente são consideradas explicitamente (BRYANTSEV; DIALLO; GODDARD III, 2008; DA SILVA; DA SILVA; NASCIMENTO, 2003; PLIEGO; RIVEROS, 2001; PLIEGO JR., 2003b). Com o crescimento destes e de outros métodos cada vez mais viáveis do ponto de vista computacional, se torna importante sustentar de maneira consistente a relação entre método de cálculo de propriedades termodinâmicas de solvatação, definição teórica de processos e estados (tanto do ponto de vista macroscópico quanto microscópico) relacionados aos processos de dissolução, e modelos consistentes para representar estes processos.

## 1.2 APRESENTAÇÃO

A tese é dividida em Capítulos, sendo introduzida no Capítulo 1, com a pesquisa bibliográfica apresentada no Capítulo 2, os métodos no Capítulo 3, resultados e discussões no Capítulo 4; conclusões, referências e Apêndices nos Capítulos 5, 6 e 7, respectivamente.

As subdivisões dos Capítulos 2 e 4 refletem a divisão do trabalho em três partes: uma experimental, uma computacional e outra teórica. Na seção 2.1 expomos as vantagens teóricas da Termodinâmica de Solvatação (TS) ao eliminar ambiguidades nas escalas de concentração usadas para obter energias de Gibbs de solvatação, e relacionamos as diferentes energias padrão de solvatação com a definida pela teoria. Apesar das vantagens teóricas, o caráter preditivo da TS não foi confrontado com as outras abordagens do ponto de vista experimental. Assim desenvolvemos um esquema para encontrar exemplos com previsões conflituosas entre formalismos, e sugerimos e elaboramos um experimento visando confrontá-los. A discussão envolvendo este tópico é apresentada na seção 4.1.

Na parte computacional (seção 2.2 para revisão bibliográfica, e 4.2 com resultados) usamos a TS para estudar o equilíbrio conformacional do 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) em gás ideal e em água. Ampliamos as demonstrações originais da teoria para incorporar graus de liberdade internos para além de rotações internas, e acrescentamos o efeito da degenerescência geométrica entre confôrmeros. Esta contribuição é particularmente importante na determinação de energias de Gibbs de conversão entre confôrmeros (que pode ser entre confôrmeros específicos ou entre conjuntos de confôrmeros geometricamente indistinguíveis), que pela primeira vez deduzimos e aplicamos para um

equilíbrio conformacional. Um protocolo computacional foi proposto e aplicado na previsão teórica das populações dos confôrmeros, e da energia de solvatação do 1,2-DCE considerando diferentes métodos.

A parte teórica desta Tese parte das equações previamente demonstradas para a relação entre o coeficiente de atividade e energias de Gibbs de solvatação de um soluto na fase padrão e numa fase arbitrária com o intuito de: compreender o coeficiente de atividade como relacionado à energia de um processo de transferência (claramente definido em termos moleculares), sugerir formas de obtê-lo separando a transferência em contribuições de diferentes termos de interação, expandir o conceito de transferência para soluções iônicas, e demonstrar algumas equações adequadas ao uso em simulação computacional e na resolução de equações integrais de teorias de líquidos. Alguns aspectos previamente demonstrados são apresentados na seção 2.3, e as discussões que compreendem nossa contribuição ao tema são apresentadas na seção 4.3.

Em trabalhos teóricos, por vezes é difícil separar as contribuições de diferentes grupos (inclusive do nosso) de maneira claramente delimitada. Seja por uma nova interpretação de uma equação ou de algum termo, ou por uma demonstração que se baseia em argumentos diferentes, por vezes confunde-se o que foi feito previamente com o que se propõe. Aqui tomaremos o devido cuidado para citar as contribuições originais da TS, e para enfatizar o que propomos. Quando não o fizermos, subtende-se que o tema já foi discutido da forma apresentada por algum autor.

Os Apêndices são parte importante da Tese. Com exceção de parte do Apêndice D, os outros mostram demonstrações que acreditamos originais, apesar de baseadas em muitos resultados prévios, sobretudo da TS. Nas demonstrações, que compõem sobretudo os Apêndices finais (Apêndices C ao G), algumas relações intermediárias e interpretações para funções empregadas são apresentadas e não necessariamente repetidas no corpo da Tese, onde apenas os resultados principais, e julgados mais importantes, figuram. No entanto, a leitura dos Apêndices fornece clareza no que diz respeito aos argumentos e hipóteses usadas para cada demonstração.

Uma parte fundamental em trabalhos que envolvem procedimentos matemáticos, embora por vezes desconsiderada, é uma escolha apropriada da notação. Tanto que certos problemas só podem ser resolvidos de maneira clara caso uma notação bem definida e adaptada à finalidade em questão seja desenvolvida. Em um trabalho que se estende por diferentes áreas, conflitos na notação tentem a ocorrer, dado que diferentes autores possuem objetivos distintos no uso das notações escolhidas. Para promover a uniformidade

da notação, tentamos repetir boa parte da notação das variáveis usadas e definidas por outros autores, mas como muitos deles não tiveram que promover um intercâmbio entre notações de diferentes áreas, tentou-se chegar a um denominador comum. Por vezes, entretanto, a notação entre variáveis distintas é relativamente próxima, e tentamos indicar explicitamente isso para evitar equívocos, tanto nosso quanto dos leitores da Tese.

Ainda com relação à notação, na Lista de Símbolos destacamos apenas as variáveis mais importantes para a Tese. Aquelas citadas apenas uma vez, especialmente na introdução, não são registradas na lista.

### 1.3 HIPÓTESES, TESE E ESTRATÉGIAS

Antes de concluir esta Introdução, é relevante apresentar e explicitar as principais hipóteses deste estudo, as estratégias utilizadas para testá-las e a proposição da tese, além de possíveis novas questões e implicações destas investigações.

A principal hipótese é que a solvatação pode ser definida e obtida sem a especificação de estado padrão quando se utiliza a termodinâmica estatística na termodinâmica clássica. A conexão entre esta termodinâmica de solvatação e a solvatação convencional, que utiliza, por exemplo, a lei de Henry, é uma hipótese auxiliar, que permite utilizar medidas e dados disponíveis para a determinação das propriedades termodinâmicas da solvatação. Uma hipótese adicional consiste em utilizar a termodinâmica de solvatação para fornecer novas interpretações e novos formalismos para certas grandezas físico-químicas como, por exemplo, a atividade de espécies em solução, especialmente de íons e de processos eletroquímicos. Por fim, tem-se a hipótese da generalização em que se assume a possibilidade da extensão da termodinâmica de solvatação para *i*) soluções sólidas, *ii*) interfaces, especialmente solução-ar e eletrodo-solução, *iii*) membranas e potenciais elétricos, e *iv*) sistemas fora do equilíbrio, em particular, para sistemas com fluxos de matéria (composição constante) ou de calor e carga, utilizando funções de distribuição dependentes do tempo.

A principal estratégia para testar estas hipóteses envolve as demonstrações matemáticas no âmbito da termodinâmica clássica e da termodinâmica estatística buscando mostrar a consistência interna da teoria e com os dados e observações experimentais disponíveis. A generalização da TS para solutos com graus de liberdade de rotação interna

(confôrmeros) é testada com a simulação computacional da solvatação do 1,2-DCE em água.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 SOLVATAÇÃO E DIFERENTES ESCALAS DE CONCENTRAÇÃO

Muito já foi discutido sobre o uso de diferentes escalas de concentração em termodinâmica, comparando utilidade prática com teórica. A fração molar ( $x$ ), por exemplo, é largamente usada no estudo de gases (geralmente por meio do símbolo  $y$ ) e em Termodinâmica em geral, e a molalidade ( $b$ ) domina boa parte da Físico-Química, podendo também ser aplicada de maneira apropriada à termodinâmica (CANAGARATNA; MAHESWARAN, 2013). Ambas dependem de razões entre variáveis independentes de pressão  $p$  ou temperatura  $T$ , logo medidas nestas escalas não necessitam da especificação destas variáveis. A concentração molar ( $c$ ), por outro lado, depende do volume da solução, que é dependente de  $p$  e de  $T$ . Esta escala é mais largamente usada em Química Analítica, e em Termodinâmica Estatística na forma de densidade em número (que é  $c$  multiplicada pela constante de Avogadro,  $N$ ) (BURGOT, 2017, p. 6–10). Vantagens práticas no uso de uma ou de outra são comparadas na literatura. Por exemplo, numa solução composta de mais de duas substâncias, a adição de uma delas muda apenas a molalidade desta na solução, enquanto que a fração molar desta substância e de todas as outras é alterada após tal adição. Em contrapartida, em termos do desenvolvimento de teorias que descrevam gases, líquidos e sólidos, a concentração molar (na forma de densidade em número) pode ser usada em substâncias puras e misturas sem perda de generalidade (número de partículas por volume é algo que independe da presença de um ou mais tipos de substâncias, ou da fase em questão).

No que diz respeito à solvatação, até meados da década de 70 diferentes escalas eram usadas, com justificativas baseadas em argumentos similares aos apresentados no parágrafo anterior. Uma proposta realizada pelo físico-químico Arie Ben-Naim visou demonstrar qual escala mensurava adequadamente as propriedades termodinâmicas de solvatação (mais precisamente, qual combinação de escalas na fase gasosa e na solução onde a solvatação ocorre), desde que um processo molecular seja definido claramente como associado ao processo de “solvatar” uma substância numa fase. Ele basicamente demonstrou a separação do potencial químico de uma substância em duas contribuições: uma referente às interações desta substância (que podemos para fins práticos chamar de soluto, embora esta seja uma denominação limitada, e não necessária para os argumentos a

seguir, por isso é denominado de *solvaton* por alguns autores) com as outras na fase na qual é inserida (o “solvente”, ou uma mistura qualquer de substâncias na fase líquida) e uma segunda devido a outras contribuições energéticas (como a necessária para o soluto se deslocar na fase) (BEN-NAIM, 1974, p. 100, 1978). Fazendo esta separação, ficou claro que definir a energia de solvatação em termos apenas do primeiro termo, que é o pseudo-potencial químico da espécie  $i$  na fase  $\alpha$ ,  $\mu_{i,\alpha}^*$ , permitiria obter uma medida da solvatação propriamente dita, sem a inclusão de contribuições que não correspondessem às interações soluto-solvente. Assim, ele definiu o processo de solvatação como a transferência da espécie  $i$  da fase gasosa, se comportando como gás ideal, para a fase líquida  $\alpha$ . Mas, a energia associada à esta transferência não é dada pela diferença entre os potenciais químicos de  $i$  na fase  $\alpha$ ,  $\mu_{i,\alpha}$ , e o potencial químico de  $i$  na fase gás ideal,  $\mu_{i,ig}$ , pois esta contém termos energéticos de não-interação, como a mudança nos graus de liberdade translacionais de  $i$  ao passar de uma fase para outra, assim como sua assimilação na fase  $\alpha$ . A *energia de Gibbs de solvatação*,  $\Delta_s G_{i,\alpha}$ , então é definida como a diferença entre os respectivos pseudo-potenciais químicos (BEN-NAIM; MARCUS, 1984a):

$$\Delta_s G_{i,\alpha} \equiv \Delta G_{i,\alpha}^* := \mu_{i,\alpha}^* - \mu_{i,ig}^* \quad (2.1)$$

em que  $\mu_{i,\alpha}^*$  e  $\mu_{i,ig}^*$  são os pseudo-potenciais químicos da espécie  $i$  nas fases  $\alpha$  e gás ideal, respectivamente.

Ele demonstrou que um procedimento análogo, isto é, a separação de contribuições de interação soluto-solvente na propriedade termodinâmica, seguida da definição do processo de solvatação em termos das contribuições associadas apenas aos termos de interação em questão, para outras propriedades termodinâmicas de solvatação pode ser realizado. Toda a estrutura teórica e aplicada construída a partir daí foi denominada de TS alguns anos depois (BEN-NAIM, 1987). Também demonstrou que a energia de Gibbs de solvatação pode ser obtida experimentalmente a partir da medida da relação entre as concentrações molares do soluto na fase gasosa e em solução. Comparando  $\Delta G_{i,\alpha}^*$  com energias de solvatação previamente usadas (obtidas empregando diferentes escalas de concentração), ficou claro que os termos adicionais evitados na definição de  $\Delta G_{i,\alpha}^*$  surgem nestes casos. Apenas quando a relação entre as *concentrações molares* de  $i$  na fase gás ideal e em solução são usadas estes termos não aparecem. Outra vantagem é que as

abordagens anteriores eram inteiramente edificadas na hipótese de que as soluções são diluídas, limitação contornada na Termodinâmica de Solvatação.

### 2.1.1 Termodinâmica da transferência entre fases

Para o cálculo do potencial químico padrão a partir de dados inerentes às estruturas das moléculas que compõem o sistema em questão é necessário, antes de mais nada, especificar qual o estado padrão a partir do qual o potencial químico é calculado. Mas, não só se especifica um estado padrão, e sim todo um comportamento do potencial químico em função da composição neste estado padrão, real ou hipotético.

A possibilidade de escolha de estados padrão em termodinâmica, e de diferentes escalas de concentração na medida de potenciais químicos padrão e coeficientes de atividade em soluções, permitiu de maneira prática a medida de propriedades termodinâmicas em sistemas fora de condições ideais (gases ideais ou soluções ideais diluídas) (BURGOT, 2017, p. 45). A arbitrariedade da escolha nestes dois casos se deve ao fato de que o potencial químico por mol de uma substância  $i$  numa fase  $\alpha$ ,  $\bar{\mu}_{i,\alpha}$ <sup>1</sup> – uma grandeza fundamental no entendimento da espontaneidade de vários processos em sistemas macroscópicos – poder ser decomposto em um potencial químico padrão,  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^0(u)$ , que depende do estado padrão e da escala de concentração  $u$  numa dada temperatura  $T$  e pressão externa  $p$ , e em outro termo que contém a atividade desta substância nesta fase,  $a_{i,\alpha}^{(u)}$  (GAMSJÄGER et al., 2009):

$$\bar{\mu}_{i,\alpha} = \bar{\mu}_{i,\alpha}^0(u) + RT \ln a_{i,\alpha}^{(u)} \quad (2.1.1)$$

em que  $R$  é a constante dos gases. A atividade para gases é dada por (DEVOE, 2014, p. 272):

$$a_{i,\alpha}^{(p)} = \gamma_{i,\alpha}^{(p)} p_{i,\alpha} / p^0 \quad (2.1.2)$$

---

<sup>1</sup> Para o potencial químico por molécula, usaremos a notação  $\mu$ , que é a notação usual para potencial químico por mol de substância. Para este caso, usaremos a notação  $\bar{\mu}$ , uma diferenciação inspirada no uso do símbolo  $\bar{X}$  para uma variável termodinâmica  $X$  por mol de substância. Aqui  $\bar{\mu} = \mu\mathbf{N}$ , sendo  $\mathbf{N}$  a constante de Avogadro.

Sendo  $\gamma_{i,\alpha}^{(p)}$  o coeficiente de fugacidade da espécie  $i$ ,  $p_{i,\alpha}$  sua pressão parcial e  $p^\circ$  a pressão padrão, geralmente de  $10^5$  Pa (= 1 bar) ou 1 atm (observe que aqui expressamos a pressão como uma possível escala de concentração em gases). O estado padrão para gases corresponde ao gás com  $\bar{\mu}_{i,\alpha} = \bar{\mu}_{i,\alpha}^\circ(u)$ , o que ocorre num estado hipotético no qual  $a_{i,\alpha}^{(p)} = 1$ . Gases ideais possuem  $\gamma_{i,\alpha}^{(p)} = 1$ , e o estado hipotético obedece esta condição quando  $p_{i,\alpha} = p^\circ$ , o que não é necessariamente verdade para gases reais, pois isto depende do tipo de gás e da temperatura, entre outros fatores. Daí provém o caráter hipotético do estado, mas que, em todo caso, tem o comportamento ideal que sistemas reais em condições específicas possuem, o que mantém sua utilidade prática (independente de interpretações sobre sua natureza).

Para líquidos, especificamente soluções, há mais de um estado padrão utilizado. Um deles se baseia no fato de que soluções reais, na ocasião da espécie  $i$  estar suficientemente diluída, possuem um comportamento limite, um estado por vezes chamado de solução ideal diluída <sup>2</sup>. A atividade baseada neste estado limite é caracterizada por um coeficiente de atividade  $\gamma_{i,\alpha}^{(u)}$ , igual a 1 para soluções ideais diluídas, e pela concentração da espécie na escala  $u$ ,  $u_{i,\alpha}$ :

$$a_{i,\alpha}^{(u)} = \gamma_{i,\alpha}^{(u)} u_{i,\alpha} / u^\circ \quad (2.1.3)$$

Aqui  $u^\circ$  é a concentração padrão, que é o valor unitário associado a uma dada escala de concentração. Se usarmos a fração molar  $x$  para medir a quantidade de  $i$  em  $\alpha$ , e portanto  $u_{i,\alpha} = x_{i,\alpha}$ , então  $u^\circ = x^\circ = 1$  (já que a fração molar é adimensional). Para concentração molar  $c$ ,  $u_{i,\alpha} = c_{i,\alpha}$  e  $u^\circ = c^\circ = 1 \text{ mol dm}^{-3}$ , e para molalidade,  $u_{i,\alpha} = b_{i,\alpha}$  e  $u^\circ = b^\circ = 1 \text{ mol kg}^{-1}$ . Os estados padrão baseados neste comportamento ideal são tais que  $\gamma_{i,\alpha}^{(u)} = 1$  mesmo quando a solução de  $i$  é relativamente concentrada, com  $u_{i,\alpha} = c^\circ$  (para escala de concentração molar) ou  $u_{i,\alpha} = b^\circ$  (para molalidade), ou mesmo não mais uma solução de  $i$  em  $\alpha$ , mas  $i$  puro, no caso escala de fração molar, com  $u_{i,\alpha} = x^\circ = 1$ .

---

<sup>2</sup> Se  $i$  está muito concentrado, assumindo que não há a formação de uma mistura heterogênea, há outro estado baseado na lei de Raoult.

Mais uma vez, a estranheza da natureza dos estados padrão não interfere no seu uso, pois o comportamento ideal é verificado em soluções reais em condições apropriadas.

Assim, embora a atividade e o potencial químico padrão dependam destas escolhas (estado padrão e escala de concentração), o potencial químico *não depende*. Desta forma, diferenças de potencial químico de uma espécie entre sistemas diferentes (associada à espontaneidade da transferência desta espécie entre estes), ou de espécies distintas entre dois estados de um mesmo sistema (permite inferir a espontaneidade da transição do sistema de um estado para o outro, sendo usado, por exemplo, para prever espontaneidade de reações químicas) também não dependem. Portanto, se usarmos uma escala  $u'$  para  $i$  numa fase  $\beta$  e  $u$  para  $i$  numa fase  $\alpha$ , a diferença de potenciais químicos desta espécie nestas duas fases é dada por (BEN-NAIM, 1978; MOESER; HORINEK, 2015):

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i = \bar{\mu}_{i,\beta} - \bar{\mu}_{i,\alpha} = \Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u') + RT \ln \left[ \frac{a_{i,\beta}^{(u')}}{a_{i,\alpha}^{(u)}} \right] \quad (2.1.4)$$

com a definição

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u') := \bar{\mu}_{i,\beta}^{\circ}(u') - \bar{\mu}_{i,\alpha}^{\circ}(u) \quad (2.1.5)$$

em que  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i$  corresponde à energia de Gibbs associada à transferência de  $i$  entre uma fase e outra. Observe que esta diferença serve de medida para espontaneidade do processo de transferência, e que no equilíbrio tal transferência não ocorre (ou ocorre de maneira equivalente nos dois sentidos), logo em tais condições  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i = 0$ . Note que poderíamos utilizar quaisquer estados padrão ou escalas de concentração, e a mesma diferença  $\bar{\mu}_{i,\beta} - \bar{\mu}_{i,\alpha}$  seria obtida. Se a transferência ocorre entre um gás puro de  $i$  e uma solução na qual sua concentração é medida através de  $u_{i,\alpha}$ , então em condições ideais (gás ideal, ig, e solução diluída em  $\alpha$ )  $\gamma_{i,\text{ig}}^{(p)} = \gamma_{i,\alpha}^{(u)} = 1$  e, portanto:

$$\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i = \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - u) + RT \ln \left[ \frac{u_{i,\alpha}/u^{\circ}}{p_{i,\text{ig}}/p^{\circ}} \right] \quad (2.1.6)$$

De maneira análoga, a transferência entre soluções diluídas em fases  $\alpha$  e  $\beta$  poderia ser escrita como (assumindo que  $u = u'$ , isto é, medindo-se a composição da mesma forma nas duas fases):

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i = \Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u) + RT \ln \left[ \frac{u_{i,\beta}}{u_{i,\alpha}} \right] \quad (2.1.7)$$

Estas relações só valem para casos idealizados (gases ideais e soluções ideais diluídas). Poderíamos usar  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u') = \bar{\mu}_{i,\beta}^{\circ}(u') - \bar{\mu}_{i,\alpha}^{\circ}(u)$  como uma estimativa da espontaneidade do processo, isto é, de  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i$ , se o termo  $RT \ln \left[ a_{i,\beta}^{(u')} / a_{i,\alpha}^{(u)} \right]$  pudesse ser desconsiderado. Isto ocorre se a transferência se dá entre estados padrão hipotéticos, ou analogamente, entre gases ideais e soluções ideais diluídas com  $u_{i,\alpha}/u^{\circ} = p_{i,\text{ig}}/p^{\circ}$  (na eq. 2.1.6) ou com  $u_{i,\beta} = u_{i,\alpha}$ <sup>3</sup> (na eq. 2.1.7):

$$\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i(u_{i,\alpha}/u^{\circ} = p_{i,\text{ig}}/p^{\circ}) = \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - u) \quad (2.1.8)$$

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i(u_{i,\beta} = u_{i,\alpha}) = \Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u) \quad (2.1.9)$$

A vantagem desta abordagem é que  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u')$  pode ser determinado pelos valores de  $\bar{\mu}_{i,\beta}^{\circ}(u')$  e  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^{\circ}(u)$  apenas, ou pelos valores de composição no equilíbrio (quando  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i = 0$ ):

$$\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - u) = -RT \ln \left[ \frac{u_{i,\alpha}/u^{\circ}}{p_{i,\text{ig}}/p^{\circ}} \right]_{\text{eq}} \quad (2.1.10)$$

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u) = -RT \ln \left[ \frac{u_{i,\beta}}{u_{i,\alpha}} \right]_{\text{eq}} \quad (2.1.11)$$

<sup>3</sup> A equivalência entre as interpretações (transferência entre estados hipotéticos = transferência entre estados reais com igualdades apresentadas) se dá porque o estado padrão se comporta como ideal não só na pressão padrão (para gases) ou concentração padrão (soluções diluídas), mas em qualquer pressão ou concentração em qualquer temperatura. Isto inclui quando a  $u_{i,\alpha}/u^{\circ} = p_{i,\alpha}/p^{\circ}$  ou  $u_{i,\beta} = u_{i,\alpha}$  entre pares destes estados hipotéticos.

Os valores de concentração e pressão estão dentro de colchetes com subscrito “eq” para indicar que estes valores são obtidos após o equilíbrio entre fases ter se estabelecido. Assim, não há necessidade de envolver os coeficientes de atividade e fugacidade na estimativa de  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i$ , e a diferença  $\bar{\mu}_{i,\beta}^{\circ}(u') - \bar{\mu}_{i,\alpha}^{\circ}(u)$  também pode ser obtida pelas constantes de Henry ou solubilidades no equilíbrio de  $i$  na mistura gás/solução ou solução/solução, respectivamente (desde que no equilíbrio tanto o gás quanto a solução possam ser considerados ideais) (ABRAHAM, 1984; LONG; MCDEVIT, 1952; MARCUS, 1990; WILHELM; BATTINO; WILCOCK, 1977). Adicionalmente,  $p_{i,ig}$ ,  $u_{i,\beta}$  ou  $u_{i,\alpha}$  (nas eqs. 2.1.6 e 2.1.7) são dados conhecidos que influenciam a espontaneidade de transferência de  $i$  entre as fases, desde que as condições de validade da aproximação  $\Delta_{ig}^{\alpha} \bar{G}_i \cong \Delta_{ig}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}$  (ou  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i \cong \Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}$ ) sejam obedecidas.

Por outro lado, a aplicação desta abordagem é deveras limitada, já que apenas soluções muito diluídas possuem concentração baixa o suficiente para corresponder em número à pressão de gases ideais (de maneira que  $u_{i,\alpha}/u^{\circ} = p_{i,\alpha}/p^{\circ}$ )<sup>4</sup>, e o estudo de transferências entre fases em que  $u_{i,\beta} = u_{i,\alpha}$  é limitada a casos em que se deseja verificar o efeito de fatores externos, como força iônica por exemplo, no processo (embora seja possível se estudar a solvatação em diferentes solventes, com relação a outro solvente mantido como referência comparativa). Ela também possui outro problema, que é a perda da independência de  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i$  com a medida de composição (pressão ou escala de concentração), já que  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(u - u')$  depende da escolha de  $u$  e de  $u'$ . Esse é uma desvantagem particularmente grave na definição de uma energia de solvatação, como veremos, levando a inconsistências nas predições.

### 2.1.2 Medidas contraditórias da energia de solvatação

No início do século XX, começou-se a associar a energia de solvatação, ou quantidade de trabalho que pode ser gerado (ou necessário para) ao dissolver uma substância na outra, com a transferência da substância na fase gasosa ideal (em que as

---

<sup>4</sup> A título de comparação, um gás ideal em 1 bar ( $10^5$  Pa  $\cong$  1 atm) possui uma concentração molar de 0,0409 mol/L.

interações entre as moléculas são desprezíveis) para a substância em uma solução. Assim, usando o equilíbrio gás/solução, pôde-se medir as quantidades de substância na fase gasosa e na fase líquida, de modo que quanto mais substância na fase líquida, mais solúvel ela seria num dado solvente (e temperatura). O problema é que “quantidade de substância” pode ser estimada de diferentes maneiras. Pode-se medir a quantidade de moléculas da espécie  $i$  de um gás ideal ig a partir de sua pressão ( $p_{i,ig}$ ), ou de sua concentração molar ( $c_{i,ig}$ ); a quantidade de moléculas de soluto no solvente  $s$  pode ser estimada pela fração molar ( $x_{i,s}$ ), ou pelas concentrações molar ( $c_{i,s}$ ) ou molal ( $b_{i,s}$ ) desta substância. Assim, se medirmos a substância  $i$  na fase gasosa através de sua pressão, e a quantidade em solução a partir de uma das três escalas de concentração ( $x$ ,  $c$  ou  $b$ ), obtemos as seguintes energias de Gibbs padrão de solvatação<sup>5</sup> (como consequência da eq. 2.1.10):

$$\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - x) = -RT \ln \left( \frac{x_{i,s}/x^o}{p_{i,ig}/p^o} \right)_{eq} \quad (2.1.12)$$

$$\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - c) = -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}/c^o}{p_{i,ig}/p^o} \right)_{eq} \quad (2.1.13)$$

$$\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - b) = -RT \ln \left( \frac{b_{i,s}/b^o}{p_{i,ig}/p^o} \right)_{eq} \quad (2.1.14)$$

Houve um uso frequente de medidas experimentais de  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - x)$  (ABRAHAM, 1984; ABRAHAM et al., 1990; BUTLER; RAMCHANDANI, 1935; BUTLER; RAMCHANDANI; THOMSON, 1935; WILHELM; BATTINO; WILCOCK, 1977) e  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - c)$  (MACKAY; SHIU, 1981; RYTTING; HUSTON; HIGUCHI, 1978) para investigar a solvatação. Se usarmos unidades de concentração molar na fase gasosa e na fase líquida, temos uma energia de Gibbs padrão de solvatação que por vezes foi usada (CABANI et al., 1981; HINE; MOOKERJEE, 1975), e é calculada como:

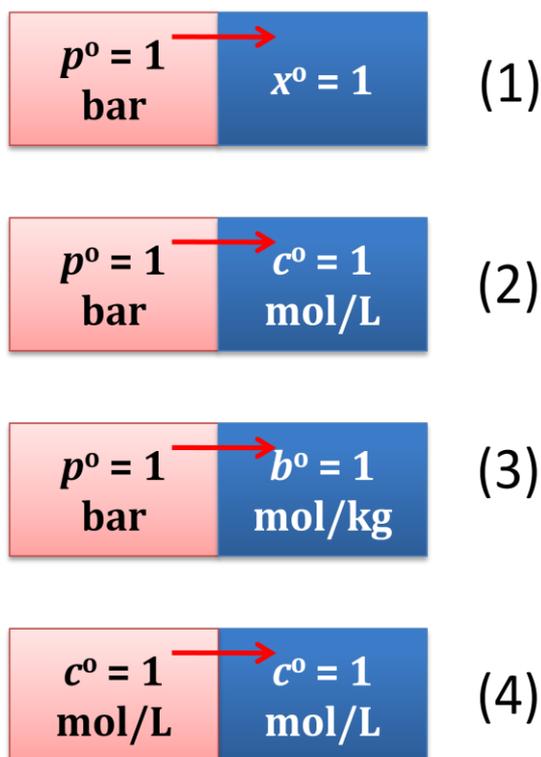
---

<sup>5</sup> Observe que substituímos a fase líquida  $\alpha$  pela representação do solvente  $s$ . Isso porque as demonstrações que relacionam as diferentes escalas de concentração apresentadas a seguir são válidas para um solvente único (e não uma mistura de substâncias além do soluto), quando pode ser o caso quando usamos a notação  $\alpha$  para uma fase qualquer.

$$\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(c - c) = -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}/c^o}{c_{i,\text{ig}}/c^o} \right)_{\text{eq}} = -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}}{c_{i,\text{ig}}} \right)_{\text{eq}} \quad (2.1.15)$$

Cada uma destas energias de Gibbs está associada a processos hipotéticos de transferência de  $i$  entre as fases ig e s. Os processos são hipotéticos porque as fases envolvidas (estados padrão) se comportam de maneira irrealista, porém as energias de transferência associada aos processos hipotéticos coincidem com a transferência entre gases ideais reais e soluções diluídas reais. Portanto, estas energias só poderiam ser usadas, em princípio, para solvatação nestes casos ideais (gases rarefeitos e soluções bem diluídas). Os processos de transferência são descritos a seguir, e representados na **Figura 1**:

- 1)  $\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p - x)$ : transferência de 1 mol de  $i$  de um gás hipotético desta substância que se comporta como ideal (obedece à lei de Boyle) na pressão  $p^o$  em qualquer temperatura  $T$ , para uma solução de  $i$  em s, que se comporta como uma solução diluída mesmo quando  $x_{i,s} = x^o = 1$  (ou seja, o soluto está puro, e não há solvente algum, portanto nem é uma solução propriamente dita);
- 2)  $\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p - c)$ : transferência de 1 mol de  $i$  de um gás hipotético desta substância que se comporta como ideal (obedece à lei de Boyle) na pressão  $p^o$  em qualquer temperatura  $T$ , para uma solução de  $i$  em s, que se comporta como uma solução diluída mesmo quando  $c_{i,s} = c^o = 1 \text{ mol L}^{-1}$  (ou seja, uma solução concentrada que se comporta como diluída);
- 3)  $\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p - b)$ : transferência de 1 mol de  $i$  de um gás hipotético desta substância que se comporta como ideal (obedece à lei de Boyle) na pressão  $p^o$  em qualquer temperatura  $T$ , para uma solução de  $i$  em s, que se comporta como uma solução diluída mesmo quando  $b_{i,s} = b^o = 1 \text{ mol kg}^{-1}$  (ou seja, uma solução concentrada que se comporta como diluída);
- 4)  $\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(c - c)$ : transferência de 1 mol de  $i$  de um gás hipotético desta substância que se comporta como ideal (obedece à lei de Boyle) na pressão  $p^\square = c^o RT$  em qualquer temperatura  $T$ , para uma solução de  $i$  em s, que se comporta como uma solução diluída mesmo quando  $c_{i,s} = c^o = 1 \text{ mol L}^{-1}$  (ou seja, uma solução concentrada que se comporta como diluída);



**Figura 1** - Representação pictórica dos processos de transferência entre fases hipotéticas associados aos valores de energia de Gibbs padrão calculadas pelas eqs. 2.1.12 a 2.1.15.

Uma das grandes discussões em torno do estudo da solvatação foi sobre qual destas escalas de concentração, ou qual destas medidas de energia de Gibbs, realmente indicava a energia de solvatação. É possível inclusive verificar que elas devem fornecer valores diferentes de energia (até de sinais opostos). Não é difícil mostrar que, se todos os estados hipotéticos em solução se comportam como soluções diluídas, há uma maneira de relacionar todos os valores de energia de Gibbs das eqs. 2.1.12 a 2.1.15. Por exemplo, é possível relacionar a eq. 2.1.13 com a 2.1.15 usando a lei dos gases ideais ( $p_{i,ig} = c_{i,ig}RT$ ):

$$\begin{aligned}
 \Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - c) &= -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}/c^\circ}{p_{i,ig}/p^\circ} \right)_{eq} = -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}/c^\circ}{c_{i,ig}RT/p^\circ} \right)_{eq} \\
 &= -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}}{c_{i,ig}} \right)_{eq} - RT \ln \left( \frac{p^\circ}{c^\circ RT} \right) = \Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(c - c) + RT \ln \left( \frac{c^\circ RT}{p^\circ} \right) \\
 \Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(c - c) &= \Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - c) - RT \ln \left( \frac{c^\circ RT}{p^\circ} \right) \quad (2.1.16)
 \end{aligned}$$

A constante  $RT \ln(c^0RT/p^0)$  equivale a 1,89 kcal/mol (se  $p^0 = 1$  atm e  $T = 298,15$  K), e converte a energia de Gibbs com o gás ideal no estado padrão de 1 atm para 1 mol/L, mantendo o estado padrão do soluto na solução como 1 mol/L. Este termo causou muita discussão e confusão ao longo dos anos, por exemplo, em estimativas computacionais de  $pK_a$  (que utilizam ciclos termodinâmicos e que necessitam das energias de solvatação), pois só posteriormente se verificou a necessidade de que os estados padrão do gás e do soluto na solução devem estar na mesma concentração molar (motivos serão esclarecidos logo mais, em correlação com a TS) (SHIELDS; SEYBOLD, 2013, p. 9).

Também podemos relacionar as concentrações do soluto em solução facilmente em soluções diluídas. A fração molar, por exemplo, sendo a razão entre a quantidade de  $i$  pela soma das quantidades de todas as substâncias envolvidas ( $i$  e  $s$ ), é aproximadamente a razão da quantidade de  $i$  pela quantidade do solvente (já que a quantidade relativa de  $i$  numa solução diluída é muito pequena). Se dividirmos o numerador e o denominador pelo volume da solução, temos que a fração molar é a concentração molar do soluto pela concentração molar do solvente; mas a concentração molar do solvente é apenas a sua densidade,  $d_s$ , dividida pela sua massa molar,  $M_s$ . Analogamente, podemos relacionar  $x$  com  $b$  se lembrarmos que a quantidade do solvente é apenas sua massa dividida pela massa molar, e lembrando que molalidade é a quantidade do soluto pela massa do solvente. Com estas observações, chega-se ao conjunto de equações (BURGOT, 2017, p. 114; OTT; BOERIO-GOATES, 2000, p. 274), para soluções diluídas:

$$x_{i,s} = \frac{M_s c_{i,s}}{d_s} = M_s b_{i,s} \quad (2.1.17)$$

Assim, podemos relacionar  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p-x)$ ,  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p-c)$ ,  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p-b)$  e  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(c-c)$ :

$$\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p-x) = -RT \ln \left( \frac{x_{i,s}/x^0}{p_{i,ig}/p^0} \right)_{eq} = -RT \ln \left( \frac{c_{i,s}/c^0}{p_{i,ig}/p^0} \right)_{eq} - RT \ln \left( \frac{c^0 M_s}{x^0 d_s} \right)$$

$$\begin{aligned}
\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p-x) &= -RT \ln \left( \frac{x_{i,s}/x^o}{p_{i,\text{ig}}/p^o} \right)_{\text{eq}} = -RT \ln \left( \frac{b_{i,s}/b^o}{p_{i,\text{ig}}/p^o} \right)_{\text{eq}} - RT \ln \left( \frac{b^o M_s}{x^o} \right) \\
\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p-x) &= \Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p-c) - RT \ln \left( \frac{c^o M_s}{x^o d_s} \right) = \Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p-b) - RT \ln \left( \frac{b^o M_s}{x^o} \right) \\
&= \Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(c-c) - RT \ln \left( \frac{M_s p^o}{x^o RT d_s} \right)
\end{aligned} \tag{2.1.18}$$

Qual a grande consequência destas demonstrações? Que há diferenças numéricas entre a energia de Gibbs padrão de solvatação para cada escala de concentração, e esta diferença depende apenas do solvente (pela sua massa molar e densidade), da escolha de escala de concentração e do estado padrão, logo não pode corresponder às interações soluto-solvente, pois não depende do soluto. Como demonstrado por Arie Ben-Naim, os processos descritos pelas eqs. 2.1.12 a 2.1.14 (o primeiro chamado de processo- $x$  e o terceiro de processo- $b$ ) agregam além de termos energéticos associados às interações solvente-soluto outros relacionados com os graus de liberdade translacionais do soluto nas diferentes fases (BEN-NAIM, 2006, p. 209), ou com a mudança de volume no qual o soluto pode ocupar quando este passa da fase gasosa para a líquida (MOESER; HORINEK, 2015), ou ainda pela assimilação do soluto de uma fase para outra (indistinguibilidade). Por outro lado,  $\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(c-c)$ , associado ao processo de transferência chamado processo- $c$ , é desprovido de tais termos, e é possível provar que está relacionado unicamente às interações entre as moléculas de solvente e soluto na solução, uma vez que as interações do soluto na fase gás ideal são desprezíveis (BEN-NAIM, 1978).

A descrição da solvatação iniciada por Ben-Naim possibilitou uma visão molecular do significado do processo *solvatação*, e forneceu maneiras de estimar a energia deste processo. Uma das demonstrações mais importantes foi de que energia de Gibbs de solvatação de  $i$  numa fase  $\alpha$ ,  $\Delta G_{i,\alpha}^*$ , coincide com a energia associada ao processo- $c$ . Isto é:

$$\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^o(c-c) = \Delta \bar{G}_{i,\alpha}^* \tag{2.1.19}$$

Porém, também pode ser demonstrado que isso não é verdadeiro para outras funções de estado, como entropia e entalpia (BEN-NAIM, 2006, p. 210–214). E, naturalmente, o mesmo vale para tais funções em outros processos ( $x$  e  $b$ ). Para mostrar a

igualdade eq. 2.1.19, é importante seguir os passos usados por Ben-Naim. A energia de Gibbs de um processo é a diferença entre os potenciais químicos da espécie  $i$  no estado (e fase) final e da espécie no estado (fase) inicial. O potencial químico de uma substância  $i$  numa fase  $\alpha$ ,  $\mu_{i,\alpha}$ , é composto por um termo referente ao trabalho associado à inserção desta molécula na fase em questão *numa posição e orientação fixos*, denominado de pseudo potencial químico,  $\mu_{i,\alpha}^*$ , outro termo referente a energia para conferir momento a esta molécula,  $kT \ln \Lambda_i^3$ , e outro devido a concentração desta molécula na fase,  $kT \ln \rho_{i,\alpha}$ , sendo  $\rho_{i,\alpha}$  a densidade em número de  $i$  em  $\alpha$  e  $k$  a constante de Boltzmann:

$$\mu_{i,\alpha} = \mu_{i,\alpha}^* + kT \ln \Lambda_i^3 + kT \ln \rho_{i,\alpha} \quad (2.1.20)$$

A constante  $\Lambda_i^3$  depende apenas da massa molar da espécie  $i$ , da temperatura e de constantes fundamentais. O termo  $kT \ln \rho_{i,\alpha}$  pode ser decomposto em dois outros termos, a saber,  $kT \ln \rho_{i,\alpha} = kT \ln(N_{i,\alpha}/V) = kT \ln N_{i,\alpha} - kT \ln V$  em que o primeiro corresponde à assimilação de  $i$  em  $\alpha$  e o segundo o volume que pode ser ocupado por  $i$  em  $\alpha$ . Observe, então, que único termo que se refere a interações soluto-solvente na expressão do potencial químico,  $\mu_{i,\alpha}$ , é o pseudo-potencial químico,  $\mu_{i,\alpha}^*$ . Se multiplicarmos a eq. 2.1.20 pela constante de Avogadro,  $\mathbf{N}$ , e adicionarmos  $RT \ln \mathbf{N}$  dos dois lados da equação, podemos expressar o potencial químico por mol de  $i$  como:

$$\bar{\mu}_{i,\alpha} = \bar{\mu}_{i,\alpha}^* + RT \ln(\mathbf{N}\Lambda_i^3) + RT \ln c_{i,\alpha} \quad (2.1.21)$$

em que usamos  $\bar{\mu}_{i,\alpha} = \mathbf{N}\mu_{i,\alpha}$ ,  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^* = \mathbf{N}\mu_{i,\alpha}^*$ ,  $R = k\mathbf{N}$  e  $\rho_{i,\alpha} = \mathbf{N}c_{i,\alpha}$ . Se fizermos a diferença entre o potencial químico de  $i$  na fase  $\alpha$  e o potencial químico de  $i$  na fase gás ideal, temos uma energia de Gibbs associada ao processo de transferência de  $i$  de uma fase a outra (por mol de  $i$ ):

$$\Delta_{\text{ig}}^\alpha \bar{G}_i = \bar{\mu}_{i,\alpha} - \bar{\mu}_{i,\text{ig}} = \bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,\text{ig}}^* + RT \ln \left( \frac{c_{i,\alpha}}{c_{i,\text{ig}}} \right) \quad (2.1.22)$$

Veja que se os únicos termos referentes à interação de  $i$  com as moléculas do meio no qual se encontra são os pseudo-potenciais químicos, sendo então natural definir a energia de Gibbs de solvatação como a diferença  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,\text{ig}}^*$ , desprovida de termos energéticos de qualquer outro tipo:

$$\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^* := \bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,\text{ig}}^* \quad (2.1.23)$$

em que  $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^*$  é a energia de Gibbs de solvatação por mol de  $i$ , estando relacionada a eq. 2.1 (para solvatação de 1 molécula) pelo fator  $\mathbf{N}$  ( $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^* = \mathbf{N}\Delta G_{i,\alpha}^*$ ). Então, o procedimento adotado por Ben-Naim foi o de *separar as diferentes contribuições energéticas da energia de Gibbs de transferência de  $i$  da fase na qual não interage com as moléculas do ambiente (gás ideal) para uma solução, a fase  $\alpha$ , e selecionar aquelas referentes apenas às interações solvente-soluto*. A partir desta seleção, *define-se a função de estado associada à solvatação*. Note que no equilíbrio,  $\Delta_{\text{ig}}^\alpha \bar{G}_i = 0$ , e portanto se obtêm que  $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^* = -RT \ln(c_{i,\alpha}/c_{i,\text{ig}})_{\text{eq}}$ , igual à  $\Delta_{\text{ig}}^\alpha \bar{G}_i^0(c - c)$  na eq. 2.1.15, razão da identidade da eq. 2.1.19. Porém o processo- $c$  difere do processo de transferência associado à  $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^*$ , enquanto  $\Delta_{\text{ig}}^\alpha \bar{G}_i^0(c - c)$  se refere às transferências entre fases hipotéticas (gasosa e na solução) que se comportam como ideais (portanto, tem interpretação limitada a estas condições) e agregam tanto termos referentes à interações solvente-soluto quanto outros referentes aos graus de liberdade translacionais da molécula,  $RT \ln(\mathbf{N}\Lambda_i^3)$ . Só que na diferença entre potenciais químicos, os termos  $RT \ln(\mathbf{N}\Lambda_i^3)$  se cancelam, e as energias de Gibbs  $\Delta_{\text{ig}}^\alpha \bar{G}_i^0(c - c)$  e  $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^*$  fornecem o mesmo resultado. Entretanto, o processo de transferência cuja energia é  $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}^*$  corresponde a transferência de  $i$  do gás ideal para a solução, em posições e orientações fixas em ambas as fases. *A contribuição energética associada aos graus de liberdade translacionais da molécula não entra na definição da energia de solvatação desde o princípio*. E também vale não só para soluções diluídas, mas para qualquer composição. De fato, a transferência de posições e orientações fixas em ambas as fases tem outra consequência importante: a molécula torna-se distinguível em ambas as fases e, portanto, a contribuição associada à assimilação da espécie  $i$  também *não entra na definição da energia de solvatação desde o princípio*. A distinção entre o processo- $c$  e o processo de

solvatação definido segundo Ben-Naim pode ser vista na diferença entre as entropias de solvatação previstas por uma ou por outra.

Outra forma de verificar a identidade da eq. 2.1.19 é lembrar que o  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(c - c)$  é a energia de Gibbs  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i$  com a mesma concentração padrão entre as fases ( $c_{i,\alpha} = c_{i,\text{ig}}$ , além do fato das fases se comportarem como ideais), logo  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i(c_{i,\alpha} = c_{i,\text{ig}}) = \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(c - c) = \Delta \bar{G}_{i,\alpha}^*$  (usando as eqs. 2.1.22 e 2.1.23).

Ben-Naim e colaboradores calcularam, ao logo de vários trabalhos, as energias de solvatação de muitas espécies químicas em diferentes meios, a saber: xenônio em *n*-alcanos (BEN- NAIM; MARCUS, 1984b), moléculas no próprio líquido puro e em água (BEN- NAIM; MARCUS, 1984a), gases nobres em seus líquidos puros (BEN-NAIM, 1987, p. 46) e em água (BEN- NAIM; MARCUS, 1984a), eletrólitos completamente dissociados em água (BEN-NAIM, 1985), água e seus isótopos em respectivos líquidos puros (MARCUS; BEN- NAIM, 1985), para citar alguns.

### 2.1.3 Objetivos

Ben-Naim mostrou rigorosamente que o processo-*c* fornece a energia de Gibbs de solvatação correta<sup>6</sup>, porém não mostrou experimentalmente que isso era verdade. Isto é, dada sua proposta de definição de energia de Gibbs de solvatação – edificada em princípios básicos de termodinâmica estatística e na relação das interações soluto-solvente e no conceito de solvatação – ele mostrou como usá-la e compreendê-la, mas, até onde sabemos, não apresentou evidências contundentes de seu sucesso preditivo comparado com outras abordagens. O exemplo da transferência do propano entre H<sub>2</sub>O e D<sub>2</sub>O, espontânea ou não dependendo da escala de concentração utilizada, foi citado algumas vezes (BEN-NAIM, 1978, 2001, 2006, p. 209) (a previsão contraditória foi evidenciada, mas experimentos comprobatórios *não foram realizados*), mas aparentemente não causou um

---

<sup>6</sup> Aqui reforçamos que a interpretação de transferência entre estados hipotéticos do processo-*c*, porém, é limitada. Ben-Naim apresenta um processo bem definido entre estados reais associado à solvatação, da molécula do soluto em uma fase (em posição e orientação fixos) para outra (também em posição e orientação fixos). Este processo representa solvatação em *qualquer intervalo* de composição, enquanto que o processo-*c*, embora leve à uma energia de Gibbs que coincide com a energia de Gibbs de solvatação, só pode ser interpretado em termos da transferência entre estados hipotéticos em soluções diluídas e gases ideais, pois a este comportamento estão restritos os estados hipotéticos. O processo de transferência entre fases com graus de liberdade translacionais e rotacionais fixos é mais geral e não necessita da interpretação baseada em estados hipotéticos.

convencimento geral da capacidade preditiva da Termodinâmica de Solvatação. Uma prova disso é que ainda se discute qual escala de concentração é mais apropriada para medir solvatação (diferentes escalas levam a diferentes energias de Gibbs) (AUTON; BOLEN, 2004; MOESER; HORINEK, 2015), e a despeito de argumentações teóricas serem levantadas a favor da Termodinâmica de Solvatação, evidências experimentais tão diretas quanto possível de sua eficácia preditiva são desejáveis, o que nos levou aos resultados que apresentamos neste trabalho.

Até o momento não houveram experimentos *que visassem o confronto das abordagens que usam estados padrão diferentes na fase gasosa e líquida* (processos descritos pelas eqs. 2.1.12 a 2.1.14) e a isenta de termos não relacionados à solvatação (processo-*c*). Como vimos na dedução das relações na eq. 2.1.18, é possível converter uma energia de Gibbs na outra. Mas outro aspecto interessante dessas relações é que *podemos prever quais solutos apresentarão um comportamento contrário entre duas formas de medir a energia de Gibbs padrão de solvatação*. Ou seja, usando uma escala de concentração, temos uma energia de Gibbs positiva (solvatação desfavorável energeticamente) e noutra uma energia negativa (solvatação espontânea). Para fazer estas comparações, vamos focar na relação entre  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - x)$  (ou seja, processo-*x*) e  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(c - c)$  (processo-*c*). Aqui deduzimos equações que expõem de maneira clara as diferenças de previsão entre os formalismos de Fowler-Guggenheim (processo-*x*, de acordo com SORDO, 2015) e o proposto por Ben-Naim nas energias de solvatação, e nas energias de transferência de uma espécie entre duas fases líquidas. Com elas, podemos encontrar exemplos de substâncias que, dado certo par de solventes numa mistura heterogênea, levam a previsões diametralmente opostas das duas formas de se estimar energias padrão de solvatação. Uma substância adequada neste sentido (por possuir maior disparidade preditiva entre formalismos) é a dietilamina em água/hexadecano. No formalismo de Ben-Naim se prevê que a quantidade do soluto é quatro vezes superior em água comparada à quantidade em hexadecano, e o comportamento oposto é previsto se usando o formalismo de Fowler-Guggenheim (isto é, quatro vezes mais dietilamina *em hexadecano*, não em água). Investigamos a quantidade de dietilamina em água via titulação ácido-base para verificar qual previsão é consistente com o resultado experimental. Também analisamos alguns resultados experimentais já disponíveis na literatura, que podem ser usados para suportar um dos formalismos.

## 2.2 TERMODINÂMICA DE SOLVATAÇÃO E EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL

### 2.2.1 Aspectos básicos da termodinâmica de solvatação

A TS pode ser resumida em dois aspectos fundamentais: uma separação de contribuições no potencial químico, e a definição de um processo. Na seção 2.1 abordamos vagamente a separação dos termos do potencial químico em diferentes contribuições, focando mais na definição do processo de solvatação a partir dos termos de interação do soluto-solvente resultantes desta separação. Aqui, vamos nos aprofundar nos resultados principais desta separação, na forma matemática do pseudo-potencial químico e em como usá-lo para descrever a solvatação de espécies moleculares em diferentes níveis de complexidade estrutural.

De acordo com o desenvolvimento da TS por Ben-Naim (BEN-NAIM, 1974, 1978, 1987, 2006), o potencial químico (por molécula) para uma espécie  $i$  na fase  $\alpha$ ,  $\mu_{i,\alpha}$  é dado por:

$$\mu_{i,\alpha} = \mu_{i,\alpha}^* + \beta^{-1} \ln(\rho_{i,\alpha} \Lambda_i^3) \quad (2.2.1)$$

em que  $\rho_{i,\alpha}$  é a densidade em número de  $i$  em  $\alpha$ ,  $\Lambda_i$  é o comprimento de onda térmico de de Broglie,  $\beta$  é uma notação simplificada para  $(kT)^{-1}$ , sendo  $k$  é a constante de Boltzmann e  $T$  a temperatura, e  $\mu_{i,\alpha}^*$  é o pseudo-potencial químico (PPQ). O termo  $\beta^{-1} \ln(\rho_{i,\alpha} \Lambda_i^3)$  é chamado de energia de liberação, estando associado com o trabalho de liberação da molécula  $i$  a partir de uma posição fixa na fase  $\alpha$ , mais o trabalho necessário para torná-la indistinguível de outras do mesmo tipo, acrescido ao trabalho necessário para que a molécula ocupe todo o volume do sistema (sendo este negativo) (BEN-NAIM, 1987, p. 5, 2006, p. 198). O PPQ é o trabalho necessário para transferir a molécula  $i$  de uma distância infinita do interior da fase  $\alpha$  para uma posição (e orientação) fixos no interior de  $\alpha$ , podendo ser calculado em diferentes níveis de exatidão. Para espécies esféricas (neutras, eletricamente carregadas e/ou radicais):

$$\mu_{i,\alpha}^* = -\beta^{-1} \ln\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{R}_0)} \rangle \quad (2.2.2)$$

A grandeza  $E_{i,\alpha}$  é chamada de “energia de ligação”, e reflete a interação da partícula  $i$ , neste caso posicionada na posição  $\mathbf{R}_0$ , com todas as moléculas a sua volta na fase  $\alpha$ , dada uma configuração de equilíbrio específica do sistema (isto é, um conjunto específico de coordenadas de cada molécula do sistema, na forma de posições e orientações de todos os átomos que o compõem, no espaço de fase<sup>7</sup> que o representa). Se várias configurações de equilíbrio são geradas pela mudança da posição e da orientação de todas as moléculas em torno de  $i$ , que tem sua posição e orientação fixos durante esta amostragem, o valor médio de  $e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{R}_0)}$  obtido considerando os valores de  $E_{i,\alpha}(\mathbf{R}_0)$  amostrados é  $\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{R}_0)} \rangle$ , de modo que  $\mu_{i,\alpha}^*$  pode ser estimado a partir desta média.

Para moléculas rígidas, o potencial químico do confômero  $P$  é dado por:

$$\mu_{i,\alpha}(P) = \mu_{i,\alpha}^*(P) + \beta^{-1} \ln[\rho_{i,\alpha}(P)\Lambda_i^3] \quad (2.2.3)$$

em que  $\rho_{i,\alpha}(P)$  é a densidade em número de confômeros  $P$ , de modo que se o número destes confômeros na fase  $\alpha$  é  $N_{i,\alpha}(P)$  em um volume  $V$ , então  $\rho_{i,\alpha}(P) = N_{i,\alpha}(P)/V$ . O PPQ deste confômero é:

$$\mu_{i,\alpha}^*(P) = -\beta^{-1} \ln[q_{i,\alpha}(P)\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0,P)} \rangle] \quad (2.2.4)$$

Aqui  $q_{i,\alpha}(P)$  é a função de partição interna do confômero  $P$  de  $i$  em  $\alpha$  (ou seja, a função de partição sem a contribuição dos graus de liberdade translacionais) e  $E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0, P)$  é a energia de ligação do confômero  $P$  numa posição e orientação fixa  $\mathbf{X}_0$  em  $\alpha$ . Se  $i$  permanece em posição e orientação fixos, as várias energias de ligação das configurações de equilíbrio amostradas do sistema permitem o cálculo do PPQ através da eq. 2.2.4.

Se a movimentação interna da molécula precisa ser incluída na expressão para o potencial químico, a equação possui a mesma forma que a eq. 2.2.1, mas nesse caso  $\rho_{i,\alpha}$  representa a soma da densidade em número de todos os confômeros de  $i$ , e  $N_{i,\alpha}$  o número total de moléculas  $i$  na fase  $\alpha$ :

---

<sup>7</sup> O espaço no qual o conjunto de graus de liberdade de um sistema – que em um sistema mecânico clássico correspondem ao conjunto de coordenadas generalizadas e orientações relativas de todas as moléculas do sistema –, e que representa uma configuração deste sistema, é um ponto (um conjunto ordenado).

$$\rho_{i,\alpha} = \frac{N_{i,\alpha}}{V} = \frac{1}{V} \sum_P N_{i,\alpha}(P) = \sum_P \frac{N_{i,\alpha}(P)}{V} = \sum_P \rho_{i,\alpha}(P) \quad (2.2.5)$$

A diferença entre os parâmetros moleculares que caracterizam os confôrmeros pode ser infinitesimal, caso no qual podemos escrever:

$$\rho_{i,\alpha} = \int_P \rho_{i,\alpha}(P) dP \quad (2.2.6)$$

E o PPQ é dado por:

$$\mu_{i,\alpha}^* = -\beta^{-1} \ln \left[ \int_P q_{i,\alpha}(P) \langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0, P)} \rangle dP \right] \quad (2.2.7)$$

O que pode ser demonstrado a partir do equilíbrio entre os confôrmeros, expresso pela igualdade de seus potenciais químicos,  $\mu_{i,\alpha}(P)$ , ao potencial químico de  $i$  considerando todos estes confôrmeros,  $\mu_{i,\alpha}$  (BEN-NAIM, 1987, p. 132–135, 2006, p. 230–238). Apesar de inicialmente tratados apenas confôrmeros que diferem unicamente pelos ângulos diedrais, o tratamento é o mesmo para confôrmeros distintos em comprimentos de ligação e ângulos; de uma maneira geral, para confôrmeros que diferem na posição de pelo menos um dos átomos em relação ao centro de massa da molécula.

Observe que o trabalho de transferência da molécula  $i$  para uma posição e orientação fixa  $\mathbf{X}_0$  em  $\alpha$  depende da média das interações com as moléculas ao seu redor,  $\langle \exp[-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0, P)] \rangle$ , e das funções de partição internas de cada confôrmero  $P$ ,  $q_{i,\alpha}(P)$ . A integral na eq. 2.2.7, representada de maneira simplificada por  $\bar{q}_{i,\alpha}$ , atua como uma função de partição interna se a contribuição de todos os confôrmeros, seja no ponto de vista intramolecular (funções de partição interna) ou intermolecular (energias de ligação), é considerada.

Uma forma útil da eq. 2.2.7 está relacionada à energia de Gibbs de solvatação para confôrmeros rígidos, definida como a diferença entre o PPQ de  $i$  em  $\alpha$  e em fase gás ideal. Em gases ideais a energia de ligação é zero, de modo que para um dado confôrmero (usando eq. 2.2.4):

$$\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P) := \mu_{i,\alpha}^*(P) - \mu_{i,\text{ig}}^*(P) = -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{q_{i,\alpha}(P) \langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0,P)} \rangle}{q_{i,\text{ig}}(P)} \right] \quad (2.2.8)$$

Uma aproximação útil na TS, que também é usada em outros formalismos (FOWLER; GUGGENHEIM, 1939, p. 351; PRIGOGINE, 1957, p. 24–26) e como hipótese inicial a partir da qual os resultados principais da TS são obtidos (eqs. 2.2.1 a 2.2.4), é que  $q_{i,\alpha}(P) = q_{i,\text{ig}}(P) = q_i(P)$ . Apesar de aparentemente não ser razoável assumir que as funções de partição dos graus de liberdade internos não mudam de acordo com a fase, na verdade a influência do meio nestes graus de liberdade (e vice-versa) é incorporada à integral configuracional do sistema. A função de partição interna da molécula no sistema na verdade é a parcela destes graus de liberdade não afetada pelas interações intermoleculares, razão pela qual a função de partição interna pode ser retirada da integral configuracional (BEN-NAIM, 1974, p. 8). A influência do meio, seja tanto nas interações intramoleculares quanto nas intermoleculares, está presente no termo  $\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0,P)} \rangle$ , que depende da fase  $\alpha$  e da presença de outras moléculas e suas interações com  $i$ . Usando esta hipótese na eq. 2.2.8:

$$\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0,P)} \rangle = e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)} \quad (2.2.9)$$

Portanto a média da energia de ligação considerando as configurações de equilíbrio do sistema, desde que  $i$  mantenha-se fixo em  $\mathbf{X}_0$ , está diretamente relacionada à energia de Gibbs de solvatação do confôrmero  $P$ . Se diversos confôrmeros precisam ser considerados, o PPQ na eq. 2.2.7 pode ser reescrito como (pela substituição da eq. 2.2.9):

$$\mu_{i,\alpha}^* = -\beta^{-1} \ln \left[ \int_P q_i(P) e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)} dP \right] \quad (2.2.10)$$

O que implica que a partir de  $q_i(P)$  (das propriedades de um gás ideal, obtidas via dados experimentais ou teóricos) e da energia de Gibbs de solvatação de cada confôrmero (estimada via modelos moleculares quânticos ou clássicos para solvatação), tem-se o PPQ para  $i$  considerando todos os seus confôrmeros, ou seja, incluindo sua flexibilidade interna na fase  $\alpha$ .

Para gases ideais,  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P) = 0$  (ou equivalentemente, a energia de ligação é zero para cada confôrmero; ver eq. 2.2.9), logo o PPQ neste caso é:

$$\mu_{i,\text{ig}}^* = -\beta^{-1} \ln \left[ \int_P q_i(P) dP \right] \quad (2.2.11)$$

Uma vez que temos  $\mu_{i,\alpha}^*$  e  $\mu_{i,\text{ig}}^*$  para moléculas flexíveis, a energia de Gibbs de solvatação com apreciação dos possíveis confôrmeros que  $i$  pode acessar se torna:

$$\Delta G_{i,\alpha}^* := \mu_{i,\alpha}^* - \mu_{i,\text{ig}}^* = -\beta^{-1} \ln \left[ \int_P y_{i,\text{ig}}(P) e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)} dP \right] \quad (2.2.12)$$

em que definimos  $y_{i,\text{ig}}(P)$  como:

$$y_{i,\text{ig}}(P) := \frac{q_i(P)}{\int_P q_i(P) dP} = \frac{q_i(P)}{\bar{q}_{i,\text{ig}}} \quad (2.2.13)$$

Nos referiremos à função  $y_{i,\text{ig}}(P)$  como *densidade de probabilidade conformacional* (DPC) de  $i$  na fase gás ideal, uma função dos parâmetros que caracterizam os confôrmeros  $P$  de  $i$ . Apesar da DPC de  $i$  nesta fase ser importante para obter a energia de Gibbs de solvatação (eq. 2.2.12), ela pode ser definida para  $i$  em uma fase  $\alpha$  arbitrária:

$$y_{i,\alpha}(P) := \frac{q_i(P)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)}}{\int_P q_i(P)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)}dP} = \frac{q_i(P)}{\bar{q}_{i,\alpha}} \quad (2.2.14)$$

Se  $\alpha = \text{ig}$ , então  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P) = 0$  para todos os confômeros  $P$ , reduzindo a eq. 2.2.14 à eq. 2.2.13.

A DPC tem uma interpretação física:  $y_{i,\alpha}(P)$  equivale à fração molar do confômero  $P$  de  $i$  na fase  $\alpha$  quando o equilíbrio conformacional é atingido,  $x_{i,\alpha}(P) = N_{i,\alpha}(P)/N_{i,\alpha}$  (BEN-NAIM, 1987, p. 134, 2006, p. 233). Ela é fundamental para a definição da energia de Gibbs associada à conversão entre confômeros em uma dada fase, como discutiremos nos resultados desta Tese, porém não é a única. A interpretação probabilística de  $y_{i,\alpha}(P)$  permite uma melhor compreensão da descrição populacional dos confômeros  $P$  numa fase, e da energia de Gibbs de solvatação de  $i$  na mesma.

## 2.2.2 Estimativas teóricas de energia de solvatação

Dada a importância da energia de solvatação no equilíbrio entre fases e substâncias químicas em reações químicas, muitas formas de estimá-la por meio de definições e modelos foram desenvolvidas. Todas se baseiam em modelos moleculares, gerando equações explícitas para a energia de solvatação, ou fórmulas que por meio de integração numérica levam a grandeza desejada. Algoritmos foram elaborados para que simulações computacionais de modelos moleculares fornecessem informações a respeito da solvatação de diferentes substâncias. Nesta seção revisaremos alguns métodos de se estimar a energia de solvatação, a maioria deles de acordo com a TS, e indicaremos como a teoria pode tomar proveito destas técnicas previamente desenvolvidas para estimativas da energia de solvatação de moléculas flexíveis em solução.

Dada a limitação de espaço, e às técnicas escolhidas no desenvolvimento dos resultados desta Tese, restringiremos nossa revisão a equações analíticas fornecidas por modelos simplificados de solutos e solventes, ao uso equações integrais em teoria de líquidos, e às simulações computacionais em solvente implícito e explícito. Isso exclui métodos baseados em informática (QSAR, QSPR), métodos híbridos (QM/MM) e

baseados na contribuição de grupos de átomos em uma molécula na sua energia de solvatação.

### 2.2.2.1 Expressões analíticas aproximadas

Desde que se inferiu que a solubilidade das substâncias químicas em uma fase líquida estava associada às interações entre espécies químicas, um soluto e um solvente em casos mais simples, modelos que permitissem descrever matematicamente estas interações e a solubilidade das substâncias começaram a ser desenvolvidos.

Dentre os modelos mais simples, mas mesmo assim bastante utilizados e adaptados, se destacam a equação de Born e o modelo de Onsager, para íons ou moléculas polares em solução, respectivamente. Ambos se baseiam em modelos eletrostáticos que visam representar a interação de um soluto esférico  $i$  com raio  $r_i$  em um solvente representado como um dielétrico contínuo com constante dielétrica  $\epsilon$  correspondendo a uma fase líquida  $\alpha$ . O modelo de Born é deduzido com base no processo de descarregar eletricamente uma esfera, com carga inicial  $Q_i = ez_i$  ( $e$  é a carga fundamental do elétron e  $z_i$  o número de oxidação do íon), no vácuo (com permissividade elétrica  $\epsilon_0$ ) e de recarregá-la no solvente descrito como um meio contínuo com constante dielétrica  $\epsilon$  (BOCKRIS; REDDY, 1998, Apêndice 2.1). Esta energia de solvatação,  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*$  (Born), é expressa pela eq. 2.2.15 (ATKINS; MACDERMOTT, 1982; KORYTA; DVORAK; KAVAN, 1993, p. 17; REICHARDT, 2003, p. 96). Nela usamos o símbolo “\*” para indicar que nenhuma contribuição translacional do soluto no solvente está sendo considerada: o modelo apenas descreve interações entre solvente e soluto.

$$\Delta\mu_{i,\alpha}^* (\text{Born}) = -\frac{Q_i^2 \mathbf{N}}{8\pi\epsilon_0 r_i} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) = -\frac{(ez_i)^2 \mathbf{N}}{8\pi\epsilon_0 r_i} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \quad (2.2.15)$$

Em se tratando de moléculas neutras, o modelo de Onsager assume uma polarização do campo elétrico em torno do soluto esférico com momento de dipolo  $\delta_{i,\alpha}$

(campo de reação, ou *reaction field*), resultando na energia de Gibbs de solvatação,  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*$  (Onsager), descrita pela eq. 2.2.16 (REICHARDT, 2003, p. 132)<sup>8</sup>:

$$\Delta\mu_{i,\alpha}^* (\text{Onsager}) = -\frac{\delta_{i,\alpha}^2}{4\pi\epsilon_0 r_i^3} \left( \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} \right) \quad (2.2.16)$$

As energias de solvatação  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*$  (Born) e  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*$  (Onsager) são os primeiros termos de uma expansão que representa a energia de polarização do solvente induzida pelo soluto (momentos elétricos de ordem 0 e 1 correspondem às eqs. de Born e Onsager, respectivamente, e a influência de quadrupolos, octopolos, etc., são representados pelos termos de ordem superior) (BEVERIDGE; SCHNUELLE, 1975). Ambos superestimam as energias de solvatação de íons e moléculas (KUMAR, 1992; MATYUSHOV, 2004; REICHARDT, 2003, p. 132), mas possibilitaram previsões qualitativas úteis e um direcionamento a modelos mais rigorosos e quantitativos (BEVERIDGE; DICAPUA, 1989)<sup>9</sup>.

Se dividimos o processo de solvatação em duas contribuições, uma da formação de uma cavidade na qual se insere o soluto na solução e outra devido à interação propriamente dita (principalmente atrativa e fracamente repulsiva) deste soluto com as moléculas do solvente, podemos usar a abordagem desenvolvida por Pierotti (PIEROTTI, 1976). Usando a teoria da partícula escalonada (SPT, do inglês *Scaled Particle Theory*) (LEBOWITZ; HELFAND; PRAESTGAARD, 1965), é possível calcular o trabalho para formar uma cavidade esférica em uma mistura de esferas rígidas,  $\Delta G_{c,\alpha}^*$ <sup>10</sup>. Esta energia, para uma mistura de esferas rígidas, é dada por<sup>11</sup>:

$$\Delta G_{c,\alpha}^* = -kT \left\{ \ln(1 - y_3) - \left( \frac{3y_2}{1 - y_3} \right) \sigma_i - \left[ \left( \frac{3y_1}{1 - y_3} \right) + \frac{9y_2^2}{2(1 - y_3)^2} \right] \sigma_i^2 \right\} \quad (2.2.17)$$

em que  $\sigma_i$  é o diâmetro da esfera rígida do tipo  $i$ , e:

<sup>8</sup> Não confundir  $\epsilon$ , a constante dielétrica do solvente, com  $\epsilon$ , o parâmetro atrativo, ou profundidade do poço no potencial de Lennard-Jones.

<sup>9</sup> Algumas dessas influências serão brevemente indicadas na seção 2.2.2.3.

<sup>10</sup> Observe que usamos o símbolo “\*” para indicar que a cavidade é criada em uma região fixa do espaço.

<sup>11</sup> Aqui é desprezado o termo proporcional a pressão, pois tem contribuição insignificante para líquidos na temperatura ambiente (PRÉVOST et al., 1996).

$$y_k = \frac{\pi}{6} \sum_j \rho_j \sigma_j^k \quad (2.2.18)$$

em que  $\rho_j$  é a densidade em número do componente  $j$ . Se a inserção de  $i$  ocorre em um solvente puro, que é a fase associada ao estado padrão numa solução diluída (observe que numa escala de concentração molar, dada a relação entre densidade em número e esta escala de concentração), então se pode mostrar que a criação da cavidade neste sistema é regida por (como um caso especial da eq. 2.2.17):

$$\Delta G_{c,ss}^* = -kT \left\{ \ln(1-y) - \left( \frac{3y}{1-y} \right) \sigma - \left[ \left( \frac{3y}{1-y} \right) + \frac{9}{2} \left( \frac{y}{1-y} \right)^2 \right] \sigma^2 \right\} \quad (2.2.19)$$

Aqui usamos  $y = (\pi/6)\rho_s^\bullet \sigma_s^3$  e  $\sigma = \sigma_i/\sigma_s$  para um solvente com densidade em número  $\rho_s^\bullet$  (o símbolo “●” sendo usado para designar uma substância pura) e diâmetro  $\sigma_s$ . Outras equações para  $\Delta G_{c,\alpha}^*$ , baseadas em diferentes aproximações na teoria de equações integrais (IET, do inglês de *Integral Equation Theories*), são disponíveis para fluidos de esferas-rígidas de um (HEYES; SANTOS, 2016) ou mais tipos (HEYES; SANTOS, 2018) (na forma do potencial químico de excesso nestes fluidos).

A contribuição energética além da associada à formação da cavidade em solução diluída ou em solvente puro  $s$  com densidade em número  $\rho_s^\bullet$  é dada por uma integral de  $r = \sigma_{is} = (\sigma_i + \sigma_s)/2$  à distância infinita entre a esfera rígida do soluto e uma do solvente. Esta integral depende da função de correlação de pares entre este par de esferas rígidas,  $g_{is}^{(2)}(r)$  (em notação simplificada), e do potencial de interação entre este par,  $u_{is}^{(2)}(r)$  (PIEROTTI, 1976):

$$\Delta G_{nc,\alpha}^* = 4\pi\rho_i^\bullet \int_{r=\sigma_{is}}^{\infty} r^2 u_{is}^{(2)}(r) g_{is}^{(2)}(r) dr \quad (2.2.20)$$

A função  $g_{is}^{(2)}(r)$  está associada à densidade média de esferas correspondentes ao solvente em torno do soluto, em função da distância soluto-solvente. Para elevadas

distâncias,  $g_{is}^{(2)}(r)$  tende a 1, devido ao fato de que a densidade em número do solvente passa a ser equivalente a densidade observada macroscopicamente. Pierotti sugeriu uma primeira aproximação em que considera uma densidade uniforme do solvente a qualquer distância do soluto, isto é:  $g_{is}^{(2)}(r > \sigma_{is}) \cong 1$ . Com esta aproximação, e expressões para os diferentes tipos de interação (dipolo-dipolo, dispersão, etc.) regidos por  $u_{is}^{(2)}(r)$ , pode-se obter equações analíticas para  $\Delta G_{nc,\alpha}^*$ . Se considerarmos apenas o potencial de Lennard-Jones, por exemplo, descrito pelos parâmetros  $\epsilon_{ij}$  e  $\sigma_{ij}$ , relacionados à distância em que as esferas  $i$  (por exemplo, o soluto) e  $j$  (como o solvente  $s$ ) interagem mais fortemente e à mínima distância entre as esferas sem que a interação entre elas se torne puramente repulsiva, respectivamente:

$$u_{ij}^{(2)}(r) = 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right] \quad (2.2.21)$$

Aqui  $\epsilon_{ij}$  e  $\sigma_{ij}$  são associados aos parâmetros  $\epsilon_i$ ,  $\epsilon_j$ ,  $\sigma_i$  e  $\sigma_j$  (referentes aos potenciais de interação de Lennard-Jones entre pares de esferas de um mesmo tipo,  $i$  e  $j$ ) por regras de cruzamento ou combinação (*mixing-rules*), geralmente as de Lorentz-Berthelot, com  $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j}$  (baseado na associação da parte atrativa do potencial de Lennard-Jones com as forças de dispersão de London) e  $\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j)/2$  (baseada no comportamento de misturas de esferas rígidas), ou a regra de combinação geométrica equivalente para os dois parâmetros:  $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j}$  e  $\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j}$  (ALLEN; TILDESLEY, 2017, p. 27; HORINEK; MAMATKULOV; NETZ, 2009; PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1998, p. 86; SIKORA, 1970).

Portanto, em soluções diluídas de soluto  $i$  em um solvente  $j = s$  que interagem de acordo com o potencial da eq. 2.2.21, a contribuição energética para a energia de solvatação não associada à cavidade é dada por:

$$\Delta G_{nc,\alpha}^* = - \frac{32\epsilon_{ij}\sigma_{ij}^3\pi\rho_i^\bullet}{9} \quad (2.2.22)$$

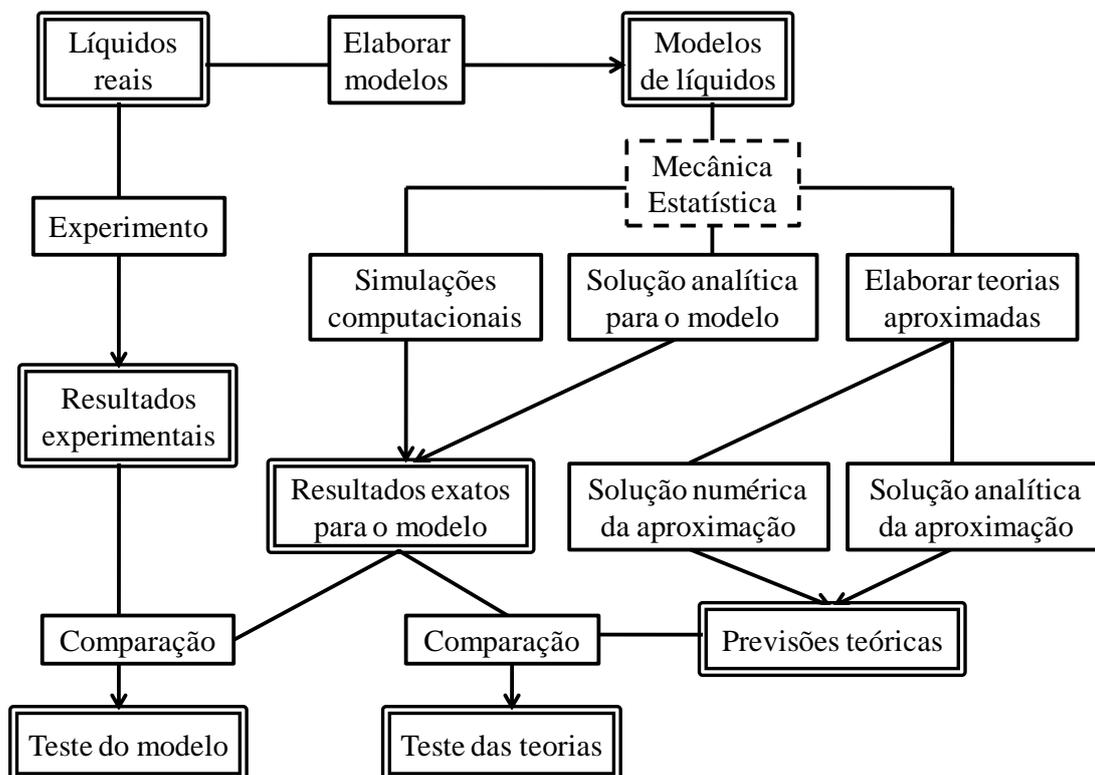
Graziano e Lee, entre outros autores, testaram a eficácia da abordagem de Pierotti no cálculo da energia de solvatação de várias substâncias neutras em solução, obtendo resultados favoráveis, apesar da simplicidade das equações das aproximações utilizadas (GRAZIANO, 1999, 2003, 2007; GRAZIANO; LEE, 2001).

### 2.2.2.2 Teorias de equações integrais

As teorias das equações integrais (IET, do inglês *Integral Equation Theory*, ou IE para *Integral Equations*) são um conjunto de abordagens aproximadas que visam obter as propriedades termodinâmicas de fluidos e sólidos a partir da resolução de equações integrais que surgem quando algumas aproximações são escolhidas com relação funções estruturais e interações entre átomos e moléculas que compõem um sistema (CACCAMO, 1996). Existe mais de um formalismo, mas geralmente estes são representados por uma **equação integral** e uma **condição de fechamento**, e tem a finalidade de obter a função de correlação de pares de uma ou mais partículas,  $g^{(2)}$ , ou outra função estrutural a ela associada (como a *função de cavidade*, a *função ponte* ou a *função cauda*), seja por meio de algoritmos de integração numérica ou resolução analítica (o que é possível para alguns poucos casos). Por exemplo, temos a equação de Kirkwood (associada a uma classe de equações integrais conhecidas pelo nome de hierarquia de Bogoliubov-Born-Green-Kirkwood-Yvon, BBGKY), que relaciona  $g^{(n)}$  com  $g^{(n+1)}$ , com  $g^{(n)}$  sendo a função de correlação de  $n$ -corpos (HU; GAN; CHAN, 1992; MCQUARRIE, 2000, p. 264–268; SINGER, 2004). Esta *equação integral* fornece uma maneira de calcular a função de correlação de pares de fluidos monoatômicos clássicos (isto é, descritos por funções que representam os potenciais de interação entre as partículas). Mas por ser uma equação com duas funções desconhecidas, é necessário uma segunda relação matemática para se obter uma equação integral que permita obter  $g^{(2)}$  analiticamente ou numericamente. Esta equação é chamada de *condição de fechamento*, e no caso da equação de Kirkwood a condição de fechamento chamada de *aproximação de sobreposição* (que relaciona  $g^{(3)}$  com  $g^{(2)}$ ) foi a primeira a ser usada, sendo a mais frequentemente aplicada nesta hierarquia (CACCAMO, 1996).

Formalismos desse tipo permitem uma compreensão profunda da influência das interações e fatores estruturais de líquidos e suas propriedades termodinâmicas, mas usam

aproximações que inicialmente necessitam de validação. Isso é feito usando simulações computacionais com modelos moleculares que interagem com os mesmos potenciais de interação assumidos nas IET. Isso permite um teste das diferentes abordagens na teoria, como indicado no diagrama da **Figura 2**:



**Figura 2** - Esquema relacionando a execução de experimentos com a elaboração de modelos moleculares, e o desenvolvimento de teorias com os resultados fornecidos por estes modelos (via computacional ou expressões analíticas), e em como estas abordagens estão relacionadas no teste de teorias e modelos na descrição de líquidos. Adaptado de Fantoni (FANTONI, 2004).

Das classes de equações integrais usadas na determinação de  $g^{(2)}$ , provavelmente as mais usadas empregam a equação de Ornstein-Zernike (OZ), que define a associação entre as partículas 1 e 2 por meio de uma “interação” direta e outra indireta:

$$h^{(2)}(r_{12}) = c^{(2)}(r_{12}) + \rho \int_{r_{13}} c^{(2)}(r_{13}) h^{(2)}(r_{23}) dr_{13} \quad (2.2.23)$$

em que  $r_{ij} = |\mathbf{R}_j - \mathbf{R}_i|$ , sendo  $\mathbf{R}_i$  e  $\mathbf{R}_j$  os vetores que representam as posições das partículas  $i$  e  $j$ . Na eq. 2.2.23 as partículas 1 e 2, a uma distância  $r_{12}$ , interagem por meio de uma *função de correlação total*  $h^{(2)}(r_{12}) = g^{(2)}(r_{12}) - 1$ , equivalente a uma interação direta entre 1 e 2, representada pela *função de correlação direta*  $c^{(2)}(r_{12})$  (definida pela eq. 2.2.23), e uma interação indireta da partícula 1 e 2 por meio da partícula 3. Esta, por sua vez, está associada à integral que “desconta” da interação total (mais propriamente, da função de correlação total) entre 2 e 3, descrita por  $h^{(2)}(r_{23})$ , a interação direta entre 1 e 3, representada por  $c^{(2)}(r_{13})$  (SANTOS, 2016). Aqui “interação” está sendo usada no sentido “correlação”, o que significa o quanto a presença de uma partícula 1 interfere na concentração espacial de outra partícula (2 ou 3) a uma certa distância dela. Essa correlação possui um sentido específico dentro da Teoria da Informação de Shannon, como descrito por Ben-Naim no livro *Farewell to Entropy* (BEN-NAIM, 2008, p. 244–250).

Na eq. 2.2.23  $\rho$  representa a densidade em número de um líquido monoatômico clássico, e a equação é válida para uma correlação indireta entre a partícula 1 e 2 permeada por uma partícula apenas. Entretanto a equação de OZ pode ser estendida para correlação indireta por meio de mais de uma partícula (caso no qual termos  $\rho^n$  com  $n \geq 2$  são incorporados à equação) (CACCAMO, 1996; HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 59) e para misturas de partículas de diferentes tipos (em que a dependência com  $\rho_i$  para cada partícula  $i$  aparece) (SANTOS, 2016, p. 117; SOLANA, 2013, p. 186).

Pela inspeção da equação de OZ verificamos que ela descreve uma relação matemática entre  $g^{(2)}(r)$  e  $c^{(2)}(r)$ , para duas partículas a uma distância  $r$ . Uma segunda equação que relaciona estas duas funções é necessária para o fechamento desse sistema. Dentre as condições de fechamento mais usadas para a eq. 2.2.23 se encontram a de Percus-Yevick (PY) (PERCUS; YEVICK, 1958), a *Hippernetted Chain* (HNC) (MEERON, 1960; MORITA, 1960; RUSHBROOKE, 1960; VAN LEEUWEN; GROENEVELD; DE BOER, 1959; VERLET, 1960) e a *Mean Spherical Approximation* (MSA, especialmente útil na análise de íons em solução) (LEBOWITZ; PERCUS, 1966). A partir da equação de OZ e de uma relação de fechamento as integrais podem ser resolvidas iterativamente usando algum algoritmo apropriado como o de Picard, ou o mais eficiente de Newton-Raphson, ou ainda uma mistura dos dois (BOOTH et al., 1999; SOLANA, 2013, p. 80–81).

Estas abordagens valem para fluidos monoatômicos, mas a extensão para fluidos moleculares é possível. A mais frequentemente usada é a baseada no modelo de interação sítio-sítio RISM (*Reference Interaction Site Model*), que estende a relação OZ e as condições de fechamento para cada átomo (ou sítio de interação) em uma molécula, e as interações entre cada par de átomos (ou de sítios) estão associadas a um par de equações integrais da mesma maneira que em líquidos monoatômicos (CHANDLER; ANDERSEN, 1972; CHANDLER; SILBEY; LADANYI, 1982; SOLANA, 2013, p. 79–80). As condições de fechamento comuns são PY e HNC (SOLANA, 2013, p. 80), mas outras foram desenvolvidas especificamente para auxiliar no estudo de sistemas moleculares, como a de Kovalenko-Hirata (KH) (KOVALENKO, 2015; KOVALENKO; HIRATA, 1999). Generalizações para misturas de líquidos moleculares são possíveis na abordagem RISM (LOMBARDERO; ENCISO, 1981), e expressões para o potencial químico de excesso em relação ao gás ideal (energia de solvatação) podem ser obtidas usando as condições de fechamento disponíveis (JOHNSON et al., 2016). No caso do RISM-HNC, por exemplo, a energia de solvatação em uma solução diluída de solvente (com densidade em número  $\rho$ ) é dada por (KISELYOV; MARTYNOV, 1990)<sup>12</sup>:

$$\Delta\mu_{\text{HNC}}^{\text{ex}} = -\frac{\rho}{\beta} \sum_{\alpha s} \int [c_{\alpha s}(r) - \frac{1}{2}h_{\alpha s}^2(r) + \frac{1}{2}h_{\alpha s}(r)c_{\alpha s}(r)] dr \quad (2.2.24)$$

em que  $\alpha$  e  $s$  reference aos sítios de interação no soluto e no solvente, respectivamente.

Em princípio RISM é completamente clássico, isto é, necessita de formas explícitas para os potenciais de interação entre os átomos, geralmente a soma do potencial de Lennard-Jones e do potencial de Coulomb. Porém uma nova classe de métodos RISM incorpora a descrição quântica na determinação das cargas dos átomos na molécula de maneira auto-consistente (TEN-NO; HIRATA; KATO, 1993). O RISM-SCF (SCF, do inglês *Self-Consistent Field*) foi usado em diversos trabalhos, e tem sido uma alternativa vantajosa em termos computacionais às simulações computacionais típicas de modelos moleculares (LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006; SATO, 2013).

---

<sup>12</sup> Note que este potencial químico de excesso é baseado na escala de concentração molar (JOUNG; LUCHKO; CASE, 2013).

RISM-SCF é considerado um método híbrido porque as interações elétron-núcleo são descritas quanticamente, mas as interações repulsivas de curto alcance são descritas por meio de potenciais de interação, geralmente de Lennard-Jones. No entanto, um RISM-SCF puramente quântico foi desenvolvido e testado<sup>13</sup> (YAMAZAKI; SATO; HIRATA, 2003).

### 2.2.2.3 Simulação computacional em solvente implícito

O tratamento do solvente em torno de um soluto como um campo elétrico uniforme afetado pela distribuição de carga do soluto foi um dos primeiros a ser usado na descrição das interações soluto-solvente. Os modelos contínuos de solvatação (ou de solvatação implícita, ou de solvente implícito) em geral envolvem uma descrição quântica do soluto e a substituição do solvente por um campo elétrico que reage a densidade eletrônica do soluto; daí o termo *campo de reação*, usado por Lars Onsager para descrever a polarização do solvente induzida pelo soluto (ONSAGER, 1936). Nestes modelos, substitui-se a amostragem das configurações do solvente ao redor do soluto por uma descrição média na forma de uma constante dielétrica, ganhando-se tempo de cálculo nas energias de solvatação, mas perdendo-se o detalhamento molecular das interações soluto-solvente. Isso pode ser particularmente problemático quando interações específicas como ligações de hidrogênio ocorrem, porém algumas abordagens tentam compensar esse tipo de deficiência (CRAMER; TRUHLAR, 1999).

A energia de solvatação de um soluto nos modelos de dielétrico contínuo geralmente, é expressa como a soma de contribuições **eletrostática** e **não-eletrostática**. Uma das mais importantes refere-se à polarização do solvente à distribuição de carga do soluto numa cavidade. Esta energia é dada em termos do trabalho necessário para formar uma distribuição de carga  $\rho_Q(\mathbf{r})$  em um meio de constante dielétrica  $\epsilon$ , e do potencial elétrico a ela associado,  $\varphi(\mathbf{r})$ <sup>14</sup> (BOTTCHEER, 1973, p. 96; CRAMER, 2004, p. 394; MENNUCCI; CAMMI, 2008, p. 66; TOMASI; PERSICO, 1994):

---

<sup>13</sup> Muito embora as interações solvente-solvente tenham sido descritas por um potencial de Lennard-Jones, a aproximação foi para facilitar comparação com outros resultados, não por ser necessária na teoria.

<sup>14</sup> O meio é isotrópico (MENNUCCI; CAMMI, 2008, p. 66), e o processo ocorre à temperatura constante (CRAMER; TRUHLAR, 2007, p. 13).

$$w(\varepsilon) = \frac{1}{2} \int_{\mathbf{r}} \rho_Q(\mathbf{r}) \varphi(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.2.25)$$

A energia de polarização,  $\Delta G_p$ , é a diferença entre os trabalhos criação desta distribuição de cargas no meio dielétrico e no vácuo (um meio dielétrico com  $\varepsilon = 1$ ), de modo que:

$$\Delta G_p = w(\varepsilon) - w(1) \quad (2.2.26)$$

Como o dielétrico reage à densidade de cargas mudando sua polarização no espaço,  $\Delta G_p$  representa a contribuição desta polarização na criação da densidade de cargas no solvente, em comparação com o caso no qual a polarização não está presente (vácuo). A distribuição das cargas,  $\rho_Q$ , é uma função contínua da posição no espaço, ou de cargas discretas pontuais, dependendo do modelo do soluto (CRAMER, 2004, p. 394).

Para uma carga pontual ou um dipolo centrado em uma esfera, o valor de  $\Delta G_p$  equivale às equações de Born e Onsager, respectivamente (eqs. 2.2.15 e 2.2.16) (CRAMER, 2004, p. 395–396; CRAMER; TRUHLAR, 2007, p. 13–14; TOMASI; PERSICO, 1994). Para obter a contribuição da interação soluto-solvente na energia de solvatação que resulta na mudança da função de onda do soluto em vácuo ao passá-lo para o dielétrico contínuo, tipicamente se integra a polarização do solvente à mudança na distribuição eletrônica do soluto de forma *auto-consistente*. No modelo de Onsager-SCRF (ou campo de reação Born-Kirkwood-Onsager, BKO) (CRAMER; TRUHLAR, 2007, p. 18; TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005), por exemplo, obtêm-se o momento de dipolo da molécula em fase gasosa ideal (equivalente ao vácuo, já que em ambos os casos o soluto não interage com outras moléculas) a partir de sua função de onda nesta fase. Este induz a polarização do solvente, que reage ao campo induzido pelo soluto. Esta reação do solvente gera uma perturbação na função de onda do soluto, alterando sua densidade de carga (por exemplo, o momento de dipolo) que, por sua vez, interage novamente com o campo elétrico do solvente, e assim sucessivamente, até atingir a convergência deste processo auto-consistente. Obtemos assim a mudança na energia eletrônica do soluto,  $\Delta G_E$ , e a da polarização do solvente,  $\Delta G_p$ , geralmente representadas como a soma  $\Delta G_{EP} = \Delta G_E + \Delta G_p$

(CRAMER, 2004, p. 396–398; CRAMER; TRUHLAR, 2007, p. 18–19; MORGON; COUTINHO, 2007, p. 456; WONG; FRISCH; WIBERG, 1991). Se a geometria da molécula é a mesma no vácuo e na solução, ou seja, os núcleos atômicos não têm suas posições relaxadas devido às interações com o solvente implícito, então  $\Delta G_{EP}$  é a única contribuição eletrostática para a energia de solvatação (CRAMER, 2004, p. 397; MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

Os modelos de solvente implícito podem ser diferenciados pela forma com que calculam a energia de polarização, sendo classificados naqueles que usam a **equação de Poisson** e os que usam a **Lei de Coulomb**<sup>15</sup>(MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). Os modelos do primeiro tipo dividem o espaço ocupado pelo soluto, a cavidade, em células e distribui a cargas elétricas dos átomos entre elas. A partir da equação de Poisson, converte-se a densidade de carga desta configuração em potencial elétrico que, pela aplicação das eqs. 2.2.25 e 2.2.26, permite a obtenção da energia de polarização e, no processo auto-consistente, de  $\Delta G_{EP}$  (se a metodologia de campo de reação autoconsistente é usada no modelo) (CRAMER, 2004, p. 399). A equação de Poisson utilizada é resolvida numericamente, pois as cavidades usadas para comportar as moléculas tipicamente impedem resoluções analíticas, tais como no caso de esferas ou elipsóides rígidos.

Modelos que se enquadram nesta categoria (isto é, que aplicam a equação de Poisson ou de Poisson-Boltzmann, quando se deseja que o solvente implícito mimetize soluções eletrolíticas) podem ser divididos nos que consideram o solvente como um **dielétrico** ou como um **condutor**. Dos que empregam um contínuo dielétrico, se encontram os modelos D-PCM (*Dielectric Polarizable Continuum Model*) (MIERTUŠ; SCROCCO; TOMASI, 1981) (como foi renomeado o PCM: COSSI; BARONE, 1998), I-PCM (*Isodensity PCM*) (WONG; WIBERG; FRISCH, 1995), SCIPCM (*Self-Consistent Isodensity PCM*) (WIBERG et al., 1995), IEF-PCM (*Integral Equation Formalism PCM*) (CANCÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997; MENNUCCI; CANCÈS; TOMASI, 1997) e SMD (*Solvation Model*, com o “D” referindo-se a *Density*) (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). Os modelos D-PCM, I-PCM e SCI-PCM se distinguem pela forma pela qual definem a cavidade no qual o soluto está inserido. No D-PCM os átomos são tratados como esferas com raios de van der Waals (acrescidos de 20%) fixos, e a sobreposição destas esferas na molécula permite a delimitação da cavidade (TOMASI;

<sup>15</sup> Aqui omitimos referência aos modelos de expansão de multipolo (cuja sigla em inglês é MPE), e do qual o modelo Onsager-SCRF é o mais simples (CRAMER, 2004, p. 397–398; CRAMER; TRUHLAR, 2007, p. 21–22; TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005).

PERSICO, 1994). No modelo I-PCM, uma superfície de iso-densidade (isto é, na qual a densidade eletrônica é constante) é definida na fase gasosa, e usada para formar a cavidade em solução. Esta abordagem diminui o número de parâmetros necessários para definir a cavidade (em princípio, o número de raios de van der Waals distintos empregados) para um. Esta superfície de iso-densidade é ajustada de maneira auto-consistente em solução no modelo SCI-PCM (CRAMER, 2004, p. 401). Já o modelo IEF-PCM, também usado para calcular as contribuições eletrostáticas para a energia de solvatação no modelo SMD, vale-se do formalismo de equações integrais para estudar solvatação em dielétricos isotrópicos e anisotrópicos, e em soluções eletrolíticas (empregando, para isso, a equação de Poisson-Boltzmann) (CANCÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997; TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005).

Ao considerar que o solvente se comporta como um condutor ao invés de um dielétrico, a reação do solvente a presença da distribuição de cargas do soluto é a de criar cargas imagens. Esse é o princípio para o cálculo da contribuição eletrostática nos modelos C-PCM (*Conductor PCM*) (BARONE; COSSI, 1998), COSMO (*Conductor-like Screening Model*) (KLAMT; SCHÜÜRMAN, 1993) e COSMO-RS (*COSMO Real Solvents*).

Uma maneira de contornar a resolução numérica da equação de Poisson no processo de determinação da energia de solvatação (e assim poupar tempo de cálculo) é de transformar a molécula num conjunto de cargas pontuais (monopolos), com as cargas parciais dos átomos centradas em seus núcleos, e aplicar a lei de Coulomb de maneira adequada. Os **modelos de Born Generalizado** (GB), como são chamados, partem da seguinte equação para a energia de polarização de uma molécula com  $N$  átomos:

$$\Delta G_p = -\frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{\epsilon}\right) \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N \frac{Q_a Q_b}{\gamma_{ab}} \quad (2.2.27)$$

Esta energia é medida a partir de pares de cargas pontuais dos átomos  $a$  e  $b$ ,  $Q_a$  e  $Q_b$ , respectivamente, e de um fator  $\gamma_{ab}$  que possui a seguinte forma funcional (STILL et al., 1990):

$$\gamma_{ab} = \sqrt{r_{ab}^2 + \alpha_a \alpha_b e^{-r_{ab}^2 / (d_{ab} \alpha_a \alpha_b)}} \quad (2.2.28)$$

em que os átomos  $a$  e  $b$ , a uma distância  $r_{ab}$ , possuem raios efetivos de Born  $\alpha_a$  e  $\alpha_b$ , respectivamente. O valor de  $d_{ab}$  é uma constante que difere dependendo do método (na formulação original seu valor é 4). O comportamento limite para distâncias interatômicas grandes corresponde ao de um conjunto de cargas pontuais que interagem via lei de Coulomb (para  $a \neq b$ ,  $\gamma_{ab} = r_{ab}$ ) e cuja energia de polarização é dada pela equação de Born (eq. 2.2.15) para cada carga (quando  $a = b$ ,  $\gamma_{ab} = \gamma_{aa} = \alpha_a$ ) (CRAMER, 2004, p. 402; TOMASI; PERSICO, 1994). Mas, o raio efetivo de Born em uma molécula,  $\alpha_a$ , não corresponde ao raio de Born do átomo isolado; ele deve ser calculado para tais casos. Na formulação original do modelo os raios efetivos de Born eram determinados resolvendo a equação de Poisson para cada carga na molécula<sup>16</sup>, mas possível obtê-los a partir dos raios de Coulomb de pares de átomos e de parametrização (BASHFORD; CASE, 2000; CRAMER, 2004, p. 402–404; HAWKINS; CRAMER; TRUHLAR, 1998). Assim, destes valores e das distâncias intermoleculares obtêm-se  $\gamma_{ab}$  para cada par de átomos, que juntamente com os valores de carga permitem a obtenção de  $\Delta G_p$  (CRAMER, 2004, p. 403).

Modelos do tipo GB, assim como os que usam a equação de Poisson, também se dividem naqueles com solvente dielétrico ou condutor. Os modelos mais comuns do primeiro grupo são o GB ou GB/SA (a sigla SA corresponde à *Surface Area*) (STILL et al., 1990) e os modelos da classe SM $x$  (modelos SM com  $x = 1$  a 8) (referências em MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). O modelo SM5C (SM versão 5, o “C” referente à *Conductor*) (DOLNEY et al., 2000) considera o solvente como um condutor, assim como no modelo COSMO.

A contribuição **não-eletrostática** é calculada como a *soma de contribuições distintas*, ou na forma de uma *função coletiva*. Os modelos PCM, por exemplo, calculam as contribuições das interações de dispersão, repulsão e formação de cavidade individualmente; a referente à formação da cavidade, por exemplo (o método de cálculo das outras duas contribuições é descrito em (FLORIS; TOMASI; AHUIR, 1991)), vale-se

---

<sup>16</sup> Em todo caso, um processo ainda mais simples que a resolução numérica da equação de Poisson visando obter a contribuição eletrostática para a energia de solvatação, como nos modelos PCM (CRAMER, 2004, p. 404).

da equação de Pierotti (eq. 2.2.19) adaptada para cavidades moleculares (VIGNE-MAEDER; CLAVERIE, 1987), isto é, considerando não só o raio dos átomos como também a área acessível ao solvente (*Solvent Accessible Surface Area*, ou SASA) dada a estrutura da molécula (CANCÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997; MENNUCCI; CAMMI, 2008, p. 7). A área acessível ao solvente de cada átomo,  $A_a$  para o átomo ou grupo funcional  $a$ , é a base para o método que modelos como GB/AS, SMx e SMD empregam para obter a contribuição não-eletrostática da energia de solvatação. Esta energia, considerada como referente à formação de cavidade, dispersão e perturbação na estrutura do solvente,  $\Delta G_{\text{CDS}}$  (*Cavitation, Dispersion and Solvent Structure Perturbation*), é dada por:

$$\Delta G_{\text{CDS}} = \sum_{a=1}^N s_a A_a \quad (2.2.29)$$

em que  $s_a$  é uma espécie de “tensão superficial” associada a cada átomo ou grupo da molécula no solvente. Os valores de  $s_a$  são parametrizados a partir de dados experimentais, e em modelos SMx passam a depender de propriedades do solvente (como constante dielétrica, índice de refração, tensão superficial e parâmetros de acidez e basicidade), permitindo o cálculo desta contribuição à energia de solvatação para qualquer solvente, se tais propriedades são conhecidas. Esta abordagem até permitiu a inclusão de interações específicas, como ligações de hidrogênio, na contabilização final da energia de solvatação (CRAMER, 2004, p. 409; MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009; STILL et al., 1990).

Além das contribuições eletrostática e não-eletrostática, outras podem ser consideradas, dependendo das circunstâncias. Caso se permita que a geometria do soluto mude ao transferi-lo do vácuo (ou gás ideal) para o solvente implícito, deve-se acrescentar à energia de solvatação um termo de relaxação das posições dos núcleos atômicos,  $\Delta G_{\text{N}}$  (geralmente acrescido à contribuição eletrostática, na forma de uma energia  $\Delta G_{\text{ENP}} = \Delta G_{\text{EP}} + \Delta G_{\text{N}}$ ), e outro correspondente à mudança das funções de partição rotacional e vibracional,  $\Delta G_{\text{tm}}$ . Ambas são nulas caso a mesma geometria seja usada na fase gasosa e em solução (CRAMER, 2004, p. 397; MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009; TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005). Às vezes é necessário converter o estado padrão

do gás de 1 atm, o que geralmente é o caso em dados experimentais, para 1 mol/L. Esta correção pode ser feita acrescentando um termo adicional à energia de solvatação (ver seção 2.1.2) (CRAMER; TRUHLAR, 2007, p. 8–9; MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). Para a aplicação do modelo SMD através do programa Gaussian, Sordo demonstrou que a energia de solvatação calculada pela diferença entre as energias eletrônicas do soluto em um solvente implícito  $s$  e em fase gasosa,  $\varepsilon_{i,s}$  e  $\varepsilon_{i,ig}$ , respectivamente, corresponde à energia de solvatação na definição da TS (SORDO, 2015):

$$\Delta\mu_{i,s}^*(P) = \varepsilon_{i,s}(P) - \varepsilon_{i,ig}(P) \quad (2.2.30)$$

Demonstrou-se que isso é verdadeiro se a geometria do soluto nas duas fases é a mesma, isto é, ela corresponde à solvatação do confôrmero rígido  $P$  ( $\Delta G_N = 0$  e  $\Delta G_{tm} = 0$ ). Importante notar que Sordo verificou que esta relação é verdadeira ao aplicar o modelo SMD no programa Gaussian porque os estados padrão nas duas fase são iguais, mas a concentração padrão nas fases não é 1 mol/L, e sim a concentração correspondente à um gás na pressão padrão de 1 atm (ou 1 bar) e temperatura ambiente (SORDO, 2015).

#### 2.2.2.4 *Simulação computacional em solvente explícito*

Para obter propriedades termodinâmicas e estruturais de sistemas que explicitamente consideram moléculas de solvente e soluto, pode-se usar as aproximações inerentes às teorias de líquidos (discutidas brevemente na seção 2.2.2.2) ou simular o sistema no computador, obtendo as configurações de equilíbrio do sistema com o algoritmo numérico apropriado. Numa simulação computacional de sistemas de moléculas estas propriedades são extraídas de uma coleção de sistemas que devem representar uma amostra do imenso número de configurações de equilíbrio que um sistema com muitas moléculas tipicamente possui. Na busca destas configurações (amostragem) e de suas propriedades mecânicas, estruturais e dinâmicas (que eventualmente levam às propriedades termodinâmicas, pelo uso do formalismo desenvolvido na mecânica estatística), duas técnicas são bastante usadas: Monte Carlo (MC) e dinâmica molecular (DM) (GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 1). Embora sejam distintas em vários aspectos, ambas

visam amostrar o espaço de fase do sistema de maneira eficiente, evitando configurações pouco prováveis, ou que contribuam pouco para a determinação de uma dada propriedade termodinâmica (GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 8; MORGON; COUTINHO, 2007, p. 390).

Em DM – que remonta os trabalhos de Alder e Wainwright (ALDER; WAINWRIGHT, 1960) e Rahman e Stillinger (RAHMAN; STILLINGER, 1971) – o objetivo principal é obter configurações de equilíbrio a partir da evolução temporal de uma configuração para outra; em sistemas clássicos (isto é, caso efeitos quânticos não sejam considerados diretamente), as configurações evoluem em passos correspondentes a unidades temporais de acordo com as leis de Newton, e certos algoritmos obtêm numericamente posições, velocidades e forças atuando em todos os átomos do sistema no tempo  $t + \Delta t$  a partir destas grandezas no tempo  $t$ . Após um longo tempo de propagação (para processos na escala molecular, o que geralmente corresponde a dezenas de picosegundos), as propriedades calculadas estabilizam em torno de valores médios de interesse. Em MC, cuja aplicação em sistemas físicos teve como marco o trabalho de Metropolis et al. (METROPOLIS et al., 1953), as configurações são encadeadas da seguinte forma: uma seleção aleatória de configurações é feita em passos (passos de MC), e uma configuração não está atrelada de maneira determinística a outra no passo seguinte. Porém, as configurações são geradas através de um processo de Markov, no qual uma configuração no passo  $i$  depende, de maneira *probabilística*, do passo  $i - 1$ . Essa evolução estocástica, com o uso do algoritmo de Metropolis, permite uma amostragem de configurações de equilíbrio do sistema (geralmente milhões de configurações), assim como em DM, após um longo intervalo de tempo (BINDER, 1997; GUNSTEREN; BERENDSEN, 1990; GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 5). Nas linhas seguintes descreveremos (de maneira resumida) os modelos moleculares e procedimentos usados em simulações de DM e MC, finalizando com os métodos empregados na obtenção da energia de solvatação em tais metodologias.

Os modelos moleculares usados em simulação de líquidos existem em graus distintos de resolução molecular, isto é, de verossimilhança na descrição de moléculas individuais no sistema com várias moléculas. A descrição mais reducionista empregada é a caracterização completamente quântica do sistema, isto é, onde a dinâmica e interações entre moléculas é um resultado explícito da dinâmica e interações entre núcleos atômicos e elétrons em orbitais (MORGON; COUTINHO, 2007, p. 416–424). Se em uma parte deste

sistema o resultado dos efeitos quânticos nas interações moleculares é aproximado à funções analíticas ajustáveis por meio de parâmetros aos dados experimentais, tem-se os métodos híbridos de mecânica molecular/mecânica quântica QM/MM (*Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) (MORGON; COUTINHO, 2007, cap. 13). Ou seja, na região em que elétrons e núcleos explicitamente interagem, reações químicas, orbitais, ressonância, e outros efeitos quânticos podem ser descritos; na região clássica isso não é possível, e as interações intermoleculares e intramoleculares são representadas por funções com parâmetros ajustáveis. O conjunto destes parâmetros, juntamente com as funções que representam estas interações, é denominado **campo de força**.

Na simulação atomística completamente baseada nos campos de força, todo o sistema é descrito pela mecânica molecular, com núcleos atômicos interligados de maneira efetiva, sem a descrição da estrutura eletrônica dos átomos e moléculas em região alguma do sistema. As interações intramoleculares são descritas por funções harmônicas (vibrações e ângulos simples) e expansões de Fourier (ângulos diedrais) (CRAMER, 2004, p. 17–27; MORGON; COUTINHO, 2007, p. 426) e as interações intermoleculares muitas vezes são descritas através da forma funcional de Lennard-Jones-Coulomb entre os átomos  $a$  e  $b$  das moléculas e  $i$  e  $j$ , respectivamente (MORGON; COUTINHO, 2007, p. 462):

$$u_{ij} = \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{b=1}^{N_b} \left\{ 4\epsilon_{ab} \left[ \left( \frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ab}}{r_{ab}} \right)^6 \right] + \frac{Q_a Q_b}{4\pi\epsilon_0 r_{ab}} \right\} \quad (2.2.32)$$

Com a molécula  $i$  possuindo  $N_a$  sítios e a molécula  $j$  possuindo  $N_b$  sítios, a uma distância  $r_{ab}$ , e o potencial de interação entre a molécula  $i$  e  $j$  sendo  $u_{ij}$ . Esta expressão para o potencial de interação intermolecular aproxima a energia potencial total do sistema à soma das interações de pares de moléculas, o que é uma aproximação muito utilizada na descrição de líquidos. A abordagem mais comum para contornar as deficiências dessa aproximação consiste em ajustar os parâmetros  $\sigma_{ab}$  e  $\epsilon_{ab}$  para que estes incorporem efeitos de interação entre mais que dois corpos, tendo como consequência parâmetros que dependem da densidade e da temperatura da fase (ou seja, dependem de fatores macroscópicos, quando em princípio deveriam ser parâmetros definidos apenas no âmbito molecular) (ALLEN; TILDESLEY, 2017, p. 8; MARCELLI; TODD; SADUS, 2001; SADUS, 2002, p. 86). As regras de combinação de Lorentz-Berthelot e de média

geométrica citadas na seção 2.2.2.1 também se aplicam aqui. A carga parcial dos átomos tipicamente é obtida de maneira independente, por meio de cálculos quânticos (BARLETTE; FREITAS, 1999; MORGON; COUTINHO, 2007, p. 425).

Uma vez especificado o modelo molecular, é necessário descrever a caixa de simulação do sistema: um sólido geométrico dentro do qual as moléculas do sistema serão inseridas e analisadas. A caixa de simulação tipicamente é cúbica (ALLEN; TILDESLEY, 2017, p. 37), e o número de moléculas por unidade de volume deve reproduzir a densidade experimental (MORGON; COUTINHO, 2007, p. 395, 426, 427). Como o número de moléculas neste sólido geométrico tipicamente é pequeno, há um forte efeito de borda ou interface – isto é, muitas moléculas vizinhas às paredes não interagem de maneira isotrópica com o meio – de modo que a aplicação de condições periódicas, isto é, a construção de réplicas da caixa nos limites da mesma, é necessária (ALLEN; TILDESLEY, 2017, p. 35; MORGON; COUTINHO, 2007, p. 395). O comportamento das moléculas na caixa está sincronizado com o comportamento das moléculas nas réplicas, de modo que se uma molécula sai da caixa por uma das faces após a amostragem de uma configuração para outra, uma molécula idêntica entra por outra face. As interações das moléculas da caixa com as moléculas neste grande sistema de réplicas é limitado por um raio de corte, a partir do qual as interações são consideradas pequenas e correções analíticas podem ser feitas para compensar o desprezo dessas interações (ALLEN; TILDESLEY, 2017, p. 79–81; SOLANA, 2013, p. 51). O tamanho do raio de corte depende, naturalmente, do alcance das interações em questão, sendo maior para interações de longo alcance; o raio de corte deve ser menor ou igual à metade da menor aresta da caixa de simulação (ALLEN; TILDESLEY, 2017, p. 40; MORGON; COUTINHO, 2007, p. 396).

A variação da energia de Gibbs de um processo (entre eles, o de solvatação) pode ser obtida de diferentes formas em simulação computacional, mas se destacam (LAZARIDIS; PAULAITIS, 1993) a **integração termodinâmica** (TI, de *Thermodynamic Integration*, cuja ideia principal é atribuída a Kirkwood: KIRKWOOD, 1935), a **perturbação da energia livre** (FEP, de *Free Energy Perturbation*, que parte de um formalismo desenvolvido por Zwanzig: ZWANZIG, 1954) e o **método de inserção de Widom** (WIM, de *Widom Insertion Method*, devido aos trabalhos de Benjamin Widom: WIDOM, 1963, 1982), entre outros (ALLEN; TILDESLEY, 2017, seq. 9.2; FRENKEL; SMIT, 2001, cap. 7; GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 19–24).

Tanto TI quanto FEP partem do princípio que a transição de um estado “0” para um estado “1”, associada à diferença entre as energias de Gibbs,  $\Delta G = G(1) - G(0)$ , pode ser feita por um caminho arbitrário delineado por um parâmetro de acoplamento  $\lambda$ , de modo que  $\Delta G = G(\lambda = 1) - G(\lambda = 0)$ ; este princípio é bastante geral (GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 9,12). Se  $\Delta G$  está relacionada à inserção de uma molécula numa fase com  $N$  moléculas (solvatação), a diferença  $\Delta G = G(N + 1) - G(N)$  deve ser tal que para  $\lambda = 1$  a molécula está presente no sistema, com  $N + 1$  moléculas, e caso  $\lambda = 0$  o sistema possui apenas as  $N$  moléculas do sistema original. O processo contrário também pode ser realizado, com o sistema com  $N + 1$  moléculas passando para o sistema com  $N$  moléculas pela **aniquilação** da inserida no processo direto. Dada a reversibilidade e arbitrariedade do processo,  $\Delta G(\text{inserção}) = G(N + 1) - G(N)$  ou  $\Delta G(\text{aniquilação}) = -[G(N) - G(N + 1)]$ .

A dependência de  $G$  com  $\lambda$  é feita por meio da Hamiltoniana do sistema intermediário,  $\mathcal{H}(\lambda)$ , este sendo uma função de  $\mathcal{H}(\lambda = 0)$ ,  $\mathcal{H}(\lambda = 1)$  e  $\lambda$ , muitas vezes (mas nem sempre no caso de TI) seguindo a relação (BARLETTE; FREITAS, 1999; GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 32; PHAM; SHIRTS, 2011; SINGH et al., 1987)<sup>17</sup>:

$$\mathcal{H}(\lambda) = \mathcal{H}(\lambda = 0)(1 - \lambda) + \mathcal{H}(\lambda = 1)\lambda \quad (2.2.33)$$

Em se tratando da inserção ou aniquilação de uma molécula, isto equivale a representar o potencial de interação intermolecular da molécula inserida como  $\epsilon_a(\lambda) = \lambda\epsilon_a$ ,  $\sigma_a(\lambda) = \lambda\sigma_a$  e  $q_a(\lambda) = \lambda q_a$  para cada átomo ou sítio  $a$  da molécula (JORGENSEN et al., 1988; JORGENSEN; BLAKE; BUCKNER, 1989; SINGH et al., 1987). Na integração termodinâmica, várias configurações intermediárias entre  $\lambda = 0$  e  $\lambda = 1$  são geradas, o valor de  $\langle d\mathcal{H}(\lambda)/d\lambda \rangle_\lambda$  é calculado e integrado entre estes limites (o subscrito  $\lambda$  indica estado intermediário no qual a média do termo entre parênteses angulares é calculada) (BASH et al., 1987; GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 51). Na aplicação da FEP, apenas uma simulação é necessária em princípio, onde se obtém as configurações de equilíbrio em  $\lambda = 0$ , aplica-se o valor do Hamiltoniano modificado para  $\mathcal{H}(\lambda = 1)$ , e calcula-se a média  $\langle e^{-\beta[\mathcal{H}(\lambda=1)-\mathcal{H}(\lambda=0)]} \rangle_{\lambda=0} = \langle e^{-\beta\Delta\mathcal{H}} \rangle_{\lambda=0}$ , relacionada à energia de

<sup>17</sup> A abordagem não está restrita a modificações na Hamiltoniana apenas (GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 9,12; LU; KOFKE; WOOLF, 2004).

Gibbs do processo direto,  $\Delta G(0 \rightarrow 1)$  (CIEPLAK; KOLLMAN, 1988; SINGH et al., 1987):

$$\Delta G(0 \rightarrow 1) = -\beta^{-1} \ln \langle e^{-\beta \Delta \mathcal{H}} \rangle_{\lambda=0} \quad (2.2.34)$$

A energia de Gibbs do processo inverso parte do estado com  $\lambda = 1$ , e a partir das configurações de equilíbrio deste estado faz a substituição do Hamiltoniano para  $\mathcal{H}(\lambda = 0)$  e calcula as médias:

$$\Delta G(1 \rightarrow 0) = -\beta^{-1} \ln \langle e^{\beta \Delta \mathcal{H}} \rangle_{\lambda=1} \quad (2.2.35)$$

Se os processos direto (por exemplo, a inserção de uma molécula) e inverso (neste exemplo, a remoção ou aniquilação da molécula) forem feitos de maneira reversível (o que deve ser atingido para que o trabalho associado à qualquer um dos processos corresponda a uma variação na função de estado  $G$ ), então  $\Delta G(0 \rightarrow 1) = -\Delta G(1 \rightarrow 0) = \Delta G$ . Porém isso só pode ser feito entre estados muito semelhantes, que diferem em energia em algo em torno de  $2kT$ , ou  $\sim 1,5$  kcal/mol. Deste modo, geralmente entre um estado e outro há uma **estratificação**, ou divisão da transição de  $\lambda = 0$  a  $\lambda = 1$  em janelas entre estados intermediários que não diferem mais que esta faixa de energia (GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 17–19; POHORILLE; JARZYNSKI; CHIPOT, 2010). Somando-se todas as contribuições de energias de Gibbs entre estados vizinhos com  $\lambda_k$  e  $\lambda_{k+1}$ ,  $\Delta G(\lambda_k \rightarrow \lambda_{k+1})$ , obtêm-se a energia associada ao processo  $\lambda_0 = 0 \rightarrow \lambda_n = 1$ :

$$\Delta G = \sum_{k=0}^{n-1} \Delta G(\lambda_k \rightarrow \lambda_{k+1}) = -\beta^{-1} \sum_{k=0}^{n-1} \ln \langle e^{-\beta [\mathcal{H}(\lambda_{k+1}) - \mathcal{H}(\lambda_k)]} \rangle_{\lambda_k} \quad (2.2.36)$$

Este procedimento é chamado de amostragem direta, ou **amostragem em passo único**, em que as energias de Gibbs entre processos “vizinhos” em uma direção da conversão são somadas. Existem outras formas mais práticas, exatas e precisas de calcular a energia de Gibbs usando FEP (JORGENSEN; THOMAS, 2008; LU; KOFKE; WOOLF,

2004), e também comparações entre os méritos dos métodos TI e FEP para cálculo de  $\Delta G$  na literatura (CRAMER, 2004, p. 436,437; GUNSTEREN; WEINER, 1989, p. 52; JORGENSEN; TIRADO-RIVES, 1995). Em ambas as técnicas, TI ou FEP, a energia de solvatação (inserção) é estimada como o negativo da energia de aniquilação de uma molécula  $i$  na fase  $\alpha$ , se a molécula (ou confôrmero desta) é tida como rígida (DING et al., 1995; JORGENSEN et al., 1988; JORGENSEN; TIRADO-RIVES, 2005; LIMA et al., 2006):

$$\Delta\mu_{i,\alpha}^* = -\Delta G(\text{aniquilação}) \quad (2.2.37)$$

O método de inserção de Widom se baseia em tentativas de inserir uma molécula “fantasma” (*ghost* ou *dummy*) – que não interage com outras moléculas – no sistema numa dada configuração em diferentes posições, e contabilizar se a entrada é bem-sucedida ou não no sistema. Uma das vantagens é que neste método não é necessário um sistema de referência ou de partida, como no esquema de aniquilação. Por outro lado, a eficiência do método é limitada a líquidos com baixa densidade (a taxa de aceitação da “entrada” da molécula inserida no meio é muito baixa em líquidos densos), o que tem levado a desenvolvimentos visando melhorar a taxa de aceitação da inserção, e com isso a eficácia e praticidade do método (BOULOUGOURIS; ECONOMOU; THEODOROU, 1999; SADUS, 2002, p. 341–343). O método foi inclusive estendido para fluidos não-homogêneos (PEREGO; VALSSON; PARRINELLO, 2018; WIDOM, 1978), polímeros (BOULOUGOURIS; ECONOMOU; THEODOROU, 2001) e para simulações moleculares *ab initio* (HONG; VAN DE WALLE, 2012).

### 2.2.3 Solvatação e equilíbrio conformacional

Não só os métodos apresentados na seção 2.2.2 tem sido usados para comparar a interação de diferentes substâncias com um solvente, como também tem sido usados para estudar a diferença energética entre diferentes confôrmeros de uma mesma molécula em solução. É possível prever com a equação de Onsager, por exemplo, que os confôrmeros com maior momento de dipolo são preferencialmente estabilizados em solução, quando

comparados aos confôrmeros com momento de dipolo pequeno ou nulo (JORGENSEN, 1983; REICHARDT, 2003, p. 132). Inclusive a relação entre as energias dos confôrmeros *gauche* e *anti* e o fator  $(\epsilon - 1) / (2\epsilon + 1)$  para diferentes solventes foi usada como suporte para a aproximação (KATO; ABE; TANIGUCHI, 1999; WONG; FRISCH; WIBERG, 1991), que pode ser significativamente melhorada pela inclusão da polarização do soluto pelo campo de reação e pela inclusão de quadrupolos (JORGENSEN, 1983).

Em estudos computacionais empregando solvente implícito, em geral as energias de solvatação dos diferentes confôrmeros são calculadas e usadas para comparar sua estabilidade relativa (MADURGA; VILASECA, 2001; SREERUTTUN; RAMASAMI, 2006), por vezes empregando estimativas da proporção dos confôrmeros (SCARSI; APOSTOLAKIS; CAFLISCH, 1998). Em se tratando de simulações computacionais envolvendo solventes explícitos, os métodos baseado na resolução de equações integrais obtém energias de solvatação para cada confôrmero rígido (LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006; ZICHI; ROSSKY, 1986). Tais cálculos com geometria fixa são possíveis em simulações MC ou DM, com simulações independentes (*point-to-point*) de confôrmeros rígidos e estimativas individuais de energia de solvatação via aniquilação por FEP ou TI, por exemplo (VILASECA, 1999). Porém, provavelmente devido ao custo computacional, a abordagem mais comum neste caso é tratar o soluto como uma molécula flexível, com o solvente flexível ou rígido (VILASECA, 1996). Inclui-se no Hamiltoniano do sistema o termo relativo às rotações internas que distinguem os confôrmeros, e mede-se a frequência de ocorrência dos confôrmeros no processo de amostragem, o que fornece sua população relativa e a energia de conversão (diferença de energia) entre eles (JORGENSEN, 1983; JORGENSEN; TIRADO-RIVES, 1996). Este tipo de simulação apresenta desafios no procedimento de amostragem, especialmente no equilíbrio conformacional de moléculas grandes como proteínas (HODEL et al., 1995; STRAATSMA; MCCAMMON, 1989, 1994).

Das moléculas simples cujo equilíbrio conformacional é mais estudado, certamente estão o butano e o 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), entre outras (BEVERIDGE; DICAPUA, 1989). A solvatação dos diferentes confôrmeros do 1,2-DCE, por exemplo, foi estudada por meio de equações analíticas (MCCLAIN; BEN-AMOTZ, 2002; MELÉNDEZ-PAGÁN; TAYLOR; BEN-AMOTZ, 2001), com soluções numéricas de equações integrais de teorias de líquidos (CASANOVA et al., 2007; LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006; ZICHI; ROSSKY, 1986), cálculos de SCRF usando solvente implícito (LEE; YOSHIDA;

HIRATA, 2006; SCARSI; APOSTOLAKIS; CAFLISCH, 1998; SREERUTTUN; RAMASAMI, 2006), e por meio de simulações computacionais, tanto MC (BIGOT; COSTA- CABRAL; RIVAIL, 1985; JORGENSEN; BINNING; BIGOT, 1981; MADURGA; VILASECA, 2005; VILASECA, 1996, 1999) quanto MD (BENJAMIN, 1992; DEPAEPE; RYCKAERT, 1995; MILLOT; RIVAIL, 1989, 1992); abordagens mistas também foram usadas com esta finalidade (HERNÁNDEZ et al., 2002). É bem conhecido, e já previsto no modelo de Onsager, que solventes polares tendem a estabilizar o confômero *gauche* do 1,2-DCE, que é mais abundante em soluções; sem tais interações na fase gás ideal, o confômero *anti* é o majoritário nesta fase (DEPAEPE; RYCKAERT, 1995; JORGENSEN, 1981; JORGENSEN; BINNING; BIGOT, 1981; KATO; ABE; TANIGUCHI, 1999). Tal comportamento qualitativo, e a ampla faixa de estudos desenvolvidos em torno do 1,2-DCE, torna esta molécula um protótipo para o desenvolvimento de modelos de solvatação e investigações acerca de equilíbrios conformacionais (KATO; ABE; TANIGUCHI, 1999; LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006; MADURGA; VILASECA, 2004; SREERUTTUN; RAMASAMI, 2006).

#### 2.2.4 Objetivos

Das abordagens apresentadas na seção 2.2.2, a energia de solvatação é estimada para moléculas com geometrias específicas, isto é, para confômeros rígidos. Na seção 2.2.3 algumas abordagens para estudo conformacional de moléculas em solução são brevemente discutidas. As grandezas medidas nestes estudos tipicamente correspondem às diferenças de energia de solvatação entre os confômeros (ou a energia de conversão entre eles em fase líquida), bem como a proporção relativa entre os confômeros; medidas da densidade de probabilidade associada a cada um são realizadas de acordo com a definição proposta por cada autor. Uma abordagem teórica unificada no estudo de equilíbrios conformacionais é necessária como um suporte para a associação entre os diferentes procedimentos e definições acerca deste tipo de investigação.

A TS fornece uma base sólida não só para a definição de energias de Gibbs e outras propriedades de solvatação, como também para definições importantes na caracterização de confômeros de uma mesma molécula em uma fase. Da DPC em fase gás ideal, e com as energias de Gibbs de solvatação dos diferentes confômeros, é possível construir uma

base teórica em comum para a obtenção grandezas tais como: população dos confôrmeros, energia de conversão entre estes, a probabilidade associada a esta conversão, e a definição de propriedades moleculares ponderadas pela proporção ou probabilidade associada a cada confôrmero. Esta última, por exemplo, não possui um paralelo com definições prévias pelo conhecimento dos autores.

Estas funções podem ser definidas sem a referência a um método específico no cálculo da energia de solvatação de cada confôrmero; deste modo, eles podem ser comparados entre si, e com resultados já conhecidos na literatura. Para definir e aplicar estes conceitos, escolhemos a molécula de 1,2-DCE, cujo equilíbrio conformacional em fase gasosa é estudado por meio de cálculos quânticos e em fase aquosa via o modelo de Onsager (eq. 2.2.16), o modelo SMD de solvente implícito (eq. 2.2.30) e simulação computacional MC integrada a FEP (eq. 2.2.37). O formalismo da TS, mais as definições e demonstrações propostas, são testadas assim como os métodos computacionais usados.

Ao comparar diversos trabalhos na literatura, verifica-se que muita atenção é dada às energias de conversão entre confôrmeros, bem como o perfil conformacional relativo destes em diferentes fases. Uma grandeza pouco investigada é a energia de solvatação da molécula, considerando todos os seus confôrmeros. Em simulações MC ou DM, por exemplo, ciclos de aniquilação permitem calcular a energia de solvatação de confôrmeros rígidos, mas não a proporção relativa entre eles (a menos que cálculos independentes para cada confôrmero sejam feitos); e simulações com moléculas flexíveis permitem obter energias de conversão e proporção relativa entre confôrmeros, mas não a energia de solvatação de cada um, ou da molécula com sua flexibilidade considerada. Esta energia de solvatação “total” é fundamental na TS e seu cálculo surge de maneira natural na teoria. Neste contexto, também estimamos a energia de solvatação do 1,2-DCE em água a partir dos diferentes métodos de cálculo da energia de solvatação de cada confôrmero, e comparamos as abordagens.

### 2.3 TERMODINÂMICA DE SOLVATAÇÃO E COEFICIENTE DE ATIVIDADE

A atividade termodinâmica é uma função auxiliar que facilita o entendimento de variáveis de estado de sistemas reais em comparação com um estado padrão (DEVOE,

2014, p. 257; PRIGOGINE; DEFAY, 1954, p. 89). Dada sua relação com o potencial químico de uma substância numa fase (eq. 2.1.1), a atividade, ou o coeficiente de atividade, são quase tão importantes quanto o potencial químico; talvez não tão importantes porque a atividade tipicamente é usada em um tipo de sistema, soluções, enquanto que o potencial químico é uma grandeza bem mais geral.

O significado macroscópico de atividade, derivado da sua relação com o potencial químico, tipicamente é o de uma concentração (ou pressão, se considerarmos sua relação com a fugacidade) efetiva ou corrigida (BOCKRIS; REDDY, 1998, p. 253; NASH, 2005, p. 128; OTT; BOERIO-GOATES, 2000, p. 280), uma vez que ela corrige a concentração real para um valor no qual a dependência funcional do potencial químico com a concentração (ou pressão parcial ou total) de uma substância é a mesma que em soluções (ou gases) ideais (KESTIN, 1979, p. 581; KORYTA; DVORAK; KAVAN, 1993, p. 5,6); uma grandeza que efetivamente atua nas propriedades de equilíbrio da solução (ou gás) (BERRY; RICE; ROSS, 1980, p. 905; CROW, 1994, p. 7) quando comparada com um estado padrão (PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1998, p. 22). Geralmente se considera que sua relação com as interações moleculares é de que o coeficiente de atividade agrega as interações de uma substância com as substâncias não presentes na fase correspondente ao estado padrão em questão (NASH, 2005, p. 128; PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1998, p. 22). Em se tratando do sistema de estados padrão assimétrico, no qual o estado padrão do soluto obedece a lei de Henry (comportamento de soluções ideais diluídas) em concentração unitária e o estado padrão do solvente corresponde à substância pura<sup>18</sup> (BEN-NAIM, 2006, p. 150–155; PRAUSNITZ; LICHTENTHALER; AZEVEDO, 1998, p. 222), o coeficiente de atividade é um reflexo das interações entre as moléculas do soluto, mais numerosas caso sua concentração aumente (e assim aumenta a influência do coeficiente de atividade no potencial químico); isso se excluirmos os efeitos de muitos corpos (neste caso, o efeito do soluto na mudança das interações entre as moléculas de solvente). No caso de soluções eletrolíticas, um coeficiente de atividade médio do sal é definido a partir dos coeficientes de atividade dos íons (mesmo que estes não possam ser medidos individualmente), e sua medida é relativa a uma solução hipotética com coeficiente de atividade médio igual a 1 numa concentração

---

<sup>18</sup> Este sistema favorece a aproximação de atividades à concentrações dos componentes em soluções diluídas, pois o coeficiente de atividade do soluto e do solvente tendem a 1 (no caso do solvente, a atividade também tende a 1) (KEEPORTS, 2005).

média (obtida a partir da concentração dos íons e da estequiometria do sal) unitária (DEVOE, 2014, p. 292; ROBINSON; STOKES, 2002, p. 28,29).

O coeficiente de atividade é uma grandeza fundamental no entendimento do equilíbrio químico em sistemas não-ideais, e na determinação da concentração de íons em solução. Dado que o coeficiente de atividade de não-eletrólitos é próximo a 1 em intervalos de concentração usados com frequência em Química, a atenção é muitas vezes voltada para sistemas envolvendo eletrólitos (equilíbrios redox e de precipitação, dissociação de ácidos, etc.), pois os coeficientes de atividade médios são mais sensíveis à concentração de íons (BUTLER, 1964, p. 49, 50, 428, 429, 440–448; MCGLASHAN; MCGLASHAN, 1973; SKOOG et al., 2013, p. 239–246). Em reações químicas, a dependência do coeficiente de atividade com as concentrações das substâncias em equilíbrio (MEISTER et al., 2014) é necessária para se estabelecer o valor da constante de equilíbrio, dada uma estequiometria de reação conhecida. Por outro lado, caso se conheça a constante de equilíbrio, em condições não ideais (isto é, em que os componentes têm comportamento termodinâmico distinto dos respectivos estados padrão), a composição da mistura de equilíbrio só pode ser obtida caso expressões para o coeficiente de atividade em função da concentração das substâncias, força iônica, temperatura, etc., sejam conhecidas. Sem a consideração de atividades e fugacidades, as constantes de equilíbrio de reação passam a não ser mais constantes, mesmo em temperatura e pressão fixos (BURGOT, 2017, p. 49; BUTLER, 1964, p. 9; SKOOG et al., 2013, p. 239, 240).

As medidas de potencial em células eletroquímicas, seja para cálculo de constantes de equilíbrio de reação ou para elaboração de eletrodos íon-seletivos, estão relacionadas às atividades dos íons, e não às concentrações puramente (BARD; FAULKNER, 2000, p. 51-53,74; COHEN et al., 2007, p. 74; CROW, 1994, seq. 6.4). Embora se discuta a definição de atividades individuais para íons, é fato que ela facilitou o entendimento teórico e prático de equilíbrios em soluções eletrolíticas em sistemas químicos e biológicos (KIELLAND, 1937; ROCKWOOD, 2015; SPOSITO, 1984), e a definição do pH e do eletrodo padrão de hidrogênio é feita em termos da atividade do cátion hidrogênio (BRETT; BRETT, 1993, p. 22, 23; BUCK et al., 2002; COHEN et al., 2007, p. 74; CROW, 1994, p. 97).

Conexões da atividade termodinâmica com soluções coloidais e surfactantes (RESHETNYAK et al., 2014; SHARMA et al., 2011), líquidos iônicos (HEINTZ, 2005), superfícies (TRINH et al., 2015), aerossóis (RAATIKAINEN; LAAKSONEN, 2005),

polímeros (KONTOGEORGIS et al., 1995), fluidos supercríticos (HOLLOWAY, 1977), proteínas (MCBRIDE; RODGERS, 2013), entre outras, são verificadas na literatura. E isso sem considerar o grande impacto que modelos de coeficiente de atividade tiveram na indústria e engenharia química (CHEN, 2006), o que ilustra sua importância na Química, na ciência e na sociedade.

Um grande número de modelos foi desenvolvido visando prever o coeficiente de atividade de espécies químicas em solução, tanto com relação ao estado padrão baseado na lei de Raoult (soluto líquido puro) quanto na lei de Henry (soluto idealmente diluído em solvente). A maioria dos modelos usados para expressá-lo em função da concentração do soluto, ou da concentração dos íons de um sal numa solução eletrolítica, se baseia em hipóteses e aproximações restritas ao sistema que se deseja descrever. Em função disso, apesar dos resultados muitos satisfatórios de alguns destes modelos, muitos são limitados em termos de *generalidade*. Generalidade aqui se refere à capacidade de tratar espécies atômicas e poliatômicas, eletrólitos e não-eletrólitos, misturas com número de componentes e composição arbitrária, efeitos de muitos corpos e outros efeitos quânticos, conexões entre diferentes fases, amplo regime de pressão e temperatura, expansão para vários ensembles, etc. Este tipo de limitação não ocorre, pelo menos na mesma medida, em modelos baseados na mecânica estatística.

Em termodinâmica estatística, o coeficiente de atividade com relação ao gás ideal é uma grandeza natural, sugerida já em estudos com gases imperfeitos (BURGOT, 2017, cap. 10, 2017, p. 360, 361, 378; HILL, 1960, p. 265, 266; MAYER; MAYER, 1940, p. 292, 293; MCQUARRIE, 2000, p. 224, 225). Ele é assim denominado, pois se o gás é ideal, o coeficiente de atividade é 1 e o potencial químico equivale ao do gás ideal; é diretamente proporcional à fugacidade, se a substância for um gás real (BURGOT, 2017, p. 388; HILL, 1956, p. 130). Este coeficiente de atividade pode ser interpretado de duas formas: **1)** como estando associado ao trabalho de transferência da molécula de soluto do gás ideal para uma solução de composição arbitrária (BEN-NAIM, 1974, p. 100, 2006, p. 93), com os graus de liberdade de todas as moléculas livres, mas a molécula inserida está fixa nas duas fases e, portanto, é distinguível das outras do mesmo tipo, se houverem; ou **2)** como o resultado do potencial de interação médio de uma molécula que não influencia a distribuição de probabilidade das configurações das outras moléculas que compõem o sistema, ou seja, uma molécula “fantasma” (ou *dummy*) é inserida e interage com as outras, mas estas não são influenciadas por esta molécula “fantasma” (ANDREWS, 1975, p. 213–

215; WIDOM, 1982, 2011). A primeira vem da separação do potencial químico de uma molécula numa fase em diferentes contribuições, e levou ao desenvolvimento da TS (BEN-NAIM, 2001); a segunda interpretação vem de um olhar mais detalhado da parte configuracional da função de partição e do potencial químico, e iniciou o desenvolvimento da teoria de distribuição de potencial e do método de inserção de Widom (LORING; KOGA; BEN-AMOTZ, 2018). Vamos representar este coeficiente de atividade como  $\gamma_{i,\alpha}^{\text{ig}}$  ou simplesmente  $\gamma_i^{\text{ig}}$  para uma substância  $i$  na fase  $\alpha$  daqui por diante e, posteriormente, focaremos na interpretação de acordo com a TS. Coeficientes de atividade em relação à solução diluída (ds, de *diluted solution*) ou a um estado padrão qualquer (ss, de *standard state*), serão representados por  $\gamma_i^{\text{ds}}$  e  $\gamma_i^{\text{ss}}$ , respectivamente.

Das teorias baseadas na mecânica estatística e empregadas para descrever o coeficiente de atividade, podemos encontrar dois tipos: teorias voltadas diretamente para soluções, e teorias de líquidos que permitem investigação de soluções. No primeiro grupo encontram-se as teorias de McMillan-Mayer e de Kirkwood-Buff para soluções. Ambas levam a resultados numéricos caso o sistema seja especificado, mas se distanciam pela sua capacidade de fornecer uma melhor compreensão da termodinâmica de soluções mesmo sem este pré-requisito. No segundo grupo temos as teorias das equações integrais de líquidos (IET) e os métodos de perturbação termodinâmica (TPM, de *Thermodynamic Perturbation Methods*). Seu ponto forte reside na obtenção de expressões práticas (fechadas) para o cálculo de grandezas termodinâmicas, entre elas o coeficiente de atividade, ao serem especificadas estrutura e interações entre as moléculas. As quatro abordagens citadas permitem o tratamento de sistemas de múltiplos componentes moleculares.

### 2.3.1 Coeficientes de atividade nas teorias de McMillan-Mayer e Kirkwood-Buff

A teoria de McMillan-Mayer (MCMILLAN; MAYER, 1945) é desenvolvida de maneira equivalente à expansão virial de gases reais em mecânica estatística. Neste caso, pode-se demonstrar que a pressão do gás,  $p$ , obedece à seguinte expansão em termos de

sua densidade em número  $\rho$  (BEN-NAIM, 1992, p. 30; BURGOT, 2017, p. 366,367; HILL, 1960, p. 261; MCQUARRIE, 2000, p. 223):

$$\beta p = \rho + B_2(T)\rho^2 + B_3(T)\rho^3 + \dots \quad (2.3.1)$$

em que  $B_2$  está associado às interações entre pares de moléculas,  $B_3$  entre três moléculas, e assim sucessivamente. Estes parâmetros são integrais das chamadas funções de Mayer (BEN-NAIM, 1992, p. 34; MAYER; MAYER, 1940, p. 277; MCQUARRIE, 2000, p. 228–233; STECKI, 1990), e o coeficiente de atividade do gás (com relação ao gás ideal) pode ser obtido a partir destes parâmetros (HILL, 1960, p. 266).

Na teoria de McMillan-Mayer, a pressão osmótica da solução  $\Pi$  é expressa como uma expansão em potências da densidade em número do soluto na solução. Numa mistura binária com componentes 1 (solvente) e 2 (soluto) (BEN-NAIM, 1992, p. 398; HILL, 1960, p. 345):

$$\beta \Pi = \rho_2 + B_2^*(\mu_1, T)\rho_2^2 + B_3^*(\mu_1, T)\rho_2^3 + \dots \quad (2.3.2)$$

Os parâmetros  $B_2^*(\mu_1, T)$ ,  $B_3^*(\mu_1, T)$ , etc., são análogos aos parâmetros  $B_2(T)$ ,  $B_3(T)$ , etc., no caso do gás real (eq. 2.3.1), no sentido de que eles se referem às interações entre pares de moléculas, triplas, etc., embora neste caso envolvendo moléculas de soluto na solução. O vínculo pode ser plenamente estabelecido, pois se o efeito do solvente é retirado,  $\Pi = p$ ,  $B_2^*(\mu_1, T) = B_2(T)$ ,  $B_3^*(\mu_1, T) = B_3(T)$ , etc (BEN-NAIM, 1992, p. 398; HILL, 1956, p. 272, 1960, p. 346). A presença do solvente afeta estes parâmetros, pois as funções de Mayer são dadas não em termos das interações entre moléculas de soluto apenas, mas do potencial de força média entre elas considerando a influência ou efeito do solvente (HILL, 1960, p. 348, 349; MCQUARRIE, 2000, p. 327; VAFAEI; TOMBERLI; GRAY, 2014). O solvente é tratado de maneira diferente do soluto, e assume-se que seu potencial químico  $\mu_1$  é constante, ou seja, independe de  $\rho_2$  (SIMONIN, 1996). Isso equivale a assumir um modelo de solvente implícito (ou dielétrico contínuo), no qual este interage com o soluto, e afeta as interações das moléculas de soluto de maneira constante e

uniforme, por exemplo, por meio de uma constante dielétrica nas interações eletrostáticas, por exemplo (BREIL; MOLLERUP, 2006). Por isso se é dito que a teoria de McMillan-Mayer serve de base para modelos de solvatação com solvente implícito (HAYNES; NEWMAN, 1998; SIMONIN, 1996).

O coeficiente de atividade do soluto na teoria de McMillan-Mayer é dado em termos de coeficientes  $\beta_k(\mu_1, T)$ , relacionados aos coeficientes  $B_k^*(\mu_1, T)$  por meio de:

$$B_n^*(\mu_1, T) = -\left(\frac{n-1}{n}\right)\beta_{n-1}(\mu_1, T) \quad (2.3.3)$$

E o coeficiente de atividade calculado por (BEN-NAIM, 1992, p. 408; HILL, 1959, 1960, p. 246):

$$\ln \gamma_2^{\text{ds}} = -\sum_{k \geq 1} \beta_k(\mu_1, T) \rho_2^k \quad (2.3.4)$$

Este coeficiente de atividade é dado em um ensemble *semi-grande-canônico*, no qual  $N$  (número total de moléculas),  $T$  e  $\mu_1$  (mas não  $\mu_2$ ) são constantes (isto é, o sistema é aberto com relação à 2, mas não com relação à 1) (HAYNES; NEWMAN, 1998; HILL, 1960, p. 342). Os coeficientes de atividade de dados experimentais geralmente são dados na convenção de Lewis-Randall/Gibbs, com  $N$ ,  $p$  e  $T$  constantes (ensemble isobárico-isotérmico) (HAMAD; MANSOORI, 1990), de modo que para uma comparação entre as previsões da teoria de McMillan-Mayer e tais dados uma conversão é necessária (BREIL; MOLLERUP, 2006; HAYNES; NEWMAN, 1998; HILL, 1960, seq. 19–2; SIMONIN, 1996). Atenção também deve ser dada à conversão do coeficiente de atividade entre diferentes escalas de concentração, já que a teoria refere-se à escala de concentração molar, e muitas medidas experimentais, sobretudo em soluções eletrolíticas, são dadas em termos de molalidade (BURGOT, 2017, p. 114; GLASSTONE, 1942, p. 135). Essas duas conversões por vezes são confundidas entre si (SIMONIN; BLUM; TURQ, 1996).

A teoria de McMillan-Mayer é bastante geral, sendo válida para espécies esféricas (átomos, íons, radicais) e moleculares, podendo ser estendida para uma mistura com número arbitrário de componentes, e para o estudo de soluções eletrolíticas. O número de

espécies tratadas como soluto (explicitamente) ou solvente (implicitamente) também pode ser escolhido (BEN-NAIM, 1992, p. 398); as moléculas de solvente (ou seja, as tratadas implicitamente) atuam de maneira efetiva, como no caso da mistura binária (HILL, 1956, seq. 40). Embora essa diferenciação seja comumente associada à teoria, não é obrigatória, e tanto soluto quanto solvente podem ser tratados explicitamente (HAYNES; NEWMAN, 1998). A teoria encontrou principal aplicação no cálculo de pressão osmótica, e recentemente foi vinculada à teoria da distribuição de potencial de Widom (VAFAEI; TOMBERLI; GRAY, 2014).

A teoria de Kirkwood-Buff (KB) (KIRKWOOD; BUFF, 1951) começou como uma abordagem alternativa à teoria de McMillan-Mayer (HILL, 1956, p. 262, 1960, p. 340; NEWMAN, 1994), e ambas compartilham algumas características, como o ensemble no qual são construídas, o grande-canônico (que pode ser convertido no ensemble o semi-grande-canônico, entendido como um caso especial do grande-canônico, caracterizado pela condição adicional  $d\mu_1 = 0$ ) (NEWMAN, 1994), e pelo fato de serem exatas, e por isso consideradas equivalentes (BEN-NAIM, 2006, p. viii; BURGOT, 2017, p. 526; HILL, 1956, p. 262, 1960, p. 362) e, por isso, até certo ponto podem ser convertidas uma na outra. Algumas diferenças importantes, no entanto, podem ser apontadas.

Enquanto que teoria de McMillan-Mayer tem como base as funções de Mayer, a teoria de KB tem como base as integrais de Kirkwood-Buff (KBI),  $G_{ij}$ , relacionadas às funções de correlações de pares entre as moléculas  $i$  e  $j$ ,  $g_{ij}^{(2)}(r)$  (dada uma média na orientação das duas):

$$G_{ij} = 4\pi \int_{r=0}^{\infty} [g_{ij}^{(2)}(r) - 1] r^2 dr \quad (2.3.5)$$

Com estas funções, várias propriedades termodinâmicas de misturas podem ser obtidas, tais como compressibilidade isotérmica, volumes molares dos componentes, potenciais químicos (BEN-NAIM, 2006, p. 121; NEWMAN, 1994), e o coeficiente de atividade em relação solução diluída (ds) do soluto 1 no solvente 2, no ensemble NpT e na

escala de concentração molar (BEN-NAIM, 1992, p. 388; BURGOT, 2017, p. 475; NEWMAN, 1994):

$$\ln \gamma_2^{\text{ds}} = -\beta^{-1} \int_0^{\rho_2} \left[ \frac{G_{22} - G_{12}}{1 + \rho_2(G_{22} - G_{12})} \right] d\rho_2 \quad (2.3.6)$$

No ensemble semi-grande-canônico, as expressões para pressão osmótica e coeficiente de atividade na teoria KB se mostram equivalentes às eqs. 2.3.2 e 2.3.3, respectivamente (BEN-NAIM, 1992, p. 393). Estudos envolvendo o coeficiente de atividade e a teoria KB para moléculas neutras (e com relação à convenção de estados padrão simétrica) foram realizados por Hamad e Mansoori (HAMAD; MANSOORI, 1990). Em casos limites, a teoria resulta no modelo de Debye-Hückel para o coeficiente de atividade médio (KUSALIK; PATEY, 1987), e nas equações de Margules de dois sufixos para coeficiente de atividade em misturas de moléculas neutras (BEN-NAIM, 2006, cap. L; GRAY; GUBBINS; JOSLIN, 2011, p. 805).

Uma grande vantagem da teoria de Kirkwood-Buff é que as grandezas são obtidas em função de  $G_{ij}$ , que depende apenas da estrutura local em torno das espécies em solução; ou seja, não necessita explicitamente de uma expressão para o potencial de interação entre elas (NEWMAN, 1994). Isso significa que os valores de  $G_{ij}$  podem ser estimados não só teoricamente, por soluções das equações integrais de líquidos (KOJIMA; KATO; NOMURA, 1984) e simulações computacionais (KRÜGER et al., 2013; WEDBERG et al., 2010), que dependem das interações entre as moléculas, mas por medidas experimentais das funções de correlações de pares entre átomos e sítios das moléculas, que podem ser obtidas do fator de estrutura em medidas de difração (DONKERSLOOT, 1979). Com isso, a solvatação e interações entre os diferentes componentes da solução pode ser estudada diretamente a partir dos dados experimentais. Este tipo de investigação ficou ainda mais facilitada com o desenvolvimento da inversão da teoria de KB, que fornece expressões para  $G_{ij}$  a partir de medidas experimentais macroscópicas, sem a necessidade de usar funções estruturais como  $g_{ij}^{(2)}$ , levando assim a um aumento na popularidade da teoria (BEN-NAIM, 2006, p. viii–ix, 114; BEN-NAIM, 1977; VAF AEI; TOMBERLI; GRAY, 2014). Esta abordagem permite o escrutínio da natureza local da solvatação sem o uso de

modelos moleculares, muito embora a integração da teoria KB e simulações computacionais tem se mostrado promissora (GEE et al., 2011; WEERASINGHE; SMITH, 2003b, 2003c).

A teoria de KB é válida para espécies atômicas (isto é, esféricas) ou poliatômicas. No segundo caso, as funções  $g_{ij}^{(2)}$  incorporam uma média nas orientações das moléculas  $i$  e  $j$  (BEN-NAIM, 2006, p. 101; BEN-NAIM, 1977; GRAY; GUBBINS; JOSLIN, 2011, p. 787); por isso simulações computacionais visando obter  $G_{ij}$  se baseiam em correlações entre os centros de massa das moléculas (WEDBERG et al., 2010; WEERASINGHE; SMITH, 2003a). O tratamento também pode ser colocado em termo das funções de correlação radiais entre os sítios das moléculas, como no caso do modelo RISM (IMAI; KINOSHITA; HIRATA, 2000).

Comparando as teorias de KB e de McMillan-Mayer, tem-se que a primeira é útil a partir de  $g_{ij}^{(2)}$ , enquanto que na segunda há a necessidade de se especificar os potenciais de interação entre as moléculas de soluto (e como ele é afetado pela presença implícita ou não do solvente). A obtenção dos parâmetros  $B_2^*$ ,  $B_3^*$ , etc., necessita em certo ponto da aplicação da aproximação de aditividade aos pares (isto é, da representação da energia potencial total do sistema em função de potenciais entre pares de moléculas: BEN-NAIM, 1992, p. 33, 34; BURGOT, 2017, p. 526). Mesmo num elevado nível de aproximação, isso não é necessário na teoria de KB. No entanto, em tal nível as teorias levam a resultados equivalentes (BEN-NAIM, 2006, p. 172), o que foi comprovado experimentalmente (PATIL; DAGADE, 2004).

### 2.3.2 Coeficientes de atividade por meio de equações integrais e perturbação termodinâmica

As teorias de equações integrais de líquidos fornecem um meio de obter propriedades termodinâmicas a partir de funções estruturais, tipicamente  $g^{(2)}$  (ver seção 2.2.2.2). Grandezas estruturais e termodinâmicas estão relacionadas por equações (as mais populares são as equações ou rotas de pressão, de compressibilidade e de energia: BARKER; HENDERSON, 1972; mas outras são conhecidas: SANTOS, 2016), e por meio delas o potencial químico de excesso com relação à solução diluída pode ser obtido; este

está diretamente relacionado ao coeficiente de atividade. Por exemplo, para uma espécie esférica 2 em uma mistura de esferas 1 e 2, que interage via potenciais  $u_{21}$  e  $u_{22}$  com as esferas 1 e 2, respectivamente, a uma distância  $r$ , é possível mostrar que o potencial químico  $\mu_2$  é tal que (BEN-NAIM, 2006, p. 96; GRAY; GUBBINS; JOSLIN, 2011, p. 639):

$$\begin{aligned} \mu_2 = & \beta^{-1} \ln \rho_2 \Lambda_2^3 \\ & + 4\pi \int_{\xi=0}^{\xi=1} \left\{ \rho_1 \int_{r=0}^{\infty} u_{21}(r) g_{21}^{(2)}(r, \xi) r^2 dr \right. \\ & \left. + \rho_2 \int_{r=0}^{\infty} u_{22}(r) g_{22}^{(2)}(r, \xi) r^2 dr \right\} d\xi \end{aligned} \quad (2.3.7)$$

Aqui a função de correlação de pares entre 2 e  $j$  (para  $j = 1, 2$ ),  $g_{2j}^{(2)}$ , depende de um parâmetro (ou fator) de acoplamento  $\xi$ , o qual é integrado após a integração em  $r$ ; isto para todos os pares de esferas 2 (à qual refere-se o potencial químico) e  $j$ . As variáveis  $\rho_2$  e  $\Lambda_2$  são a densidade em número e o comprimento de onda térmico de de Broglie da espécie 2, respectivamente. O primeiro termo da eq. 2.3.7 corresponde ao potencial químico do gás ideal, e o somatório do segundo equivale à  $\beta^{-1} \ln \gamma_2^{\text{ig}}$ , sendo  $\gamma_2^{\text{ig}}$  o coeficiente de atividade da espécie 2 com relação a seu gás ideal com densidade em número  $\rho_2$ . Para que o potencial químico do soluto 2 corresponda ao de uma solução diluída, em solvente 1 puro, quando  $\rho_2 \rightarrow 0$ , basta definir as funções  $u_{21}^\bullet$  e  $g_{21}^{\bullet(2)}$ , correspondentes a este estado padrão, e somar o termo  $4\pi \rho_1^\bullet \int_{\xi=0}^{\xi=1} \left\{ \int_{r=0}^{\infty} u_{21}^\bullet(r) g_{21}^{\bullet(2)}(r, \xi) r^2 dr \right\} d\xi$  dos dois lados da eq. 2.3.7, sendo  $\rho_1^\bullet$  a densidade em número do solvente puro. Assim, o potencial químico do soluto no solvente puro (solução diluída) é, pela eq. 2.3.7 (HILL, 1960, p. 310):

$$\mu_2(\rho_2 \rightarrow 0) = \mu_2^{\text{ds}} = \beta^{-1} \ln \rho_2 \Lambda_2^3 + 4\pi \int_{\xi=0}^{\xi=1} \left\{ \rho_1^\bullet \int_{r=0}^{\infty} u_{21}^\bullet(r) g_{21}^{\bullet(2)}(r, \xi) r^2 dr \right\} d\xi \quad (2.3.8)$$

Na aproximação de potencial de pares,  $u_{21}^\bullet = u_{21}$ , mas a estrutura das espécies 1 em torno da espécie 2 é influenciada pela densidade em número  $\rho_2$ , de modo que  $g_{21}^{\bullet(2)} \neq g_{21}^{(2)}$  mesmo com esta aproximação. O coeficiente de atividade com relação à solução diluída de 2 em 1,  $\gamma_2^{\text{ds}}$ , é tal que:

$$\begin{aligned}
 \mu_2 - \mu_2^{\text{ds}} &= \beta^{-1} \ln \gamma_2^{\text{ds}} \\
 &= 4\pi\beta^{-1} \int_{\xi=0}^{\xi=1} \left\{ \rho_1 \int_{r=0}^{\infty} u_{21}(r) g_{21}^{(2)}(r, \xi) r^2 dr \right. \\
 &\quad + \rho_2 \int_{r=0}^{\infty} u_{22}(r) g_{22}^{(2)}(r, \xi) r^2 dr \\
 &\quad \left. - \rho_1^\bullet \int_{r=0}^{\infty} u_{21}^\bullet(r) g_{21}^{\bullet(2)}(r, \xi) r^2 dr \right\} d\xi
 \end{aligned} \tag{2.3.9}$$

Em soluções diluídas  $\mu_2 - \mu_2^{\text{ds}} \cong 0$ , ou  $\gamma_2^{\text{ds}} \cong 1$ , de modo que a eq. 2.3.9 pode ser aproximada à eq. 2.3.10, e o coeficiente de atividade depende das interações entre moléculas de soluto, e de sua distribuição espacial.

$$\beta^{-1} \ln \gamma_2^{\text{ds}} = 4\pi\beta^{-1} \rho_2 \int_{\xi=0}^{\xi=1} \left\{ \int_{r=0}^{\infty} u_{22}(r) g_{22}^{(2)}(r, \xi) r^2 dr \right\} d\xi \tag{2.3.10}$$

A partir de expressões para o potencial químico em função do parâmetro de acoplamento (método de Kirkwood: GRAY; GUBBINS; JOSLIN, 2011, p. 638), é possível calcular o coeficiente de atividade em relação ao gás ideal, ou a outro estado padrão. Elas dependem de potenciais de interação e funções de correlação de pares, estas podendo ser obtidas pelas abordagens numéricas discutidas na seção 2.2.2.2, ou por meio de aproximações e modelos simplificados, levando a equações exatas (HEYES; SANTOS, 2018; KISELYOV; MARTYNOV, 1990; RASAIHAH; FRIEDMAN, 1968). As aplicações mais recentes desta abordagem correspondem às que usam o modelo RISM para calcular o

coeficiente de atividade de íons em solução (JOUNG; LUCHKO; CASE, 2013; SCHMEER; MAURER, 2010; YOSHIDA; PHONGPHANPHANEE; HIRATA, 2007), através de equações como a eq. 2.2.24, para diferentes condições de fechamento.

Os métodos perturbativos em termodinâmica tipicamente envolvem a separação do potencial de interação das moléculas constituintes do sistema,  $u(r)$  para um sistema de moléculas de apenas um tipo, em duas contribuições: uma relativa a um sistema de referência, e outra relativa à uma perturbação energética que leva o sistema de referência ao sistema analisado (GUBBINS, 1985, p. 248; SOLANA, 2013, p. 84). Assim:

$$u(r) = u_0(r) + u_1(r) \quad (2.3.11)$$

Muito da inspiração por trás dessa separação se baseia em quão bem representadas são as propriedades estruturais de líquidos reais simples (monoatômicos com forças de interação de curta distância, como gases nobres líquidos) por meio de fluidos de esferas rígidas, ou que interagem apenas de maneira repulsiva, especialmente em elevadas densidades e temperaturas; a parte atrativa sendo mais uma perturbação da energia potencial total do sistema (GUBBINS, 1985, p. 250, 251; HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 109; MCQUARRIE, 2000, p. 299–302; SOLANA, 2013, p. 6). Expandindo-se a perturbação  $u_1(r) = u(r) - u_0(r)$  de diferentes formas, é possível obter expressões para grandezas termodinâmicas e estruturais de fluidos a partir destas grandezas dos fluidos de referência, e de integrais que fazem a conversão para o sistema com potencial de interação  $u(r)$ . Esta abordagem pode ser usada para expandir a energia de Helmholtz  $A$ , por exemplo, como proposto primeiramente por Zwanzig (chamada de *expansão de altas temperaturas*) (HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 112; SOLANA, 2013, p. 134; ZWANZIG, 1954):

$$\beta A = \beta A_0 + \beta \langle U_{ij} \rangle_0 - \frac{\beta^2}{2} \{ \langle U_{ij}^2 \rangle_0 - \langle U_{ij} \rangle_0^2 \} + \dots, \quad U_{ij} = \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n u_{ij} \quad (2.3.12)$$

em que  $u_{ij}$  é o potencial de interação entre pares de moléculas  $i$  e  $j$ , uma dada configuração do sistema composto por  $n$  destas espécies, e  $A_0$  é a energia de Helmholtz do sistema de referência, que pode ser obtida a partir de sua equação de estado. Truncar os termos de ordem superior a 1 resulta na teoria de perturbação de primeira ordem (SOLANA, 2013, p. 139); esta aproximação, também chamada de aproximação de alta temperatura (*High Temperature Approximation*, ou HTA), equivale à aproximar  $\langle e^{-\beta U_{ij}} \rangle_0 \cong e^{-\beta \langle U_{ij} \rangle_0}$  (MCQUARRIE, 2000, p. 304), e a estrutura do líquido não é afetada pela perturbação (isto é, a função de correlação de pares é devida unicamente ao sistema de referência) (HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 113). Tratamentos com termos de ordem 2 ou maiores são desenvolvidos em teorias como as de Barker-Henderson (BH) (BARKER; HENDERSON, 1967a, 1967b) e de Weeks-Chandler-Andersen (WCA) (ANDERSEN; CHANDLER, 1970, 1971; WEEKS; CHANDLER; ANDERSEN, 1971), para esferas rígidas ou não como fluidos de referência, respectivamente (MCQUARRIE, 2000, p. 306–320; SOLANA, 2013, p. 144–150).

A grande vantagem dos métodos perturbativos, e que levaram ao aumento de sua popularidade, reside no estado de referência, pois tipicamente é um fluido puro ou uma mistura sobre o qual se conhece as propriedades termodinâmicas e estruturais; estas podem ser usadas, juntamente com a consideração do termo perturbativo, para estudar fluidos mais complexos (SOLANA, 2013, p. 84). Muitas vezes o fluido de referência é composto de esferas rígidas (HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 109; SOLANA, 2013, p. 6, 107, 135). Para um fluido puro com densidade em número  $\rho$ , baseado numa perturbação de um fluido de referência com função de correlação de pares  $g_0(r)$ , o uso da HTA implica que a energia de Helmholtz é dada por (BARKER; HENDERSON, 1972; BEN-NAIM, 1992, p. 339; MCQUARRIE, 2000, p. 304; SOLANA, 2013, p. 139):

$$A = A_0 + 2\pi\beta\rho^2V \int_{r=0}^{\infty} u_1(r)g_0(r)r^2dr \quad (2.3.13)$$

Generalizações para misturas, em que o fluido de referência possui um ou mais componentes, foram desenvolvidas por Leonard et al. (LEONARD; HENDERSON; BARKER, 1970), entre outros (SOLANA, 2013, seq. 7.4.2).

Uma das mais bem sucedidas aplicações dos métodos perturbativos no cálculo de coeficiente de atividade se deve ao uso de esferas rígidas como sistema de referência, e o cálculo da função de correlação de pares pela equação de OZ e condição de fechamento MSM ou MSA (LEBOWITZ; PERCUS, 1966) (*Mean Spherical Model* ou *Mean Spherical Approximation*) em solvente implícito, dado que o modelo compete em popularidade com o de Debye-Hückel (MARIBO-MOGENSEN; KONTOGEOORGIS; THOMSEN, 2012). A contribuição das esferas rígidas é calculada a partir de uma equação de estado, como a de Boublik-Mansoori-Carnahan-Starling-Leland (BMCSL) para misturas (CARNAHAN; STARLING, 1969; GHOTBI et al., 2003; MANSOORI et al., 1971). Além de soluções de íons descritos como esferas rígidas carregadas em um solvente implícito (WAISMAN; LEBOWITZ, 1970, 1972a, 1972b) ou explícito (esferas rígidas com momento de dipolo) (WERTHEIM, 1971), soluções exatas para outros modelos aplicando esferas rígidas como referência e MSA para obtenção da função de correlação de pares foram desenvolvidas, como para misturas de esferas polares (ADELMAN; DEUTCH, 1973) e para soluções iônicas com a possibilidade de formação de pares iônicos em solvente explícito (HOLOVKO; KAPKO, 1998). Deste modo, o coeficiente de atividade de moléculas neutras (KHOSHKBARCHI; VERA, 1996, 1998) ou o coeficiente de atividade médio de soluções eletrolíticas (CORTI, 1987; GHOTBI et al., 2003; LU; YU; LI, 1993; MOLERO; OUTHWAITE; BHUIYAN, 1992; SIMONIN; BLUM; TURQ, 1996) tem sido obtido a partir de métodos perturbativos.

### 2.3.3 Coeficientes de atividade e TS

Ben-Naim estabeleceu a relação entre este coeficiente de atividade (em relação ao gás ideal) e a teoria de soluções de Kirkwood-Buff, e ao processo de acoplamento de uma molécula em uma fase (método de Kirkwood, apresentado na seção 2.3.2) (BEN-NAIM, 1974, seq. 3.5, 4.7-4.9, 2006, seq. 3.4.3, 3.4.5). Além disso, ele estabeleceu uma relação entre o coeficiente de atividade e a diferença entre as energias de solvatação da molécula  $i$  na fase  $\alpha$ , e de  $i$  numa fase padrão que se comporta como uma solução ideal diluída (BEN-NAIM, 1987, p. 24):

$$\gamma_{i,\alpha}^{\text{ds}} = e^{\beta(\Delta G_{i,\alpha}^* - \Delta G_{i,\text{ds}}^*)} \quad (2.3.14)$$

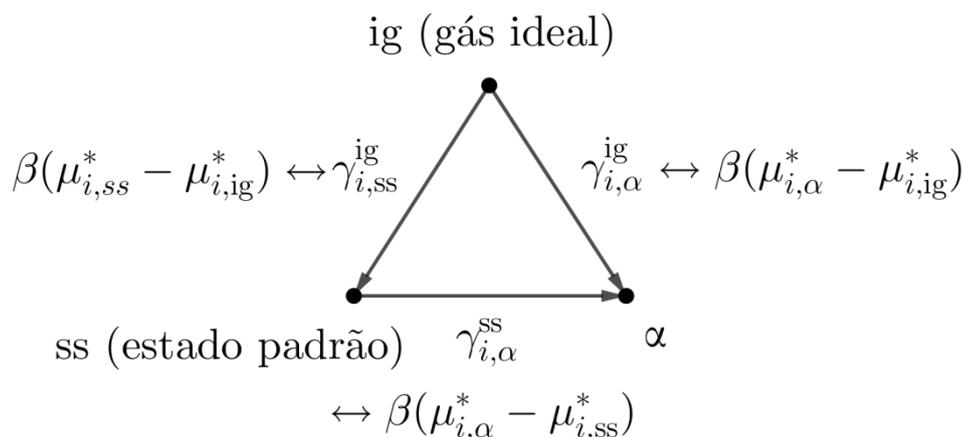
A eq. 2.3.14 é importante, pois a partir dela é possível usar quaisquer modelos ou equações deduzidas para a energia de solvatação de misturas homogêneas (como as apresentadas na seção 2.2) para estimativa do coeficiente de atividade nestas soluções. Enquanto ela estabelece esta conexão – entre energias de Gibbs de solvatação e coeficiente de atividade – a relação entre o coeficiente de atividade de  $i$  em  $\alpha$  com relação a um estado padrão pode ser obtida pela relação entre o coeficiente de atividade em relação ao gás ideal e o pseudo-potencial químico (BEN-NAIM, 1974, seq. 3.6):

$$\mu_{i,\alpha}^* = -\beta^{-1} \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{ig}} \quad (2.3.15)$$

Pela definição de energia de Gibbs de solvatação em uma fase  $\alpha$  e em um estado padrão ss,  $\Delta G_{i,\alpha}^* - \Delta G_{i,\text{ss}}^* = \mu_{i,\alpha}^* - \mu_{i,\text{ss}}^*$ , de modo que:

$$\gamma_{i,\alpha}^{\text{ss}} = e^{\beta(\mu_{i,\alpha}^* - \mu_{i,\text{ss}}^*)} = e^{\beta(\beta^{-1} \ln \gamma_{i,\text{ss}}^{\text{ig}} - \beta^{-1} \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{ig}})} = \frac{\gamma_{i,\text{ss}}^{\text{ig}}}{\gamma_{i,\alpha}^{\text{ig}}} \quad (2.3.16)$$

Esta equação estabelece a conexão entre os coeficientes de atividade com relação ao gás ideal, expressos por diferentes teorias em mecânica estatística, e o coeficiente de atividade em relação a um estado padrão arbitrário ss, tipicamente uma solução ideal ou idealmente diluída. A relação entre os diferentes coeficientes de atividade e as diferenças entre pseudo-potenciais químicos está ilustrada na **Figura 3**:



**Figura 3** - Esquema para representação entre coeficientes de atividade de  $i$  na fase  $\alpha$  baseados no gás ideal (ig) ou em um estado padrão arbitrário (ss), e a relação entre estes coeficientes e os pseudo-potenciais químicos de  $i$  em ig, ss e na fase  $\alpha$ .

### 2.3.4 Objetivos

Modelos para o coeficiente de atividade são, geralmente, construídos especificamente para certos sistemas, com limitada generalização. Isso dificulta a melhoria destes modelos, e a construção de novos baseados em novas hipóteses para outros sistemas. Já modelos construídos com base na termodinâmica estatística dos sistemas possuem generalidade e se mostram eficazes no estudo de diversos sistemas. Propomos então um formalismo para descrever o coeficiente de atividade a partir da TS. A partir do resultado da TS no qual se descreve o coeficiente de atividade como associado ao trabalho de transferência do soluto de uma fase correspondente ao estado padrão para uma solução de composição arbitrária, dividimos esta transferência em duas etapas, na qual uma corresponde à formação de uma cavidade, e outra à “ativação” das outras contribuições energéticas da interação do soluto com as moléculas do meio. Esta divisão já foi usada por Lee e Graziano para energia de solvatação, e também demonstrada possível por Ben-Naim. Nossa contribuição consiste na aplicação da abordagem para a determinação de coeficientes de atividade, contexto no qual a separação se mostra útil em justificar o uso de outra aproximação, a de alta temperatura de Zwanzig (ou aproximação de pequenas flutuações, como preferimos renomear), no caso do cálculo do coeficiente de atividade.

Investiga-se o coeficiente de atividade de moléculas neutras em solvente implícito, visando correlacionar a teoria com os resultados de McMillan-Mayer, mas a partir de uma

demonstração significativamente mais simples e de acordo com a TS, e a extensão para soluções eletrolíticas, correlacionando o coeficiente de atividade médio com processos de inserção sequencial dos íons que compõem um eletrólito com grau de dissociação arbitrário. Entretanto, assumir que o solvente é um meio dielétrico contínuo – ou de maneira equivalente no caso do coeficiente de atividade, usar a aproximação de potenciais aditivos aos pares – é um nível de aproximação da teoria que pode ser evitado. Não só apresentamos expressões para este caso, como indicamos outras que permitem considerar efeitos de muitos corpos e do solvente explícito caso as propriedades estruturais da solução sejam conhecidas ou passíveis de obtenção por cálculo numérico ou simulação computacional.

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 CÁLCULOS EM GÁS IDEAL

Para investigar os graus de liberdade internos do 1,2-DCE em fase gás ideal, e na fase aquosa quando usando um modelo implícito de solvente, utilizou-se o programa Gaussian 09W (FRISCH et al., 2009) na temperatura 298 K e pressão 1 atm. Após a otimização de geometria no nível de teoria MP2/cc-pVTZ, rotações em torno do ângulo  $\phi$  entre os átomos de cloro foram realizadas para gerar cada confômero, de 0° a 180°, em intervalos de 5° (os ângulos de 180° a 360° seguem dos resultados de 0° a 180° por simetria). Então otimizações da geometria de cada confômero – restringindo apenas o ângulo diedral (usando a opção *modred* e imobilizando (*freezing*) o ângulo) – foram realizadas. Para cada estrutura otimizada foi realizada a análise vibracional e o modo normal associado à rotação interna foi retirado da função de partição vibracional total, como descrito na seção 4.2.2. A partir destes resultados, usamos as funções de partição rotacionais e vibracionais (com relação ao poço de potencial, *bottom*) de cada confômero na sua estrutura de equilíbrio (mínimo). A energia eletrônica, sem a correção de ponto zero, das geometrias otimizadas foi calculada usando tanto MP2/cc-pVTZ (para propriedades em fase gasosa), quanto o método B3LYP/6-31G(d) usado para calcular as energias de solvatação com solvente implícito. Com estas três contribuições (eletrônica, vibracional e rotacional), foi possível estimar a DPC e as energias de Gibbs de conversão entre os confômeros *gauche* e *anti* por meio da integração dos ângulos diedrais entre 120° e 240°, como descrito anteriormente (JORGENSEN, 1981) – ao que nos referiremos como determinação da “proporção populacional”. A integração numérica foi executada por meio do método do trapezóide.

Também estimamos o diâmetro de cada confômero pela integração do volume dentro da superfície de iso-densidade eletrônica (comando *volume=tight density=MP2*) no nível de teoria MP2/cc-pVTZ e granulação de 0,001  $e/a_0^3$ , além do momento de dipolo de cada confômero.

## 3.2 CÁLCULOS EM SOLUÇÃO AQUOSA

As geometrias otimizadas em gás ideal de cada confômero foram usadas para calcular a energia de Gibbs de solvatação por meio de três rotas: modelo de Onsager (eq. 2.2.16), solvente implícito através do modelo SMD (eq. 2.2.30), e solvente explícito com Monte Carlo (eq. 2.2.37). O cálculo foi realizado variando o ângulo diedral  $\phi = 0^\circ$  até  $\phi = 180^\circ$  em intervalos de  $5^\circ$ , e em todos os casos a DPC do 1,2-DCE em solução aquosa, as energias de Gibbs de conversão entre os confômeros, as proporções populacionais e a energia de Gibbs de solvatação do 1,2-DCE foram estimadas e comparadas. As integrações necessárias foram realizadas por meio do método do trapezóide, dada a pequena diferença entre os pontos das curvas, e para minimizar o uso de modelos matemáticos para o ajuste das mesmas. Entretanto, devido ao pequeno número de energias de aniquilação para cada confômero analisado por meio de MC, ajustamos uma curva gaussiana para estimar o comportamento geral destas energias em função do ângulo diedral, e a equação da energia de solvatação em função deste ângulo foi usada para obter a energia de aniquilação (e de solvatação) de cada confômero em intervalos de  $5^\circ$  (mesmo intervalo mínimo entre confômeros nos cálculos em fase gasosa ideal).

### 3.2.1 Modelo de Onsager

Com o diâmetro e o momento de dipolo de cada confômero na fase gasosa ideal (seção 3.1), calculamos a energia de Gibbs de solvatação de cada confômero do 1,2-DCE (e da molécula como um todo) a partir da eq. 2.2.15, considerando a constante dielétrica 77,75 para a água em 0,1 MPa e 300 K (LIDE, 2008, p. 6–11). Testamos o uso tanto do diâmetro médio quanto o diâmetro de cada confômero na determinação das energias de solvatação.

### 3.2.2 Solvente implícito com SMD

Os cálculos de energia (*single point*) das estruturas previamente otimizadas de cada confômero (seção 3.1) tanto em fase gasosa ideal quanto em água descrita como solvente

implícito de acordo com o modelo SMD (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009) foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-31G(d).

### 3.2.3 Solvente explícito com MC e FEP

Simulações de Monte Carlo foram realizadas usando o programa Dice (COUTINHO; CANUTO, 2000). O modelo de potencial de interação entre átomos (ou sítios) de cada molécula é composto por um potencial de Lennard-Jones, adicionada a uma contribuição Coulômbica (eq. 2.2.32). Os parâmetros atrativo e repulsivo do potencial de Lennard-Jones,  $\epsilon_i(a)$  e  $\sigma_i(a)$  para o sítio  $a$  na molécula  $i$ , respectivamente, seguiram as regras de combinação  $\epsilon_{ij}(ab) = [\epsilon_i(a)\epsilon_j(b)]^{1/2}$  e  $\sigma_{ij}(ab) = [\sigma_i(a)\sigma_j(b)]^{1/2}$  para interações entre átomos/sítios  $a$  e  $b$  das moléculas  $i$  e  $j$ , respectivamente. A interação Coulômbica depende apenas das cargas parciais dos átomos,  $Q_i(a)$  para o átomo  $a$  na molécula  $i$ , como parâmetro molecular.

Os parâmetros de Lennard-Jones para cada átomo no 1,2-DCE foram escolhidos de acordo com o campo de força OPLS-AA (JORGENSEN; MAXWELL; TIRADO-RIVES, 1996), os mesmos para todos os confôrmeros, e as cargas parciais RESP foram calculadas por meio do servidor online do programa R. E. D. (VANQUELEF et al., 2011), como uma média das cargas RESP dos confôrmeros *anti* e *gauche* do 1,2-DCE (os mais abundantes). Para representar a água empregamos o modelo SPC/E (BERENDSEN; GRIGERA; STRAATSMA, 1987). Testamos o modelo TIP5P para água (MAHONEY; JORGENSEN, 2000) em simulações com o confôrmero *gauche* do 1,2-DCE, e a diferença entre as energias de solvatação dos confôrmeros (o negativo da energia de aniquilação, eq. 2.2.37) obtidas com os modelos SPC/E e TIP5P foi considerada pequena o suficiente (da ordem de 0,5 kcal/mol) para justificar o uso do primeiro (dado seu custo computacional inferior).

Todas as simulações foram realizadas no ensemble NpT, em 298,15 K e 1 atm, com 500 moléculas de solvente e uma do confôrmero do 1,2-DCE estudado, em uma caixa cúbica com 24,7274 Å de lado (e metade desta distância para o raio de corte). As simulações foram realizadas com os confôrmeros com os respectivos ângulos diedrais:  $\phi = 0^\circ$  (*syn*),  $15^\circ$ ,  $50^\circ$ ,  $70^\circ$  (*gauche*),  $105^\circ$ ,  $120^\circ$ ,  $155^\circ$  e  $180^\circ$  (*anti*). O sistema foi termalizado (isto é, pré-equilibrado) usando 25000 passos de Monte Carlo por molécula (*nstep* = 5 passos de movimento molecular entre mudanças de volume, multiplicados por

$vstep = 5000$  passos de mudança de volume, na notação do programa Dice), e para adquirir as energias de aniquilação de cada parâmetro, empregamos 100000 passos ( $nstep = 5$  multiplicados por  $vstep = 20000$ ). Foi selecionado um percentual de aceitação de novas configurações de 50%. Para calcular a energia de aniquilação de cada confôrmero, diminuiu-se os valores de carga,  $\epsilon$  e  $\sigma$  (nesta ordem) para todos os átomos de um dado confôrmero do 1,2-DCE, e as energias de aniquilação de cada parâmetro foram obtidas:  $\Delta G(Q)$ ,  $\Delta G(\epsilon)$  e  $\Delta G(\sigma)$ , respectivamente. A aniquilação do parâmetro  $\omega$  (seja  $Q$ ,  $\epsilon$  ou  $\sigma$ ) foi realizada gradualmente pelo decréscimo de 10% de  $\omega$  em cada etapa, até seu valor equivaler à zero (exceto na aniquilação de  $\epsilon$ , diminuído até  $0,01\epsilon$ , pois caso contrário o efeito da aniquilação de  $\sigma$  não pode ser investigado na etapa de aniquilação seguinte: DAMASCENO, 2009). A soma das energias de aniquilação de cada etapa fornece a energia de aniquilação do parâmetro  $\omega$ ,  $\Delta G(\omega)$ . Testes de reversibilidade com o confôrmero *gauche*-1,2-DCE revelaram que a janela de aniquilação (isto é, a diferença percentual entre as etapas vizinhas) é satisfatória.

### 3.3 EXPERIMENTOS COM O SISTEMA DIETILAMINA/ÁGUA/HEXADECANO

Os experimentos com dietilamina na mistura heterogênea de água com hexadecano procederam da seguinte maneira:

- 1) Num funil de separação partes iguais de 20 mL de água destilada (neutralizada com uma quantidade mínima de  $K_2CO_3$ ) e 20 mL hexadecano foram misturados, e aguardou-se até que as fases entrassem em um regime estacionário após a agitação;
- 2) Adicionou-se 420  $\mu$ L de dietilamina à mistura no funil de separação, agitou-se e aguardou-se 3 dias, tempo após o qual a fase aquosa foi retirada;
- 3) Alíquotas de 5 mL desta fase aquosa foram transferidas para erlenmeyers ao qual foram adicionados 15 mL de água destilada e algumas gotas de fenolftaleína;
- 4) A solução foi titulada com biftalato de potássio 0,100 mol/L, e medidas em triplicata permitiram uma estimativa da concentração de dietilamina na fase aquosa da mistura heterogênea inicial.

Mais detalhes sobre o experimento e cálculos envolvendo o equilíbrio ácido-base envolvido são apresentados no **Apêndice A**.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 CONTRADIÇÕES ENTRE MEDIDAS DE ENERGIA DE SOLVATAÇÃO

Dedicamos esta seção ao poder preditivo da TS e sua comparação com uma das abordagens alternativas discutidas na seção 2.1.2, correspondente ao processo- $x$ . Elaboramos um esquema para expor contradições entre previsões de energias de solvatação em diferentes escalas de concentração, e usamos este esquema para escolher uma substância em um dado solvente na qual as contradições (previsões qualitativamente díspares entre formalismos) são mais acentuadas. Realizamos um experimento para comparar as previsões da TS – que para energia de Gibbs de solvatação coincide com as do processo- $c$  – e do processo- $x$ .

#### 4.1.1 Previsões distintas dos processos $x$ e $c$

A energia de Gibbs de solvatação padrão fornecida pelo processo- $x$  equivale à análise da solvatação apresentada por R. Fowler e E. A. Guggenheim (FOWLER; GUGGENHEIM, 1939, p. 372–374). Ela está relacionada à energia de Gibbs de solvatação devido ao processo- $c$  pela seguinte equação:

$$\Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(c - c) = \Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p - x) - RT \ln \left( \frac{x^o RT d_s}{M_s p^o} \right) = \Delta_{\text{ig}}^s \bar{G}_i^o(p - x) - RT \ln \left( \frac{\bar{V}_{\text{ig}}}{\bar{V}_s} \right) \quad (4.1.1)$$

Aqui usamos o fato de que  $\bar{V}_{\text{ig}} = RT/p^o$  é o volume molar de um gás ideal com pressão  $p^o$ ,  $\bar{V}_s = M_s/d_s$  é o volume molar do solvente e  $x^o = 1$ . Se  $p^o = 1 \text{ atm} = 1,01325 \times 10^5 \text{ J m}^{-3}$  e  $T = 298,15 \text{ K}$ , podemos determinar  $\bar{V}_{\text{ig}}$ :

$$\bar{V}_{\text{ig}} = \frac{RT}{p^o} = \frac{8,3145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298,15 \text{ K}}{1,01325 \times 10^5 \text{ J m}^{-3} \times \left( \frac{1 \text{ m}}{10 \text{ dm}} \right)^3 \times \frac{1 \text{ dm}^3}{1 \text{ L}}} = 24,4655 \text{ L mol}^{-1}$$

Para um dado solvente, podemos estimar o volume molar pela sua densidade na temperatura em questão e pela massa molar. Se o solvente é a água (w), por exemplo, temos que o volume molar  $\bar{V}_w$  é dado por (LIDE, 2008, p. 6–5):

$$\bar{V}_w = \frac{M_w}{d_w} = \frac{18,0153 \text{ g mol}^{-1}}{0,9970480 \text{ g cm}^{-3} \times \left(\frac{10 \text{ cm}}{1 \text{ dm}}\right)^3 \times \frac{1 \text{ dm}^3}{1 \text{ L}}} = 1,807 \times 10^{-2} \text{ L mol}^{-1}$$

Consequentemente, podemos obter a relação entre as energias de Gibbs padrão de solvatação do processo- $x$  e do processo- $c$  quando o solvente é a água (na temperatura e pressão padrão indicados).

$$\begin{aligned} RT \ln \left( \frac{\bar{V}_{ig}}{\bar{V}_s} \right) &= 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298,15 \text{ K} \times \ln \left( \frac{24,4655}{0,01807} \right) \\ &= 4,272 \text{ kcal mol}^{-1} \end{aligned}$$

$$\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(c - c) = \Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - x) - 4,272 \text{ kcal mol}^{-1} \quad (4.1.2)$$

Vários dados de  $\Delta \bar{G}_{i,w}^* = \Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(c - c)$  foram compilados por Arieh Ben-Naim (muitos deles citados e discutidos em BEN-NAIM, 1987), e vários outros de  $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(p - x)$  foram compilados, por exemplo, por Abraham e colaboradores (ABRAHAM, 1984; ABRAHAM et al., 1990), e a relação da eq. 4.1.2 se mostra válida dentro do erro experimental (ver **Tabela 1**).

**Tabela 1** - Diferença entre valores de  $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(c - c)$  (segundo Ben-Naim: BEN- NAIM; MARCUS, 1984) e de  $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(p - x)$  (compilados por Abraham et al.: ABRAHAM et al., 1990) para diferentes substâncias em água<sup>19</sup>. Os valores apresentados estão todos em kcal/mol.

Soluto ( <i>i</i> )	$\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(c - c)$	$\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(p - x)$	$\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(c - c) - \Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(p - x)$
Metano	2,005	6,27	-4,265
Etano	1,833	6,09	-4,257
Metanol	-5,10	-0,83	-4,270
Etanol	-5,05	-0,73	-4,320
Amônia	-4,305	-0,03	-4,275
Metilamina	-4,569	-0,29	-4,279
Dietilamina	-4,080	0,19	-4,270
Benzeno	-0,767	3,39	-4,157
Tolueno	-0,882	3,48	-4,362
Neônio	2,671	6,94	-4,269
Argônio	2,002	6,27	-4,268

A parte interessante em nossa discussão que diz respeito à eq. 4.1.2 é que, para algumas substâncias, os valores de  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(p - x)$  e  $\Delta_{ig}^s \bar{G}_i^o(c - c)$  podem ter sinais contrários. Às vezes ambos terão o mesmo sinal, diferindo em  $4,272 \text{ kcal mol}^{-1}$ , e os dois processos preverão que a solvatação é ou não espontânea de maneira equivalente, uma energia sendo mais negativa que a outra, ou uma sendo mais positiva que a outra. Porém uma inversão de sinal é algo grave do ponto de vista fenomenológico, uma vez que ou um processo é espontâneo ou não é. Se uma energia de Gibbs padrão de solvatação fornece um valor negativo e a outra positivo, *uma delas deve ser incorreta ao prever processos de solvatação*. As substâncias que possuem tal característica com respeito à solvatação em água a  $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$  são aquelas com  $0 \text{ kcal mol}^{-1} < \Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(p - x) < 4,272 \text{ kcal mol}^{-1}$ , pois  $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(p - x)$  será positivo e  $\Delta_{ig}^w \bar{G}_i^o(c - c) < 0$ . Tome por exemplo o éter dimetílico, com

<sup>19</sup> A média dos valores apresentados para esta diferença numa tabela mais completa (com 21 substâncias) é de  $-4,272 \text{ kcal/mol}$  (com desvio padrão de  $0,062 \text{ kcal/mol}$ ), como previsto em  $298 \text{ K}$ .

$\Delta_{\text{ig}}^{\text{w}} \bar{G}_i^{\circ}(p - x) = 2,38 \text{ kcal mol}^{-1}$ , e portanto com  $\Delta_{\text{ig}}^{\text{s}} \bar{G}_i^{\circ}(c - c) = (2,38 - 4,27) \text{ kcal mol}^{-1} = -1,89 \text{ kcal mol}^{-1}$ . São previsões, do ponto de vista experimental, completamente opostas! Na **Tabela 2** são apresentadas algumas substâncias que se enquadram nesta “janela de contradição”, isto é, possuem energia de Gibbs padrão de solvatação tal que as previsões dos processos  $x$  e  $c$  são contraditórias.

**Tabela 2** - Substâncias com energias de solvatação em água (segunda coluna) e energias de Gibbs de transferência entre água e hexadecano (terceira coluna) que apresentam sinais opostos nos processos  $x$  e  $c$ . Dados de Abraham e colaboradores (ABRAHAM et al., 1990). Os valores apresentados estão todos em kcal/mol.

Substância	$\Delta_{\text{ig}}^{\text{w}} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$	$\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$
Acetileno	4,26	
Benzeno	3,39	
Propanona	0,46	-0,24
Butanona	0,56	-1,06
Ciclopentanona		-1,21
Formaldeído	1,52	
Propanal	0,83	-0,69
Éter dimetílico	2,38	
Formato de metila	1,49	-0,86
Propanoato de metila	1,34	
Butan-1-ol		-0,48
Ácido pentanóico		-0,09
Propilamina		-0,18
Dietilamina	0,19	-0,84
Piridina		-1,06
Nitrometano	0,25	-0,21
Acetonitrila	0,38	
Propanonitrila	0,43	-0,61
Clorometano	3,72	
Cloreto de benzila	2,35	
Clorobenzeno	3,13	
Metanotiol	2,91	
Tiofenol	1,72	

Uma maneira mais simples de verificar a eficácia de uma ou outra energia de Gibbs padrão de solvatação em fazer previsões experimentais é por meio não de contradições nas energias de solvatação em um dado solvente, que exige análise de substâncias na fase gasosa, mas na diferença entre energias de solvatação de um soluto entre dois solventes, como o exemplo descoberto por Arnett e McKelvey de propano em H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O, citado por Ben-Naim (BEN-NAIM, 1978, 2001, 2006, p. 209). Esta diferença reflete a energia de transferência do soluto de um solvente para o outro. A eficácia desta abordagem se dá pelo fato de que se uma energia de transferência do soluto entre fases é negativa e a outra positiva, uma abordagem irá prever que o soluto será mais abundante numa fase, enquanto a outra o oposto. Como medir concentração de solutos em soluções líquidas é algo corriqueiro em laboratórios de química, e por diferentes métodos dependendo do tipo de soluto, fica fácil confrontar as previsões teóricas distintas. Se os solventes são imiscíveis (não foi o caso do exemplo citado de H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O), uma medida do coeficiente de partição, ou da concentração do soluto em uma das fases na mistura heterogênea, fornece uma maneira simples de testar as previsões baseadas em energias de Gibbs padrão de solvatação segundo diferentes abordagens. Esse é o ponto fundamental sob investigação nesta parte do trabalho.

Assim, imaginemos que dois solventes  $\alpha$  e  $\beta$  formam uma mistura heterogênea, e adicionamos uma terceira substância  $i$ . As energias de Gibbs padrão de transferência entre as fases (pelo processo- $x$  ou pelo processo- $c$ ) são, portanto:

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^o(p-x) = \Delta_{\text{ig}}^{\beta} \bar{G}_i^o(p-x) - \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^o(p-x) \quad (4.1.3)$$

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^o(c-c) = \Delta_{\text{ig}}^{\beta} \bar{G}_i^o(c-c) - \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^o(c-c) \quad (4.1.4)$$

Como as energias de Gibbs padrão de solvatação segundo os processos  $x$  e  $c$  estão relacionadas (eq. 2.1.18), podemos relacionar também as energias de transferência de  $i$  entre fases líquidas:

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^o(c-c) = \Delta_{\text{ig}}^{\beta} \bar{G}_i^o(p-x) - RT \ln \left( \frac{\bar{V}_{\text{ig}}}{\bar{V}_{\beta}} \right) - \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^o(p-x) + RT \ln \left( \frac{\bar{V}_{\text{ig}}}{\bar{V}_{\alpha}} \right)$$

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(c - c) = \Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(p - x) + RT \ln \left( \frac{\bar{V}_{\beta}}{\bar{V}_{\alpha}} \right) \quad (4.1.5)$$

Podemos investigar um exemplo concreto usando água (w) como a fase  $\alpha$  e hexadecano (h) como a fase  $\beta$ , uma vez que estas substâncias são muito pouco solúveis entre si, e cujas energias de transferência entre fases  $\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$  foram avaliadas na literatura. O volume molar do hexadecano pode ser estimado como sendo (segundo dados de: LIDE, 2008, p. 3–278):

$$\bar{V}_h = \frac{M_h}{d_h} = \frac{226,441 \text{ g mol}^{-1}}{0,7701 \text{ g cm}^{-3} \times \left(\frac{10 \text{ cm}}{1 \text{ dm}}\right)^3 \times \frac{1 \text{ dm}^3}{1 \text{ L}}} = 0,2940 \text{ L mol}^{-1}$$

Substituindo este dado e  $\bar{V}_w$  na eq. 4.1.5, temos que a 25 °C:

$$\begin{aligned} RT \ln \left( \frac{\bar{V}_h}{\bar{V}_w} \right) &= 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298,15 \text{ K} \times \ln \left( \frac{0,2940}{0,01807} \right) \\ &= 1,652 \text{ kcal mol}^{-1} \end{aligned}$$

$$\Delta_w^h \bar{G}_i^{\circ}(c - c) = \Delta_w^h \bar{G}_i^{\circ}(p - x) + 1,652 \text{ kcal mol}^{-1} \quad (4.1.6)$$

Assim, se tivermos  $-1,652 \text{ kcal mol}^{-1} < \Delta_w^h \bar{G}_i^{\circ}(p - x) < 0$ , o processo- $x$  de transferência de  $i$  da água para o hexadecano será espontâneo e o respectivo processo- $c$  não será, uma vez que  $\Delta_w^h \bar{G}_i^{\circ}(c - c) > 0$ . Um exemplo de substância que se encontra próximo ao meio dessa “janela de contradição” (e resultando numa grande disparidade preditiva) é a dietilamina (d), com  $\Delta_w^h \bar{G}_d^{\circ}(p - x) = -0,84 \text{ kcal mol}^{-1}$ , indicando que nesta escala de concentração a presença do soluto no hexadecano é mais favorável energeticamente do que na água. O valor de  $\Delta_w^h \bar{G}_d^{\circ}(c - c)$ , segundo a eq. 4.1.6, é de  $(-0,84 + 1,652) \text{ kcal mol}^{-1} = 0,81 \text{ kcal mol}^{-1}$ , indicando que transferir  $i$  da água para o hexadecano não é favorável energeticamente nesta escala de concentração e, portanto, a substância seria mais estável em água, e não no solvente orgânico. Temos aí outra contradição.

Diferentemente das contradições em energias de Gibbs padrão de solvatação, entretanto, as diferenças entre estas energias levam à medida da razão entre as concentrações molares da substância  $i$  nas duas fases líquidas, pelo chamado coeficiente de partição,  $P$ . Assim:

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} \bar{G}_i^{\circ} = -RT \ln \left( \frac{c_{i,\beta}}{c_{i,\alpha}} \right)_{\text{eq}} = -RT \ln P \quad (4.1.7)$$

Através de medidas de  $P$  poderíamos ser capazes de determinar qual dos casos,  $\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\circ}(c - c)$  ou  $\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$ , é observado. Ou, analogamente, estimar  $P$  para cada energia de Gibbs e verificar qual coeficiente de partição é previsto corretamente. Usando os processos  $x$  ou  $c$ , os respectivos coeficientes de partição  $P(p - x)$  e  $P(c - c)$  podem ser devidamente calculados a partir das energias de Gibbs padrão de transferência:

$$P(p - x) = \exp \left[ -\frac{\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)}{RT} \right] \quad (4.1.8)$$

$$P(c - c) = \exp \left[ -\frac{\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\circ}(c - c)}{RT} \right] \quad (4.1.9)$$

Tomando como exemplo a dietilamina na mistura água/hexadecano, temos que:

$$P(c - c) = \exp \left[ -\frac{0,81 \text{ kcal mol}^{-1}}{1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298,15 \text{ K}} \right] = 0,25$$

$$P(p - x) = \exp \left[ \frac{0,84 \text{ kcal mol}^{-1}}{1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal K}^{-1} \text{ mol}^{-1} \times 298,15 \text{ K}} \right] = 4,13$$

Portanto, a concentração de dietilamina em hexadecano é aproximadamente quatro vezes maior que em água caso consideremos a previsão do processo- $x$ , e o contrário é esperado no processo- $c$ , ou seja, a concentração da dietilamina *em água* é que é quatro vezes superior à concentração em hexadecano. Por certo que as duas previsões não podem estar corretas, e por isso a realização de um experimento se torna imperativa, seja por meio

de experimentos já realizados, mas ainda não analisados buscando indícios para solucionar o impasse (seção 4.1.2, para outras substâncias), ou pela elaboração e realização de experimentos específicos visando o confronto de previsões com a observação prática (seção 4.1.3).

Há um grande conjunto de substâncias que caem na janela de contradição das energias de solvatação em água (ou seja, para qual  $0 \text{ kcal mol}^{-1} < \Delta_{\text{ig}}^{\text{w}} \bar{G}_i^{\text{o}}(p-x) < 4,272 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) ou na janela de contradição dos coeficientes de partição água/hexadecano (ou seja, com  $-1,652 \text{ kcal mol}^{-1} < \Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\text{o}}(p-x) < 0$ ). Na **Tabela 2** listamos algumas destas substâncias que apresentam pelo menos uma destas inversões de sinal entre processos ( $x$  e  $c$ ). São registradas as energias de Gibbs apenas para as substâncias com o dado tipo de inversão (segunda coluna para contradições em energias de solvatação em água, e terceira coluna para contradições em energias de transferência entre água e hexadecano). Esta tabela mostra, entre outras coisas, um amplo conjunto de substâncias com as quais se deve ter cuidado ao fazer interpretações com respeito à solvatação, em função das previsões opostas em diferentes escalas de concentração.

#### 4.1.2 Consulta de dados na literatura

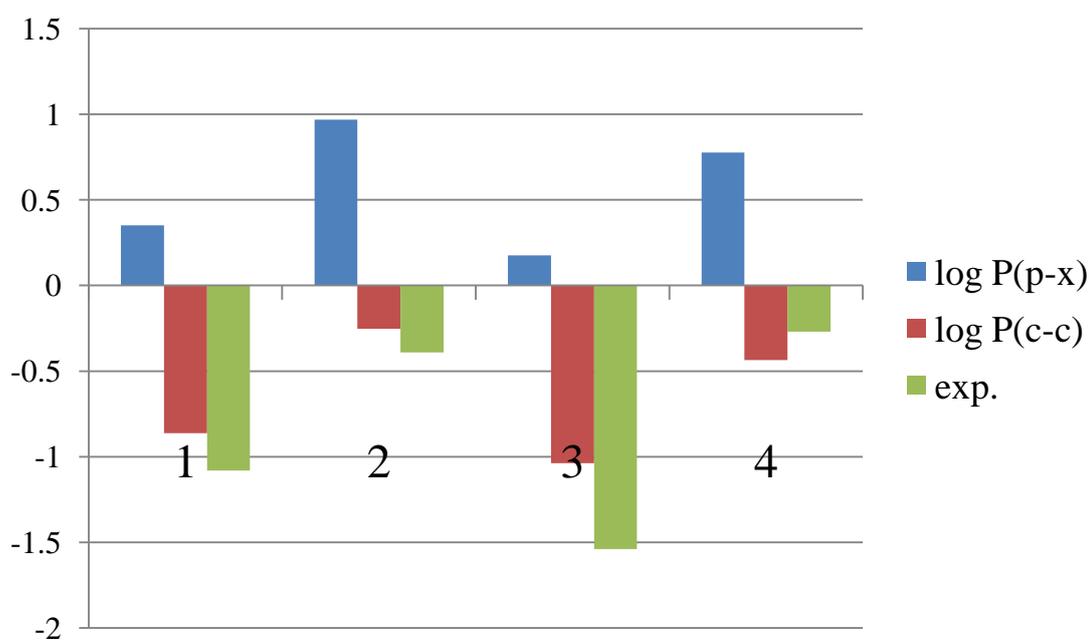
Fortuitamente, alguns resultados de coeficientes de partição na mistura água/hexadecano estão disponíveis na literatura, então é possível confrontar os formalismos (Fowler-Guggenheim e Ben-Naim)<sup>20</sup>.

Em um artigo de Abraham et al. de 1987 (ABRAHAM; GRELLIER; MCGILL, 1987) são registrados os coeficientes de partição para quatro substâncias das quais também estão disponíveis os valores de  $\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\text{o}}(p-x)$  e, portanto, de  $\Delta_{\text{w}}^{\text{h}} \bar{G}_i^{\text{o}}(c-c)$  pela eq. 4.1.6. Estes dados, juntamente com a previsão dos coeficientes de partição segundo o processo- $x$  (eq. 4.1.8) e do processo- $c$  (eq. 4.1.9), estão apresentados na **Tabela 3**, e na **Figura 4** mostramos a comparação entre os valores de  $P(p-x)$  e  $P(c-c)$  (obtidos a partir dos dados de energia de transferência do processo- $x$ : ABRAHAM et al., 1990) e os experimentais.

<sup>20</sup> É importante notar que em soluções diluídas,  $P$  independe da escala de concentração (razão entre frações molares, concentrações molares, e molalidades levam ao mesmo número, pois são proporcionais nestas condições, como se constata pela eq. 2.1.17).

**Tabela 3** - Energias de Gibbs padrão de transferência (em kcal/mol) de algumas substâncias da água para o hexadecano a 25 °C, com valores de  $\Delta_w^h \bar{G}_i^o(p-x)$  de Abraham et al. (ABRAHAM et al., 1990),  $\Delta_w^h \bar{G}_i^o(c-c)$  segundo a eq. 4.1.6,  $P(p-x)$  e  $P(c-c)$  por meio das eqs. 4.1.8 e 4.1.9, respectivamente, e  $P$  experimental segundo Abraham et al. (ABRAHAM; GRELLIER; MCGILL, 1987).

	$\Delta_w^h \bar{G}_i^o(p-x)$	$\Delta_w^h \bar{G}_i^o(c-c)$	$\log P(p-x)$	$\log P(c-c)$	$\log P$ (exp.)
Butan-1-ol	-0,48	1,172	0,351841	-0,85908	-1,08
Pentan-1-ol	-1,32	0,332	0,967562	-0,24336	-0,39
Propanona	-0,24	1,412	0,17592	-1,035	-1,54
Butanona	-1,06	0,592	0,776982	-0,43394	-0,27



**Figura 4** - Comparação entre dados de coeficientes de partição previstos pelos processos  $x$  e  $c$ , e os valores experimentais para (1) butan-1-ol, (2) pentan-1-ol, (3) propanona e (4) butanona.

Portanto, é possível constatar que o uso  $\Delta_w^h \bar{G}_i^o(c-c)$ , contrariamente ao de  $\Delta_w^h \bar{G}_i^o(p-x)$ , parece descrever corretamente a preferência de uma substância ao solvatar na outra, comparado a outro solvente. Isso reforça, do ponto de vista experimental, as observações teóricas de Ben-Naim e outros pesquisadores que possibilitaram o

desenvolvimento de uma teoria da solvatação livre de ambigüidades, clara, e de uso facilitado.

#### 4.1.3 Experimentos com dietilamina em mistura hexadecano/água

Citamos o exemplo da dietilamina em água/hexadecano anteriormente, e não por acaso. Dentre as substâncias listadas na **Tabela 2** (e de todas apresentadas por ABRAHAM et al., 1990), ela é a que apresenta a maior disparidade possível entre previsões para energia de Gibbs de transferência (diferença entre energias de Gibbs padrão de solvatação entre solventes), não só em sinal, mas também em magnitude. Em alguns casos, a diferença entre previsões é pequena, mas no caso da dietilamina em hexadecano e água a diferença é aproximadamente quatro vezes entre as concentrações do soluto nas respectivas fases (ver final da seção 4.1.1), uma diferença que pode ser verificada com grande precisão, dependendo da técnica usada e das concentrações em cada fase. Adicionalmente, devido aos diferentes sinais das energias de Gibbs de transferência segundo o processo- $x$  ou o processo- $c$ , qual fase possuirá a maior concentração é dependente do processo, e verificar qual pode ser usado para prever corretamente as concentrações entre as duas fases neste exemplo ideal é um objetivo importante deste trabalho.

Em essência, o experimento consiste na partição de dietilamina e uma mistura heterogênea de água e hexadecano. Na investigação via titulação ácido-base, água e hexadecano são misturados primeiro num funil de separação e, posteriormente a dietilamina é adicionada. É feita uma análise da quantidade (concentração) da dietilamina na fase aquosa (e por conservação da massa, da quantidade em fase orgânica), a fim de verificar se a concentração em água será aproximadamente quatro vezes a quantidade em hexadecano (previsto pela Termodinâmica de Solvatação) ou o contrário (formalismo de Fowler-Guggenheim).

A escolha da fenolftaleína para indicador foi feita após uma titulação de uma solução aquosa de dietilamina 0,162 mol/L (concentração esperada de dietilamina na fase aquosa segundo a TS após a mistura de dietilamina com água e hexadecano, dadas as quantidades usadas de cada substância) com KHP 0,100 mol/L. Com cálculos simples, estimamos um ponto de equivalência em pH 8,88, e com o acompanhamento do pH nesta titulação verificamos este ponto em pH 8,33. Baseando-se no  $pK_a$  da fenolftaleína, escolhemos este indicador para as titulações posteriores.

Pela TS, prevemos que o volume de KHP necessário para titular a dietilamina em fase aquosa é 8,08 mL. Fazendo o experimento de mistura, separação e titulação em triplicata (isto é, fazendo replicatas legítimas, em que cada uma reproduz desde o início do processo as condições das outras) obtivemos os volumes de KHP(aq): 8,5 mL, 7,7 mL e 8,0 mL, dando um valor médio de  $(8 \pm 1)$  mL (intervalo com 95% de confiança usando distribuição  $t$  de Student). Este valor é bem superior ao previsto pelo formalismo de Fowler-Guggenheim (isto é, usando a fração molar como escala de concentração em solução para determinação da energia de solvatação), que é  $(8,08 \text{ mL})/4 = 2,02 \text{ mL}$ . Outra forma de comparar os resultados é usar a medida da concentração de dietilamina, cuja quantidade em água nos 5 mL usados na titulação é de  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \times V$  dividido por 5 mL, sendo  $V$  o volume de KHP(aq) usado. Assim, temos as concentrações 0,17 M, 0,154 M e 0,16 M no experimento, com uma média de  $0,16 \pm 0,02 \text{ M}$  (95% de confiança), quando o previsto pela termodinâmica de solvatação é 0,162 M e pelo formalismo de Fowler-Guggenheim sendo 0,0404 M. Neste sentido, temos um favorecimento da Termodinâmica de Solvatação na previsão da quantidade de dietilamina em uma mistura heterogênea de água e hexadecano.

Salientamos que o experimento é feito de maneira relativamente simples, e sem sofisticação experimental, porque temos por objetivo sugerir um experimento facilmente realizável em qualquer laboratório. E mais que uma previsão exata da concentração de dietilamina em água, mostramos como um dos formalismos (Termodinâmica de Solvatação) prevê de maneira significativamente melhor o processo de transferência de dietilamina entre dois solventes que o outro. A diferença entre a previsão de concentração de dietilamina em água no processo- $x$  (0,0404 M) e do processo- $c$  (0,162 M) comparada com a experimental ( $0,16 \pm 0,02 \text{ mol/L}$ ) deixa claro, neste experimento, a superioridade preditiva de uma das abordagens.

## 4.2 APLICAÇÃO AO EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL

### 4.2.1 Considerações adicionais sobre equilíbrio conformacional e TS

Nesta seção mostramos como incluir a degenerescência no cálculo de diversas grandezas que dependem dos confôrmeros  $P$  da molécula  $i$  na fase  $\alpha$ , assim como nos cálculos das DPC's, dos PPQ, das energias de solvatação e nas energias de conversão entre

confôrmeros, que visamos aqui definir. Também discutimos a interpretação probabilística das DPC's (a interpretação física mencionada na seção 2.2), e como ela permite compreender a degenerescência em termos de grupos de confôrmeros geometricamente (e, portanto, energeticamente) equivalentes, e definir grandezas médias de uma molécula a partir de seu equilíbrio conformacional, entre outras observações.

Se para uma molécula  $i$  na fase  $\alpha$  existem  $g(P_1)$  confôrmeros  $P_1$  indistinguíveis entre si (degenerados),  $g(P_2)$  confôrmeros  $P_2$  indistinguíveis entre si, mas distinguíveis dos  $g(P_1)$  confôrmeros  $P_1$ , e assim sucessivamente, podemos representar a soma sobre todos os confôrmeros (eq. 2.2.5) como uma soma sobre estados degenerados, o que significa sobre  $P_j$ . Portanto, usando  $N_{i,\alpha}(P) = g(P_j)N_{i,\alpha}(P_j)$  para um dado confôrmero  $P$ , caracterizado por um número  $g(P_j)$  de confôrmeros indistinguíveis  $P_j$  entre si, em número  $N_{i,\alpha}(P_j)$  na fase  $\alpha$ :

$$\rho_{i,\alpha} = \frac{N_{i,\alpha}}{V} = \frac{1}{V} \sum_P N_{i,\alpha}(P) = \frac{1}{V} \sum_{P_j} g(P_j)N_{i,\alpha}(P_j) = \sum_{P_j} g(P_j)\rho_{i,\alpha}(P_j) \quad (4.2.1)$$

Denominamos esta equivalência energética entre confôrmeros  $P_j$  de “degenerescência geométrica”, para distinguí-la da degenerescência em níveis eletrônicos. No caso de confôrmeros infinitesimalmente distintos, a eq. 2.2.6 expressa em termos de confôrmeros distinguíveis  $P_j$  (ou confôrmeros degenerados) se torna:

$$\rho_{i,\alpha} = \int_{P_j} g(P_j)\rho_{i,\alpha}(P_j)dP_j \quad (4.2.2)$$

E o PPQ das eqs. 2.2.7 e 2.2.10 também podem ser expressos por:

$$\begin{aligned}\mu_{i,\alpha}^* &= -\beta^{-1} \ln \left[ \int_{P_j} g(P_j) q_{i,\alpha}(P_j) \langle e^{-\beta E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0, P_j)} \rangle dP_j \right] \\ &= -\beta^{-1} \ln \left[ \int_{\tilde{P}_j} g(P_j) q_{i,\alpha}(P_j) e^{-\beta \Delta \mu_{i,\alpha}^*(P_j)} dP_j \right]\end{aligned}\quad (4.2.3)$$

A DPC do confômero  $P_j$  pode ser normalizada com uma integral sobre todos os confômeros  $P_j$  ao invés de todos os confômeros  $P$ , de modo que a eq. 2.2.14 pode também ser expressa por:

$$y_{i,\alpha}(P_j) := \frac{q_i(P_j) e^{-\beta \Delta \mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j) q_i(P_j) e^{-\beta \Delta \mu_{i,\alpha}^*(P_j)} dP_j} = \frac{q_i(P_j) e^{-\beta \Delta \mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\bar{q}_{i,\alpha}} \quad (4.2.4)$$

Em seguida, vamos demonstrar a relação entre a DPC e a fração molar de um confômero, desta vez enfatizando a degenerescência. Como a DPC também tem uma interpretação probabilística, que discutiremos a seguir, e pode ser usada para obter a energia de Gibbs de conversão entre confômeros (a partir da interpretação física), passamos a poder interpretar esta energia em termos também de probabilidades, assim como o papel da degenerescência nesta energia.

Uma relação importante demonstrada por Ben-Naim (BEN-NAIM, 1987, p. 134, 2006, p. 232) é apresentada a seguir:

$$\frac{\rho_{i,\alpha}(P_j)}{\rho_{i,\alpha}} = \frac{e^{-\beta \mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{e^{-\beta \mu_{i,\alpha}^*}} \quad (4.2.5)$$

Ela funciona como uma ponte entre a interpretação probabilística e a interpretação física da função  $y_{i,\alpha}(P_j)$ . Primeiramente podemos usá-la para demonstrar que  $y_{i,\alpha}(P) = x_{i,\alpha}(P)$ , uma vez que  $x_{i,\alpha}(P) = N_{i,\alpha}(P)/N_{i,\alpha} = g(P_j) N_{i,\alpha}(P_j)/N_{i,\alpha} = g(P_j) \rho_{i,\alpha}(P_j)/\rho_{i,\alpha}$ , e pela eq. 4.2.5:

$$x_{i,\alpha}(P) = \frac{g(P_j)\rho_{i,\alpha}(P_j)}{\rho_{i,\alpha}} = \frac{g(P_j)e^{-\beta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{e^{-\beta\mu_{i,\alpha}^*}}$$

Mas os termos  $e^{-\beta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}$  e  $e^{-\beta\mu_{i,\alpha}^*}$  podem ser obtidos pelas eqs. 2.2.4 (juntamente com a eq. 2.2.9) e 4.2.3, e pela definição da DPC na eq. 4.2.4:

$$x_{i,\alpha}(P) = \frac{g(P_j)e^{-\beta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{e^{-\beta\mu_{i,\alpha}^*}} = \frac{g(P_j)q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j)q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}dP_j} = g(P_j)y_{i,\alpha}(P_j) = y_{i,\alpha}(P)$$

Usando  $y_{i,\alpha}(P) = g(P_j)y_{i,\alpha}(P_j)$  em analogia à  $N_{i,\alpha}(P) = g(P_j)N_{i,\alpha}(P_j)$ , caso decidamos especificar apenas o número total de confôrmeros  $P$ ,  $N_{i,\alpha}(P)$ , e sua respectiva DPC, ou o número de confôrmeros específicos  $P_j$ , equivalentes aos outros  $g(P_j)$  confôrmeros que fazem parte deste conjunto de confôrmeros  $P$ ; por sua vez a DPC destes confôrmeros específicos é  $y_{i,\alpha}(P_j)$  ao invés de  $y_{i,\alpha}(P)$ . Esta distinção pode ser compreendida em termos probabilísticos, como argumentaremos no final desta seção.

A relação entre  $x_{i,\alpha}(P)$  e  $y_{i,\alpha}(P)$  é fundamental na definição da energia de Gibbs de conversão entre os confôrmeros  $P_j$  e  $P_k$  de  $i$  na fase  $\alpha$ , uma vez que ela depende da razão entre as frações molares (ou densidades em número) dos respectivos confôrmeros:

$$\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) := -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{g(P_k)x_{i,\alpha}(P_k)}{g(P_j)x_{i,\alpha}(P_j)} \right]_{\text{eq}} \quad (4.2.6)$$

em que o sufixo “eq” no argumento do logaritmo tem a função de lembrar que se considera equilíbrio conformacional de  $i$  na fase  $\alpha$ . Na forma que está apresentada, a energia de Gibbs considera a conversão de qualquer um dos  $g(P_j)$  confôrmeros do tipo  $P_j$  em qualquer um dos  $g(P_k)$  confôrmeros do tipo  $P_k$ . Portanto,  $\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$  está relacionada à conversão de qualquer confôrmero  $P_j$  (escolhido arbitrariamente) em qualquer outro  $P_k$  distinguível deste (também escolhido de maneira aleatória).

Entretanto, se desejamos obter a energia de conversão de apenas um confômero  $P_j$  específico para outro  $P_k$  específico, a degenerescência não deve ser considerada e temos:

$$\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) := -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{x_{i,\alpha}(P_k)}{x_{i,\alpha}(P_j)} \right]_{\text{eq}} \quad (4.2.7)$$

Naturalmente que as eqs. 4.2.6 e 4.2.7 fornecem uma relação entre a conversão entre conjuntos de confômeros indistinguíveis,  $\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$ , e entre confômeros específicos,  $\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k)$ , permeada pela degenerescência de  $P_j$  e  $P_k$ :

$$\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) = \Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) - \beta^{-1} \ln \left[ \frac{g(P_k)}{g(P_j)} \right] \quad (4.2.8)$$

A relação entre  $\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$  e as DPC's dos confômeros  $P_j$  e  $P_k$  se dá por meio da relação entre frações molares e DPCS's, de modo que:

$$\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) := -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{g(P_k)y_{i,\alpha}(P_k)}{g(P_j)y_{i,\alpha}(P_j)} \right]_{\text{eq}} \quad (4.2.9)$$

$$\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) := -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{y_{i,\alpha}(P_k)}{y_{i,\alpha}(P_j)} \right]_{\text{eq}} \quad (4.2.10)$$

Numa notação mais longa,  $\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$  significa  $\Delta G_{i,\alpha}$ (qualquer  $P_j \rightarrow$  qualquer  $P_k$ ), enquanto que  $\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k)$  significa  $\Delta G_{i,\alpha}$ ( $P_j$  específico  $\rightarrow P_k$  específico).

Se os confômeros são definidos em uma região do espaço conformacional (com volume  $\Delta P$ ), então  $y_{i,\alpha}(P)$  é substituída por  $y_{i,\alpha}(P \leq P' \leq P + \Delta P) = \int_{P'} y_{i,\alpha}(P') dP'$ , de maneira que para um volume infinitesimal  $dP$ ,  $y_{i,\alpha}(P \leq P' \leq P + dP) = y_{i,\alpha}(P)$ . Para confômeros  $P'_j$  e  $P'_k$  com  $P_j \leq P'_j \leq P_j + \Delta P_j$  e  $P_k \leq P'_k \leq P_k + \Delta P_k$ , respectivamente, e

com  $\Delta P_j$  e  $\Delta P_k$  definindo as regiões de cada um no espaço conformacional, então as energias de conversão são dadas por:

$$\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) = -\beta^{-1} \ln K_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) \quad (4.2.11)$$

$$K_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) = \left[ \frac{g(P_k) x_{i,\alpha}(P_k)}{g(P_j) x_{i,\alpha}(P_j)} \right]_{\text{eq}} = \left[ \frac{g(P_k) \int_{P_k}^{P_k+\Delta P_k} y_{i,\alpha}(P_k') dP_k'}{g(P_j) \int_{P_j}^{P_j+\Delta P_j} y_{i,\alpha}(P_j') dP_j'} \right]_{\text{eq}} \quad (4.2.12)$$

$$\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) = -\beta^{-1} \ln K_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) \quad (4.2.13)$$

$$K_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) = \left[ \frac{x_{i,\alpha}(P_k)}{x_{i,\alpha}(P_j)} \right]_{\text{eq}} = \left[ \frac{\int_{P_k}^{P_k+\Delta P_k} y_{i,\alpha}(P_k') dP_k'}{\int_{P_j}^{P_j+\Delta P_j} y_{i,\alpha}(P_j') dP_j'} \right]_{\text{eq}} \quad (4.2.14)$$

em que também definimos as constantes de equilíbrio associadas às respectivas energias de Gibbs de conversão, entre conjuntos de confôrmeros indistinguíveis (eq. 4.2.12) e entre confôrmeros específicos (eq. 4.2.14). Na condição de  $\Delta P_j$  e  $\Delta P_k$  arbitrariamente pequenos,  $y_{i,\alpha}$  se torna independente de  $P_j'$  ou  $P_k'$ , passando a ser  $y_{i,\alpha}(P_j)$  e  $y_{i,\alpha}(P_k)$  (ao invés de  $y_{i,\alpha}(P_j')$  e  $y_{i,\alpha}(P_k')$ ), e usando  $\Delta P_j = \Delta P_k = \Delta P$  nesta condição converte-se a eq. 4.2.11 na eq. 4.2.9 (uma conversão análoga entre a eq. 4.2.13 e 4.2.10 segue). Logo, as eqs. 4.2.9 e 4.2.10 são válidas para confôrmeros caracterizados por regiões muito estreitas do espaço conformacional.

Passamos agora a discutir a interpretação probabilística das DPC's, e de como ela permite compreender o significado de algumas grandezas definidas, e de maneira natural sugerir a existência de uma propriedade média da substância  $i$  na fase  $\alpha$  considerando o equilíbrio conformacional da mesma.

A interpretação probabilística da DPC surge da eq. 2.2.14 que define  $y_{i,\alpha}(P)$  para um confôrmero  $P$ . Para confôrmeros cuja solvatação é um processo extremamente não espontâneo o termo  $q_i(P) e^{-\beta \Delta \mu_{i,\alpha}^*(P)}$  no numerador é próximo a zero (uma vez que  $\mu_{i,\alpha}^*(P)$  é positivo e de valor elevado), então a probabilidade de encontrar a molécula  $i$  na região do espaço conformacional correspondente a estes confôrmeros é próxima de zero:  $y_{i,\alpha}(P) \cong 0$ . Confôrmeros com elevada estabilidade na fase em questão (seja por estabilidade interna

ou por interações com as moléculas ao redor), contrariamente, possuem um elevado valor de  $q_i(P)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)}$ , e grande probabilidade  $y_{i,\alpha}(P)$ , mas nunca superior à  $\bar{q}_{i,\alpha}$ , que agrega a contribuição de todos os confôrmeros, incluindo estes. O termo  $\bar{q}_{i,\alpha}$  é uma constante de normalização, e também o volume total do espaço conformacional, dentro do qual um confôrmero  $P$  corresponde uma quantidade proporcional à  $y_{i,\alpha}(P)$ : quanto maior esta grandeza (o valor da DPC), mais provável que uma molécula escolhida aleatoriamente na amostra corresponda a este confôrmero. A normalização de  $y_{i,\alpha}(P)$  vem da integração com relação à todos os confôrmeros ( $P$ ) ou a todos os confôrmeros distinguíveis ( $P_j$ ):

$$\int_P y_{i,\alpha}(P)dP = \int_{P_j} g(P_j)y_{i,\alpha}(P_j)dP_j = \frac{1}{\bar{q}_{i,\alpha}} \int_{P_j} g(P_j)q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}dP_j = 1$$

A interpretação probabilística pode ser usada para racionalizar:

- a) **A degenerescência:** uma vez que  $y_{i,\alpha}(P_j)dP_j$  é a probabilidade de encontrar a molécula  $i$  na parte infinitesimal do espaço conformacional com volume  $dP_j$  (isto é, o confôrmero se “localiza” entre  $P_j$  e  $P_j + dP_j$ ), sendo  $P_j$  um dos  $g(P_j)$  confôrmeros indistinguíveis, então a probabilidade de encontrar qualquer um destes confôrmeros é a soma dos eventos mutuamente exclusivos, que é  $g(P_j)y_{i,\alpha}(P_j)dP_j$ . Por isso a interpretação de  $\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$  como relacionada à conversão entre quaisquer confôrmeros indistinguíveis  $P_j$ , representados como  $\{P_j\}$ , para quaisquer confôrmeros indistinguíveis  $P_k$ ,  $\{P_k\}$ , dado que esta energia de Gibbs é proporcional ao logaritmo de  $g(P_j)y_{i,\alpha}(P_j)$  e de  $g(P_k)y_{i,\alpha}(P_k)$ .
- b) **A energia de solvatação:** A interpretação desta grandeza em termos probabilísticos se dá pela inspeção da eq. 2.2.12, uma vez que  $y_{i,\text{ig}}(P_j)$  é uma densidade de probabilidade (para confôrmeros de  $i$  na fase gás ideal), então a integral desta equação é apenas a média de  $g(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}$  nesta DPC:

$$\Delta G_{i,\alpha}^* = \langle g(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)} \rangle_{y_{i,\text{ig}}(P_j)} = \langle e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)} \rangle_{y_{i,\text{ig}}(P)} \quad (4.2.15)$$

E, como verificado pela eq. 2.2.9,  $e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)}$  é também uma média, mas em termos das energias de ligação de um dado confômero para várias configurações de equilíbrio do sistema. Portanto, a energia de Gibbs de solvatação neste caso (moléculas flexíveis) é uma dupla média, como enfatizado previamente por Ben-Naim (BEN-NAIM, 1987, p. 135).

A interpretação probabilística de  $y_{i,\alpha}(P)$  também pode ser usada para definir grandezas médias de uma substância  $i$  na fase  $\alpha$  em função das diferentes populações de confômeros que ela possui em equilíbrio. Seja uma propriedade molecular do confômero  $P$ ,  $t_{i,\alpha}(P)$ . A propriedade resultante na medida de uma amostra de  $i$  que considera todos os possíveis confômeros é  $t_{i,\alpha}$ , e pode ser expressa como um valor esperado da propriedade usando a DPC, que caracteriza quais confômeros são mais ou menos abundantes. Assim, o valor resultante  $t_{i,\alpha}$  é uma média de  $t_{i,\alpha}(P)$  ponderada pelas populações dos confômeros: os mais estáveis (e mais abundantes) influenciam mais o valor final da propriedade média,  $t_{i,\alpha}$ , e contrariamente para confômeros menos estáveis. Esta média pode ser determinada ao definir  $t_{i,\alpha} := \langle t_{i,\alpha}(P) \rangle_{y_{i,\alpha}(P)}$ :

$$t_{i,\alpha} := \langle t_{i,\alpha}(P) \rangle_{y_{i,\alpha}(P)} = \int_P t_{i,\alpha}(P) y_{i,\alpha}(P) dP = \int_{P_j} g(P_j) t_{i,\alpha}(P_j) y_{i,\alpha}(P_j) dP_j \quad (4.2.16)$$

Uma definição essencialmente baseada na natureza probabilística de  $y_{i,\alpha}(P)$ . Portanto, em medidas experimentais de momento de dipolo, diâmetro molecular, polarizabilidade, os valores médios observados devem ser uma consequência de como estas propriedades variam entre os confômeros e da diferença na quantidade destes confômeros na amostra analisada. Em tese, estes valores pode ser calculados a partir da eq. 4.2.16.

## 4.2.2 Função de partição interna

Segundo a eq. 2.2.14 a densidade de probabilidade conformacional (DPC) de um confômero  $P_j$  da espécie  $i$  numa fase  $\alpha$ ,  $y_{i,\alpha}(P_j)$ , é dada pela seguinte expressão:

$$y_{i,\alpha}(P_j) := \frac{q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j)q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}dP_j} \quad (4.2.17)$$

Esta função depende de  $q_i(P_j)$ , que é a função de partição interna deste confômero, de sua energia de solvatação na fase  $\alpha$ ,  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)$ , e de uma integral do produto  $g(P_j)q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}$  para todos os confômeros distintos de  $i$ . Aqui  $\beta = 1/kT$  e  $kT$  vale 1,68893 kcal/mol, em 298,15 K, se  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)$  é expresso em kcal/mol. Especificamos  $g(P_j)$  como a degenerescência do confômero  $P_j$ , isto é, quantos confômeros são indistinguíveis de  $P_j$ . No caso do 1,2-DCE, por exemplo, os confômeros com ângulo diedral  $70^\circ$  e  $290^\circ$  (ambos *gauche*, por vezes representados por  $g^+$  e  $g^-$ , respectivamente) são indistinguíveis e, portanto, a degenerescência do confômero *gauche* é 2. A integração pode ser feita para todos os confômeros degenerados (indistinguíveis, e por tanto com mesma energia) integrando  $\int_{P_j} g(P_j)q_i(P_j)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}dP_j$ , mas também pode ser realizada para todos os confômeros  $P$  distinguíveis ou não,  $\int_P q_i(P)e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P)}dP$ . Esta distinção entre confômeros, portanto, não é relevante na obtenção de  $y_{i,\alpha}(P_j)$ , porém é necessária na avaliação das constantes de equilíbrio de conversão entre confômeros.

Considerando a separação dos graus de liberdade vibracional, rotacional e eletrônico (isto é, a energia total é uma soma das energias de cada contribuição), a função de partição interna é o produto de funções de partição referentes a cada termo:

$$q_i(P_j) = q_{i,\text{rot}}(P_j)q_{i,\text{vib}}(P_j)q_{i,\text{elet}}(P_j) \quad (4.2.18)$$

A energia de ponto zero do confômero  $P_j$  caracteriza o estado energético vibracional em 0 K, e deve ser considerada ou na função de partição vibracional (calculada com relação ao poço de potencial, ou *bottom of the well*) ou na função de partição eletrônica, sendo um fator acrescido a energia do estado fundamental. Escolhemos a primeira opção, de modo que  $q_{i,\text{vib}}(P_j)$  é o produto de uma contribuição de cada modo normal de vibração do confômero  $P_j$  com relação ao fundo do poço de potencial,  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j)$ . A energia eletrônica do confômero  $P_j$ , por sua vez, é dada por:

$$q_{i,\text{elet}}(P_j) = e^{-\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)} \quad (4.2.19)$$

Aqui já consideramos que a degenerescência do estado fundamental eletrônico é 1, uma baixa população de estados eletrônicos excitados, e expressando a energia eletrônica do confômero  $P_j$  como  $\varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)$ . Escolhendo um confômero de referência,  $P_0$ , com energia eletrônica  $\varepsilon_{i,\text{elet}}(P_0)$ , temos que a barreira energética entre o confômero  $P_j$  e  $P_0$ ,  $\Delta\varepsilon_i(P_j) = \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j) - \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_0)$ , pode ser incluída na DPC:

$$\begin{aligned} y_{i,\alpha}(P_j) &= \frac{q_i(P_j) e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j) q_i(P_j) e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)} dP_j} \\ &= \frac{q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) e^{-\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)} e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j) q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) e^{-\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)} e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)} dP_j} \\ &= \frac{e^{\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_0)} q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) e^{-\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)} e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{e^{\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_0)} \int_{P_j} g(P_j) q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) e^{-\beta \varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)} e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)} dP_j} \\ y_{i,\alpha}(P_j) &= \frac{q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) e^{-\beta \Delta\varepsilon_i(P_j)} e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j) q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) e^{-\beta \Delta\varepsilon_i(P_j)} e^{-\beta \Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)} dP_j} \quad (4.2.20) \end{aligned}$$

O uso de  $\Delta\varepsilon_i(P_j)$  ao invés de  $\varepsilon_{i,\text{elet}}(P_j)$  facilita as comparações com a literatura no que diz respeito à estrutura eletrônica de moléculas com confômeros distintos (além de possibilitar um possível cancelamento de erros na avaliação das energias eletrônicas). Muitas destas moléculas possuem confômeros que se diferenciam devido à presença de

uma ou mais rotações internas, que são tipicamente tratadas em programas de química quântica computacional (por exemplo, Gaussian, GAMESS, etc.) como modos normais de vibração. Há maneiras de corrigir a função de partição vibracional para compensar esta aproximação, mas elas surgem na forma de uma constante multiplicativa, que se cancela na eq. 4.2.20 e, portanto, não nos deteremos nesta correção.

No entanto, o “modo normal” associado à rotação interna fornece uma função de partição vibracional associada a um grau de liberdade que necessariamente restringimos ao obter energias e funções de partições para diferentes confôrmeros. No exemplo do 1,2-DCE, cada confôrmero tem sua estrutura eletrônica, geometria e funções de partição obtidas fixando-se o ângulo diedral Cl-C-C-Cl. Assim, esta rotação interna é um grau de liberdade que restringimos e, portanto, deve ser retirado da função de partição vibracional. Fizemos isso considerando que a função de partição vibracional  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j)$  é um produto das funções de partição vibracionais dos modos normais de vibração não-restritos,  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j)$ , e outro das funções de partição vibracionais dos graus de liberdade restritos (no nosso caso, rotações internas),  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,r}}(P_j)$ :

$$q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j) = q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j)q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,r}}(P_j) \quad (4.2.21)$$

Assim, se desejamos considerar que um confôrmero é caracterizado por um conjunto de graus de liberdade restritos, apenas a parcela não-restrita (e, portanto, amostrada no espaço conformacional) deve ser incluída na função de partição vibracional. Isto é, a DPC deve ser escrita como:

$$y_{i,\alpha}(P_j) = \frac{q_{i,\text{rot}}(P_j)q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j)e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(P_j)}e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j)q_{i,\text{rot}}(P_j)q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j)e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(P_j)}e^{-\beta\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)}dP_j} \quad (4.2.22)$$

Como os programas de química quântica computacional, geralmente, fornecem  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j)$ , identificamos a parcela vibracional referente aos modos vibracionais restritos e dividimos  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot}}(P_j)$  por  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,r}}(P_j)$  de modo a obter  $q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j)$ . Tal procedimento foi adotado com o caso mais específico do 1,2-DCE, com apenas um grau de liberdade restrito

(“modo normal de vibração” da rotação interna caracterizada pelo ângulo diedral  $\phi$ , que também identifica o confômero), obtivemos a função de partição vibracional total e a dividimos pela função de partição vibracional referente a esta, facilmente identificável por possuir a menor frequência em relação aos outros graus de liberdade vibracionais. Em alguns confômeros do 1,2-DCE esta frequência foi identificada como negativa (ou melhor, imaginária), já que a restrição do ângulo diedral impede que quase todos os confômeros atinjam o mínimo global de energia (o que ocorre apenas como o confômero *anti* na fase gasosa), às vezes levando a um ponto de sela (característico também de estados de transição).

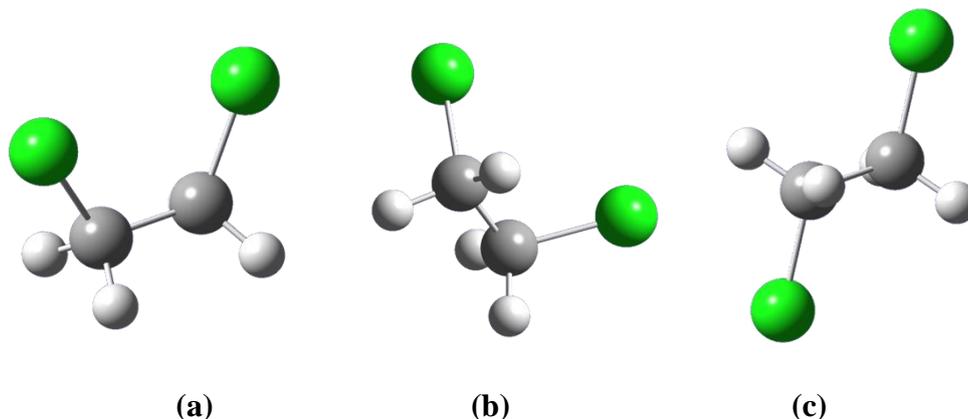
#### 4.2.3 DPC e constantes de equilíbrio de conversão em fase gasosa ideal

Na fase gasosa os diferentes confômeros do 1,2-DCE,  $\text{ClH}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl}$ , têm uma densidade de probabilidade característica, de modo que caso selecionada uma molécula aleatoriamente numa amostra, existe uma probabilidade de que um confômero específico, o *gauche*, por exemplo, seja selecionado. Temos por principal objetivo nesta seção calcular esta distribuição probabilística (na verdade uma densidade de probabilidade) na fase gasosa. A estimativa desta função é necessária para obtenção da energia de Gibbs de solvatação em água do 1,2-DCE e a respectiva densidade de probabilidade conformacional nesta fase, permitindo verificar se confômeros mais prováveis em uma fase (gasosa) são igualmente prováveis (ou não) na fase aquosa. Essa preponderância é bem conhecida na literatura para esta molécula, sendo um meio de comparação e teste da termodinâmica de solvatação quando aplicada a moléculas cujos graus de liberdade internos não têm sua influência suprimida no cálculo de energias de solvatação (o que tipicamente é feito em simulações via Monte Carlo, por exemplo).

Também calculamos através das expressões definidas a partir da TS as energias de conversão entre confômeros nas fases gás ideal e aquosa, bem como valores médios de momento de dipolo e raio efetivo da molécula considerando seu equilíbrio conformacional, isto é, das proporções entre os diferentes confômeros.

Para cada confômero do 1,2-DCE, o ângulo diedral entre os dois átomos de cloro (Cl-C-C-Cl),  $\phi$ , caracteriza a rotação interna que possui tal molécula. Os confômeros mais

importantes a serem tratados e cuja estabilidade em diferentes fases será comparada estão representados na **Figura 5**:



**Figura 5** - (a) *syn*-1,2-DCE ( $\phi = 0^\circ$ ), (b) *gauche*-1,2-DCE ( $\phi \cong 70^\circ$ ) e (c) *anti*-1,2-DCE ( $\phi = 180^\circ$ ). Átomos de carbono, hidrogênio e cloro são representados por esferas cinza, brancas e verdes, respectivamente.

A energia de transferência de um confômero de qualquer molécula da fase gás ideal para a mesma fase é nula, consequentemente na eq. 4.2.17  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j) = 0$  caso  $\alpha = \text{ig}$  para todo  $P_j$ . Assim, a expressão para a DPC em fase gás ideal da molécula  $i$  é dada por:

$$y_{i,\text{ig}}(P_j) = \frac{q_i(P_j)}{\int_{P_j} g(P_j) q_i(P_j) dP_j} \quad (4.2.25)$$

Portanto, apenas as funções de partição interna dos diferentes confômeros de  $i$  são necessárias para obtenção de  $y_{i,\text{ig}}(P_j)$ . Como apresentado na eq. 4.2.18, temos três contribuições para  $q_i(P_j)$ : vibracional, rotacional e eletrônica. Estas contribuições podem ser individualizadas na eq. 4.2.22 para gases ideais:

$$y_{i,\text{ig}}(P_j) = \frac{q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j) e^{-\beta \Delta\varepsilon_i(P_j)}}{\int_{P_j} g(P_j) q_{i,\text{rot}}(P_j) q_{i,\text{vib}}^{\text{bot,nr}}(P_j) e^{-\beta \Delta\varepsilon_i(P_j)} dP_j} \quad (4.2.26)$$

O valor de  $\Delta\varepsilon_i(P_j)$  para vários confômeros de uma molécula é geralmente usado para estudar barreira rotacional de moléculas, e no caso da DPC, adquire importância por

meio da função  $e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(P_j)}$ . Para uma molécula com um ângulo diedral em torno do qual esta rotação ocorre, como o ângulo  $\phi$  na molécula de 1,2-DCE, a DPC é dada em função de  $\phi$ , que caracteriza cada confômero  $P_j$ :

$$y_{1,2\text{-DCE,ig}}(\phi) = \frac{q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)e^{-\beta\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)}}{\int_{\phi} g(\phi)q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)e^{-\beta\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)}d\phi} \quad (4.2.27)$$

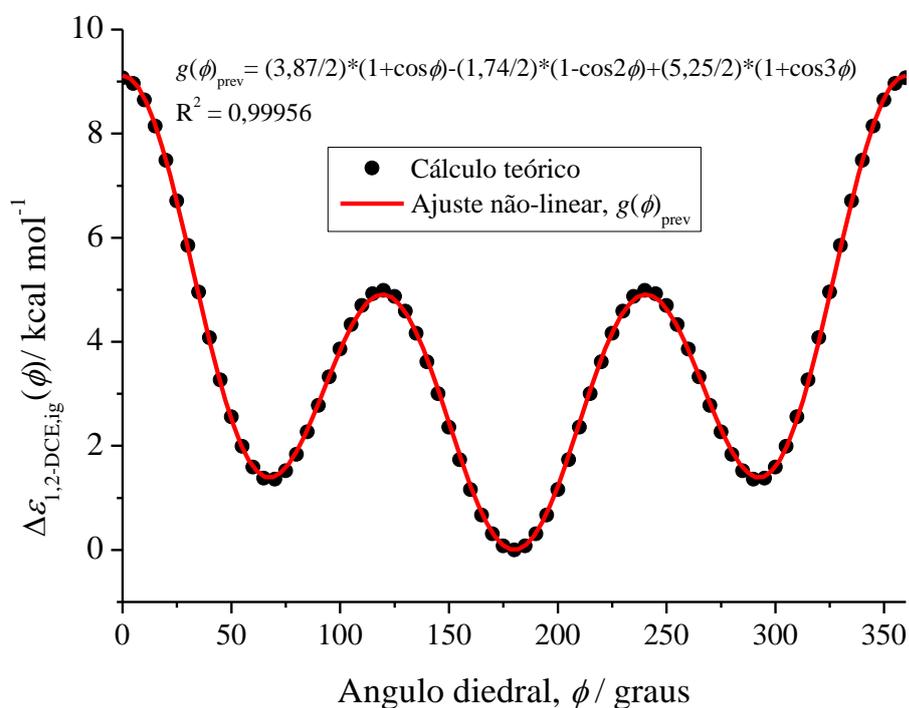
Esta equação sendo válida para a DPC de qualquer molécula cuja amostragem no espaço conformacional seja restrita a apenas um ângulo diedral característico, como no etano e no butano. Assim, dados valores conhecidos de  $\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)$ ,  $q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)$  e  $q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)$ , e integrando o denominador da eq. 4.2.27, seríamos capazes de analisar a DPC do 1,2-DCE em fase gasosa. Não sendo possível obter resultados para todo o contínuo entre  $\phi = 0^\circ$  e  $\phi = 360^\circ$ , fizemos análise de confômeros com  $\phi$  entre  $0^\circ$  e  $180^\circ$  em intervalos de  $5^\circ$ . Confômeros com ângulos  $\phi' = 360^\circ - \phi$  são, por simetria, idênticos aos confômeros com ângulo diedral  $\phi$ , logo qualquer uma das três funções de  $\phi$  citadas são tais que  $f(\phi) = f(\phi')$ . Por esta razão, todo confômero do 1,2-DCE tem uma degenerescência 2 (com exceção do *anti*, com  $\phi = 180^\circ$ ), assim é possível integrar o denominador de  $\phi = 0^\circ$  a  $\phi = 180^\circ$  (já que a integração deve ser feita para confômeros  $P_j$  distinguíveis entre si), e usar  $g(\phi) = 2$  para todo  $\phi$ :

$$y_{1,2\text{-DCE,ig}}(\phi) = \frac{q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)e^{-\beta\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)}}{2 \int_{0^\circ}^{180^\circ} q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)e^{-\beta\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)}d\phi} \quad (4.2.28)$$

Como o programa Gaussian é possível fazer uma varredura da estrutura e de energia (eletrônica) pela variação de um comprimento de ligação ou um ângulo (inclusive diedral), isto é, calcular a distribuição de energia pela variação desta coordenada. Porém tal procedimento não fornece as funções de partição de cada estrutura no escaneamento, e necessitamos pelo menos das funções de partição rotacionais e vibracionais, portanto, esse procedimento não foi empregado. Ao invés disso, o cálculo de otimização da geometria e das frequências vibracionais foi realizado separadamente para cada uma das estruturas resultantes da variação do ângulo diedral Cl-C-C-Cl. Ou seja, para cada estrutura fixou-se

o ângulo diedral (opção *opt=modred freq*), otimizou-se a estrutura e calculou-se as frequências vibracionais e as funções de partição. Esta abordagem foi escolhida (fixar ângulo diedral e otimizar a estrutura) pois assim pode-se relaxar os outros parâmetros estruturais da molécula para cada variação de ângulo diedral, o que é mais realístico e, portanto, acessa conformeros com maior probabilidade de ocorrência (como citado anteriormente).

A barreira rotacional em torno do ângulo diedral calculada usando B3LYP/6-31g(d) (cálculo *single point*, isto é, sem mudança de geometria, a partir das geometrias otimizadas usando MP2/cc-pVTZ) resultou na curva de  $\Delta\varepsilon_{1,2-DCE,ig}(\phi)$  vs.  $\phi$  apresentada na **Figura 6**, que possui as mesmas características observadas anteriormente na literatura (AYALA; SCHLEGEL, 1998; BIGOT; COSTA- CABRAL; RIVAIL, 1985; CHUANG; TRUHLAR, 2000; DEPAEPE; RYCKAERT, 1995; HERNÁNDEZ et al., 2002; JORGENSEN, 1981, 1983; JORGENSEN et al., 1995; JORGENSEN; BINNING; BIGOT, 1981; LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006; MILLOT; RIVAIL, 1989, 1992; VILASECA, 1996, 1999).



**Figura 6** - Barreira rotacional do 1,2-DCE em função relação ao ângulo diedral  $\phi = 180^\circ$ .

A curva de  $0^\circ$  a  $360^\circ$  possui três mínimos: um global, em  $180^\circ$ , correspondendo ao confômero *anti*-1,2-DCE, e dois mínimos locais em  $69^\circ$  e  $291^\circ$ , devido aos confômeros *gauche*  $g^+$  e  $g^-$ , respectivamente. O ajuste é baseado na função apresentada por Jorgensen et al. (JORGENSEN, 1981; JORGENSEN; BINNING; BIGOT, 1981), e é reproduzida na **Figura 6**, com os parâmetros ajustados  $V_1 = 3,87 \pm 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  $V_2 = -1,74 \pm 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$  e  $V_3 = 5,25 \pm 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$ . A função contém a soma de três cossenos, pois o perfil rotacional tem período de  $180^\circ$  e não pode ser descrito por apenas um cosseno, como no caso do etano.

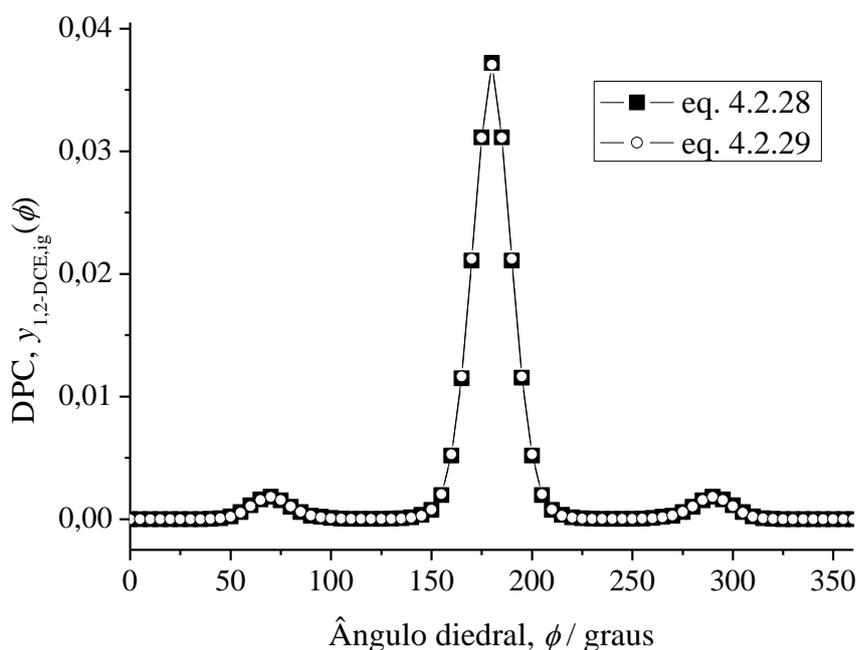
Utilizando o confômero *anti* como o confômero de referência (neste caso, o mais estável na fase gasosa ideal), a diferença  $\Delta\varepsilon_i(\phi)$  é zero para  $\phi = 180^\circ$  (por definição), e a diferença entre as energias eletrônicas dos confômeros *gauche* e *anti* é  $1,79 \text{ kcal/mol}$ , que se encontra dentro do intervalo de  $1,21$  à  $2,24 \text{ kcal/mol}$  para métodos *ab initio* (LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006), e acima dos valores encontrados por alguns métodos semi-empíricos, de  $0,61$  à  $1,27 \text{ kcal/mol}$  (SREERUTTUN; RAMASAMI, 2006).

No que diz respeito à função de partição rotacional, observamos de uma maneira geral que confômeros com maiores momento de inércia apresentaram menor valor de  $q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)$  (o *anti*, por ter átomos de cloro mais distribuídos no espaço, possui maior momento de inércia, representando o mínimo dentre todos os confômeros), um comportamento esperado dada a inversa proporcionalidade entre a função de partição rotacional e o momento de inércia da molécula. Para a função  $q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)$ , verificamos algumas descontinuidades, provavelmente devido a restrição do diedro de cada confômero, impedindo que a otimização da energia de cada confômero levasse a mínimos de energia e possivelmente uma transição contínua da função de partição vibracional de um confômero para o outro.

Com os dados das funções de partição eletrônicas, vibracionais e rotacionais, calculou-se a DPC para o 1,2-DCE na fase gás ideal, e os resultados são apresentados na **Figura 7**. As variações em  $q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi)$  com  $\phi$  são pequenas quando comparadas com mudanças em  $e^{-\beta\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)}$ ; conseqüentemente podemos aplicar a aproximação  $q_{1,2\text{-DCE,rot}}(\phi)q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}(\phi) \cong q_{1,2\text{-DCE,rot}}q_{1,2\text{-DCE,vib}}^{\text{bot,nr}}$  na eq. 4.2.28 (uma constante que é cancelada na expressão para a DPC), de modo que  $y_{1,2\text{-DCE,ig}}(\phi)$  pode ser expressa puramente em termos de  $e^{-\beta\Delta\varepsilon_{1,2\text{-DCE}}(\phi)}$ :

$$y_{1,2-DCE,ig}(\phi) = \frac{e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(\phi)}}{\int_{0^{\circ}}^{360^{\circ}} e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(\phi)} d\phi} = \frac{e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(\phi)}}{2 \int_{0^{\circ}}^{180^{\circ}} e^{-\beta\Delta\varepsilon_i(\phi)} d\phi} \quad (4.2.29)$$

Para reforçar esta observação acrescentou-se ao gráfico da **Figura 7** o resultado desta aproximação, em comparação com o valor exato para a DPC (isto é, incluindo a participação das funções de partição vibracional e rotacional). As curvas das expressões exata (eq. 4.2.28) e aproximada (eq. 4.2.29) são indistinguíveis na figura.



**Figura 7** - Densidade de probabilidade conformacional (DPC) para o 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) na fase gás ideal (ig) em 298,15 K, de acordo com a eqs. 4.2.28 e 4.2.29, que é uma aproximação da primeira, retendo apenas a contribuição das energias eletrônicas dos conformeros no cálculo da DPC.

Gráficos similares para a população relativa dos conformeros do 1,2-DCE em gás ideal foram determinados previamente por Jorgensen (JORGENSEN, 1981), Jorgensen et al. (JORGENSEN; BINNING; BIGOT, 1981), Benjamin (BENJAMIN, 1992), Bigot et al. (BIGOT; COSTA- CABRAL; RIVAIL, 1985), Millot e Rivail (MILLOT; RIVAIL, 1992), Scarsi et al. (SCARSI; APOSTOLAKIS; CAFLISCH, 1998), Vilaseca (VILASECA, 1996, 1999) e Rosky e Zichi (ZICHI; ROSSKY, 1986). A comparação qualitativa destes resultados com os da **Figura 7** mostram o mesmo tipo de comportamento: o conformero

*anti* possui uma população muito superior à população dos confôrmeros *gauche*, uma vez que a área em torno da banda centrada em  $180^\circ$  ultrapassa a soma das áreas delimitadas pelas bandas em torno de  $69^\circ$  (do confôrmero  $g^+$ ) e  $291^\circ$  (do confôrmero  $g^-$ ).

Quantitativamente, da DPC de  $i$  na fase  $\alpha$  podemos estimar a população de cada confôrmero, e a partir dela a energia de conversão entre eles. Se integrarmos a DPC de  $120^\circ$  a  $240^\circ$  obtemos uma área de 0,908, correspondendo à 90,8% da população do confôrmero *anti*, % $a$ . Esta população está relacionada à constante de equilíbrio de conversão entre confôrmeros *anti* e *gauche*, considerando a degenerescência, e esta à energia de Gibbs de conversão entre os confôrmeros,  $\Delta G_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\})$ . Tendo em mente as eqs. 4.2.11 e 4.2.12, se lidamos com a conversão dos confôrmeros *gauche* ( $g$ ) para o confôrmero *anti* ( $a$ ),  $\{P_j\} = \text{"qualquer } g\text{"} = (g^+ \text{ e } g^-)$  (com  $g(P_j) = 2$ ) e  $\{P_k\} = \text{"qualquer } a\text{"} = a$  (com  $g(P_k) = 1$ ), logo a constante de conversão associada é  $K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a) = x_a/x_g = x_a/(x_{g^+} + x_{g^-})$ , da qual podemos obter  $\Delta G_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a)$  pela eq. 4.2.11. Aqui diferenciamos a fração molar total dos confôrmeros *gauche*,  $x_g$ , que é a soma da fração molar de  $g^+$  e  $g^-$ ; como  $x_{g^+} = x_{g^-} = x_{g^*}$ , então  $x_g = x_{g^+} + x_{g^-} = 2x_{g^*}$ , com  $g^*$  correspondendo a  $g^+$  ou  $g^-$ . Caso deseje-se estudar a conversão entre um confôrmero *gauche* específico (por exemplo, o  $g^+$ ) e o confôrmero *anti*, é necessário o uso da constante de equilíbrio que dispensa o uso da degenerescência entre os confôrmeros; ou seja, aplicar as eqs. 4.2.14 e 4.2.13 para  $K_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k)$  e  $\Delta G_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k)$ , respectivamente. Para os confôrmeros abordados do 1,2-DCE,  $P_j = \text{"}g\text{ específico"} = g^*$  com fração molar  $x_{g^*}$ , e  $P_k = \text{"}a\text{ específico"} = a$ , com fração molar  $x_a$ . Deste modo,  $K_{1,2-DCE,\alpha}(g^* \rightarrow a) = x_a/x_{g^*} = x_a/(x_g/2) = 2K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a)$ , numa relação associada à eq. 4.2.8, entre energias de Gibbs de conversão entre confôrmeros específicos e conjuntos de confôrmeros indistinguíveis, permeada pela degenerescências dos mesmos:  $K_{i,\alpha}(\{P_j\} \rightarrow \{P_k\}) = g(P_k)K_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k)/g(P_j)$ .

Como indicado anteriormente, a população do confôrmero *anti*, % $a$ , está relacionada à constante de equilíbrio de conversão entre os confôrmeros *gauche* (tanto  $g^+$  quanto  $g^-$ ) e o confôrmero *anti*,  $K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a)$ . Esta relação é:

$$K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a) = \frac{a\%}{100\% - a\%} \quad (4.2.30)$$

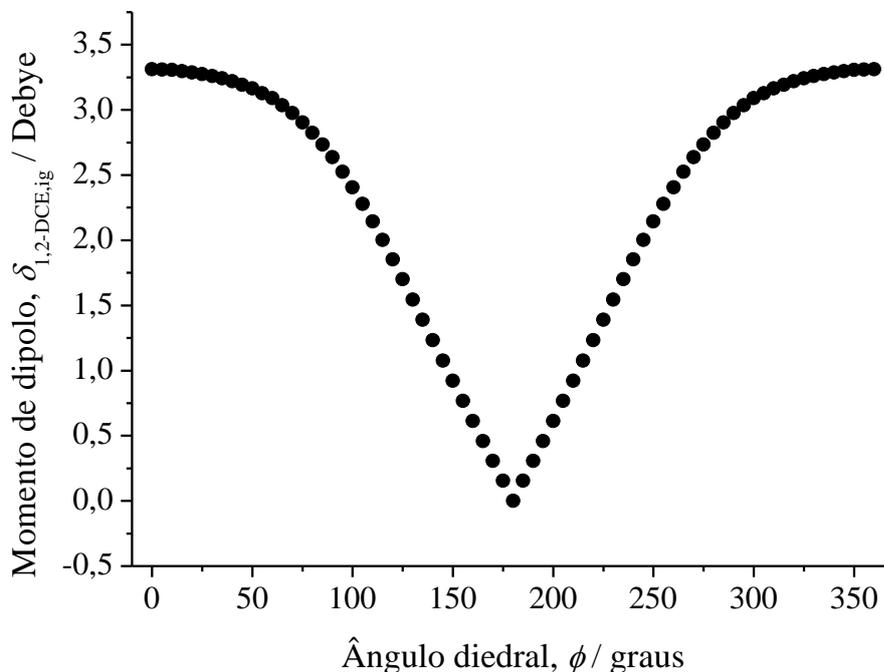
Que pode ser demonstrada considerando que  $K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a) = x_a/x_{g^+} + e_{g^-} = N_a/N_g$ , com  $N_a$  e  $N_g = N_{g^+} + N_{g^-} = 2N_{g^*}$  sendo o número de confôrmeros *anti* e *gauche* (ambos  $g^+$  e  $g^-$ ), respectivamente, e também que  $\%a = N_a \times 100\% / (N_a + N_g) = K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a) \times 100\% / [1 + K_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a)]$ , a partir da qual a eq. 4.2.30 pode ser deduzida. Uma vez que  $a\% = 100\% \times \int_{120^0}^{240^0} y_{1,2-DCE,\alpha}(\phi) d\phi$ , e na fase gás ideal  $a\% = 90,8\%$ , obtemos  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a) = -1,36$  kcal/mol e  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,\alpha}(g^* \rightarrow a) = -1,77$  kcal/mol. Dado que  $g^+$  e  $g^-$  são indistinguíveis em experimentos, não é surpresa que o valor de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,\alpha}(g \rightarrow a)$  ao invés de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,\alpha}(g^* \rightarrow a)$  esteja mais próximo do valor reportado de -1,27 kcal/mol, adquirido a partir de dados experimentais (de Wiberg et al.: WIBERG et al., 1995) em conjunção com cálculos com solvente implícito realizados por Cappelli et al. (CAPPELLI; CORNI; TOMASI, 2001).

Já nossa estimativa de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,\alpha}(g^* \rightarrow a)$  reflete essencialmente a diferença de energias eletrônicas entre  $g^+$  (ou  $g^-$ ) e o confôrmero *anti* que apresentamos anteriormente:  $\Delta\varepsilon_{1,2-DCE,ig}(69^0) = \Delta\varepsilon_{1,2-DCE,ig}(291^0) = 1,79$  kcal/mol. Isso se deve à pequena contribuição das funções de partição vibracional e rotacional na determinação das DPC's, discutida anteriormente. Nesta situação,  $\Delta\bar{G}_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) \cong \Delta\varepsilon_{i,\alpha}(P_j \rightarrow P_k) = \varepsilon_{i,\alpha}(P_k) - \varepsilon_{i,\alpha}(P_j)$ , e como  $P_k = a$  (o confôrmero de referência) e  $P_j = g^*$ ,  $\Delta\varepsilon_{1,2-DCE,\alpha}(a \rightarrow g^*) = -\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,\alpha}(g^* \rightarrow a)$ . Assim fica claro que a diferença de energia eletrônica na fase gasosa ideal entre confôrmeros reflete a energia de Gibbs de conversão entre confôrmeros específicos, sem a consideração da degenerescência de ambos.

A diferença entre -1,36 kcal/mol (nossa estimativa) e -1,27 kcal/mol (CAPPELLI; CORNI; TOMASI, 2001; WIBERG et al., 1995) indica uma previsão que superestima a população dos confôrmeros *anti* (90,8%) quando comparada com os dados experimentais, variando de  $77 \pm 2\%$  (TANABE, 1972) a 81% (CAPPELLI; CORNI; TOMASI, 2001; MADURGA; VILASECA, 2004), dependendo da fonte.

Ainda na fase gás ideal, determinou-se o momento de dipolo e o volume de cada confôrmero. O resultado para  $\delta_{1,2-DCE,ig}(\phi)$  vs.  $\phi$  é apresentado na **Figura 8**, e mostra o esperado decréscimo do momento de dipolo do confôrmero *syn* ao *anti*, de ~3,31 D a 0 D, respectivamente, passando por 2,98 D correspondente aos confôrmeros *gauche*. Estes

dados se assemelham aos obtidos experimentalmente para os confôrmeros *gauche* e *anti*, com momentos de dipolo de 3,12 D e 0 D, respectivamente (TANIGUCHI et al., 1981).



**Figura 8** - Momento de dipolo dos confôrmeros do 1,2-DCE, cuja geometria foi otimizada usando MP2/cc-pVTZ, com ângulos diedrais imobilizados durante a otimização.

Podemos calcular o momento de dipolo médio do 1,2-DCE no gás ideal considerando a população dos diferentes confôrmeros pela aplicação da eq. 4.2.16 com  $t_{i,\alpha} = \delta_{1,2-DCE,ig}$ . Assim,  $\delta_{1,2-DCE,ig} := \langle \delta_{1,2-DCE,ig}(P) \rangle_{y_{1,2-DCE,ig}(P)}$  obtido por este método é 0,50 D, que está bem abaixo do valor experimental de 1,28 D em 25° (MCCLELLAN, 1963, p. 62), devido à previsão de um excesso de confôrmeros *anti* segundo o método usado, mas corretamente reflete a proximidade do dipolo médio ao dipolo do confôrmero *anti*, 0,0 D, e um maior distanciamento do momento de dipolo dos confôrmeros *gauche*, de 3,12 D.

Estimamos o raio médio para cada confôrmero do 1,2-DCE de  $\phi = 0^\circ$  à  $\phi = 180^\circ$ , estes variando de 3,59 à 3,90 Å de maneira não sistemática, levando a uma média aritmética de 3,76 Å. Este valor, que será usado posteriormente, é quase idêntico ao raio médio conformacional  $r_{1,2-DCE,ig} := \langle r_{1,2-DCE,ig}(P) \rangle_{y_{1,2-DCE,ig}(P)}$  (calculado através da eq. 4.2.16) de 3,75 Å. Ambos estão próximos ao valor de raio de 3,65 Å, previamente adotado

e obtido por meio de medidas de densidade molecular (SREERUTTUN; RAMASAMI, 2006; WONG; FRISCH; WIBERG, 1991).

#### 4.2.4 DPC e constantes de equilíbrio de conversão em fase aquosa

##### 4.2.4.1 *Aspectos gerais*

Para obter a DPC do 1,2-DCE em água é necessário obter a energia de Gibbs de solvatação para cada confômero rígido,  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)$ . Empregamos três métodos para o cálculo desta energia (escolhidos para que seu desempenho seja comparado): **1)** aplicação da eq. 2.2.16, referente ao modelo de Onsager, usando os momentos de dipolo e o raio médio de 3,76 Å obtidos a partir dos cálculos em fase gás ideal (seção 4.2.3); **2)** Modelo de solvente implícito SMD (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009), usando as mesmas geometrias otimizadas na fase gasosa ideal (MP2/cc-pVTZ) para calcular a diferença entre as energias eletrônicas na fase gasosa e em solução aquosa (ambas calculadas por meio do uso de B3LYP/6-31g(d)<sup>21</sup>), na eq. 2.2.30; **3)** Modelos moleculares de 1,2-DCE e água (modelo SPC/E) em cálculos de MC e energia de aniquilação através do método FEP, relacionada à energia de Gibbs de solvatação de cada confômero pela eq. 2.2.37. Nesta seção apresentamos alguns aspectos preliminares à respeito de como implementamos estes diferentes métodos para estimar  $\Delta\mu_{i,\alpha}^*(P_j)$ .

Para aplicar o modelo de Onsager aos diferentes confômeros do 1,2-DCE, calculamos o raio de cada um. Verificamos que os resultados para o raio dos diferentes confômeros do soluto segundo a integração da superfície de iso-densidade eletrônica (com iso-valor de 0,001  $e/a_0^3$ ) são bastante variáveis, portanto usamos a média de 3,76 Å. Porém, para ilustrar esta variação não sistemática que observamos, na apresentação dos resultados da energia de solvatação dos diferentes confômeros do 1,2-DCE em função do ângulo diedral mostramos o resultado usando a média e os valores individuais do raio de cada confômero (ver **Figura 9**). Como indicado na seção 3.2.1 usamos os momentos de dipolo dos confômeros obtidos em fase gás ideal e uma constante dielétrica da água de 77,75 para obter a energia de Gibbs de solvatação no modelo de Onsager.

<sup>21</sup> Escolha baseada no fato de que o método B3LYP foi usado, entre outros, para parametrizar o modelo SMD (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

No que diz respeito aos procedimentos computacionais, usamos a geometria de cada confômero em fase gás ideal (otimizadas usando MP2/cc-pVTZ, e cujas propriedades nesta fase foram discutidas na seção anterior) para executar um cálculo de energia eletrônica na fase gasosa e em solução aquosa (por meio do SMD). Usamos para tanto a combinação de método/função de base B3LYP/6-31g(d), atentando para o fato de que tal combinação foi usada na parametrização do SMD (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). No cálculo usando solvente explícito, a amostragem das diferentes configurações de equilíbrio ocorreu por meio do método de Monte Carlo (MC), segundo o algoritmo de Metrópolis (METROPOLIS et al., 1953). O programa que possibilitou a amostragem e cálculo das propriedades termodinâmicas deste sistema foi o Dice, desenvolvido por Sylvio Canuto e Kaline Coutinho (COUTINHO; CANUTO, 2000).

As interações de dispersão/repulsão entre pares de moléculas do sistema foram representadas pelo potencial de Lennard-Jones, com parâmetros  $\varepsilon_i$  e  $\sigma_i$  extraídos do campo de força OPLS-AA (JORGENSEN; MAXWELL; TIRADO-RIVES, 1996; PONDER, [s.d.]) para cada átomo  $i$  (carbono, hidrogênio ou cloro) do 1,2-DCE, sendo os mesmos parâmetros para cada confômero. Para representar as interações de Coulomb, foram estimadas as cargas RESP (VANQUELEF et al., 2011)  $Q_i$  de cada átomo  $i$  nos confômeros *anti* e *gauche* (a geometria dos confômeros otimizada em fase gasosa no programa Gaussian), os confômeros majoritários do 1,2-DCE em diversos solventes. Então se fez uma média das cargas de cada átomo considerando os dois confômeros, e estas cargas médias foram usadas para os átomos de todos os confômeros. As cargas médias são apresentadas na **Tabela 4**, juntamente com as cargas RESP calculadas para os confômeros *anti* e *gauche* usadas para calculá-las:

**Tabela 4** - Cargas RESP dos confômeros *gauche* e *anti*, comparação com resultados de Madurga e Vilaseca (MADURGA; VILASECA, 2004) (em colchetes), e cargas médias usadas para todos os confômeros.

Átomo	$Q_i(\textit{gauche})/e$	$Q_i(\textit{anti})/e$	$Q_i(\textit{média})/e$
Cl	-0,17937 <sup>[-0,161]</sup>	-0,20135 <sup>[-0,196]</sup>	-0,19036
C	-0,06529 <sup>[-0,108]</sup>	-0,04157 <sup>[-0,041]</sup>	-0,05343
H	0,122331 <sup>[0,125 ou 0,144]</sup>	0,124161 <sup>[0,118]</sup>	0,12190

Os valores de carga que obtivemos para os dois confôrmeros são razoavelmente próximos dos apresentados por Madurga e Vilaseca (MADURGA; VILASECA, 2004) (que usaram também os parâmetros OPLS-AA para  $\epsilon_i$  e  $\sigma_i$  de cada átomo do 1,2-DCE em suas simulações). Os parâmetros  $Q_i$ ,  $\epsilon_i$  e  $\sigma_i$  que empregamos para as simulações em Monte Carlo são listados na **Tabela 5**.

**Tabela 5** - Parâmetros de Lennard-Jones e cargas dos átomos de carbono, hidrogênio e cloro no 1,2-DCE, independente do confôrmero.

Átomo	$Q_i / e$	$\epsilon_i / (\text{kcal/mol})$	$\sigma_i / \text{Å}$
Cl	-0,19036	0,300	3,40
C	-0,05343	0,066	3,50
H	0,12190	0,030	2,50

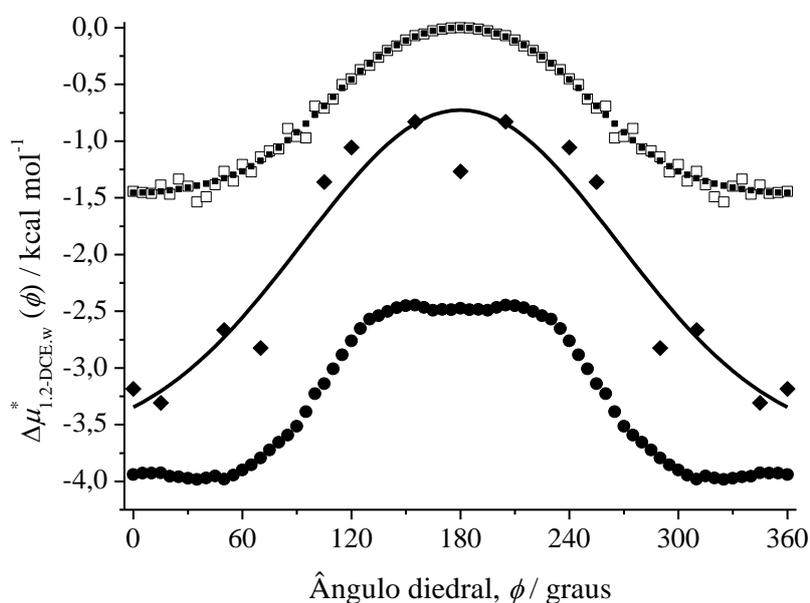
Juntamente com o 1,2-DCE, com os parâmetros de interação entre átomos descritos na **Tabela 5**, usamos um modelo de água para representar explicitamente o solvente nas simulações. O modelo usado foi o SPC/E (BERENDSEN; GRIGERA; STRAATSMA, 1987), e a simulação foi feita numa caixa cúbica com 500 moléculas de água e uma de um confôrmero do 1,2-DCE. A termalização do sistema foi atingida após  $2,5 \times 10^4$  etapas de MC por molécula, seguindo-se uma equilibração com  $1,0 \times 10^5$  etapas de MC por molécula. Escolhemos alguns confôrmeros do 1,2-DCE para estas simulações (indicados na seção 3.2.3) e com os valores de energia de aniquilação estimamos a energia de Gibbs de solvatação de cada confôrmero. Dos valores para estes confôrmeros ajustamos uma função (gaussiana) para estimar a energia de solvatação de todos os confôrmeros com ângulo diedral de  $0^\circ$  a  $180^\circ$  em intervalos de  $5^\circ$ .

Para calcular a energia de Gibbs de solvatação de certo confôrmero  $P_j$  do 1,2-DCE, isto é, o trabalho necessário para inseri-lo no sistema de moléculas de água, adotamos o processo inverso, chamado de aniquilação. Nesta abordagem, começamos com o 1,2-DCE já inserido no sistema, e os parâmetros responsáveis pela interação do 1,2-DCE com as moléculas de água são gradualmente diminuídos; e configurações de equilíbrio em cada passo dessa diminuição são calculadas. A energia de Gibbs de cada etapa é obtida e somada para fornecer a energia de aniquilação do soluto. Se o processo é feito gradualmente, isto é, com pequenos intervalos de diminuição dos parâmetros de interação

(em nosso caso,  $Q_i$ ,  $\epsilon_i$  e  $\sigma_i$ ), então a energia de aniquilação de um dado confôrmero,  $\Delta G(P_j)$ , é o negativo de sua energia de inserção (que é energia de Gibbs de solvatação do confôrmero rígido<sup>22</sup>) (JORGENSEN et al., 1988; LIMA et al., 2006), como expresso pela eq. 2.2.37 usada em nossos cálculos.

#### 4.2.4.2 Comparações entre energias de solvatação e DPC's

Os resultados para  $\Delta\mu_{1,2-DCE,w}^*(\phi)$  vs.  $\phi$  de acordo com os diferentes métodos para estimar a energia de solvatação de cada confôrmero são apresentados na **Figura 9**:



**Figura 9** - Energia de solvatação de cada confôrmero do 1,2-DCE em água em função do ângulo diedral  $\phi$ , a 298,15 K. A aplicação do modelo de Onsager (eq. 2.2.16) tanto com diâmetro molecular variável ( $\square$ ) como através de um diâmetro médio de 3,76 Å ( $\blacksquare$ ), do modelo SMD segundo a eq. 2.2.30 ( $\bullet$ ) e do método de Monte Carlo por meio da eq. 2.2.37 ( $\blacklozenge$ ), e um ajuste destes dados (linha preta), são comparados.

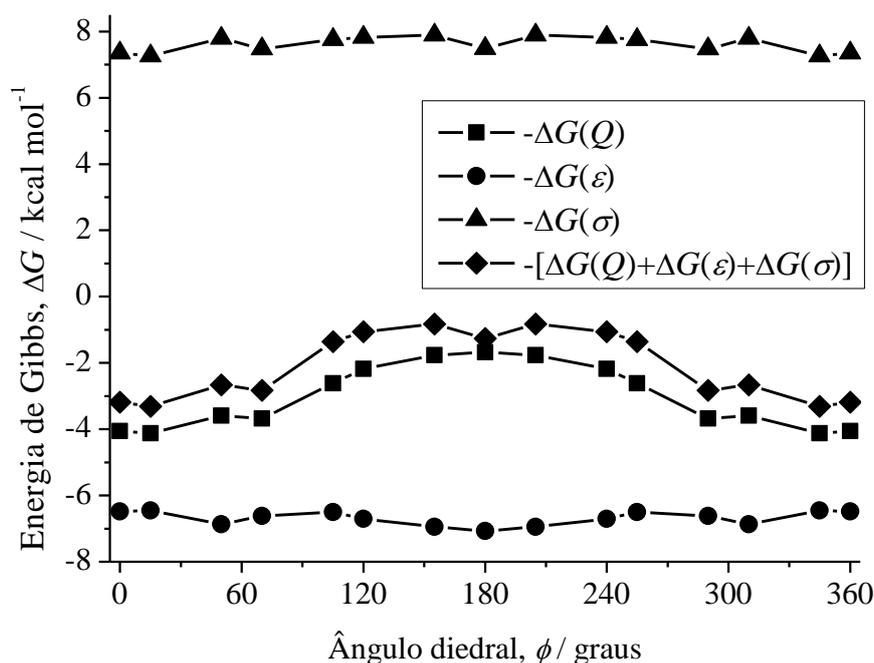
O aspecto mais notável da **Figura 9** é que todas as energias de solvatação são negativas (com exceção à do *anti*-1,2-DCE no modelo de Onsager: seu valor é zero devido ao momento de dipolo nulo do confôrmero), implicando que a solvatação do 1,2-DCE em

<sup>22</sup> Embora não seja da molécula considerando sua flexibilidade conformacional. A relação entre as energias de inserção de cada confôrmero e a energia de Gibbs de solvatação da molécula considerando cada um deles é um tema que trataremos posteriormente.

água é favorável energeticamente, e as curvas seguem o mesmo perfil, com maiores energias de solvatação (menos negativas) em torno do confômero *anti*, e decrescendo até o confômero *gauche* e o *syn* (valores mais negativos). Portanto, em todos os casos indicados a solvatação dos confômeros com maiores momentos de dipolo é mais favorável em água. Esta contribuição do momento do dipolo na solvatação é a única presente no modelo de Onsager, indicando que a similaridade entre o formato da curva de  $\Delta\mu_{1,2-DCE,w}^*(\phi)$  vs.  $\phi$  entre os três métodos sugere que este efeito domina a distinção da energia de solvatação entre os confômeros do 1,2-DCE.

O cálculo da energia de solvatação de acordo com o modelo de Onsager leva a uma curva similar a uma função gaussiana, mesmo com o uso dos volumes individuais de cada confômero (e não do seu valor médio), que levam a flutuações aparentemente aleatórias em torno de  $\Delta\mu_{1,2-DCE,w}^*(\phi)$  obtido com o valor médio do diâmetro do 1,2-DCE. Esta forma sugeriu a função de ajuste para os dados de MC, que se ajustam à curva de maneira satisfatória (**Figura 9**). Nota-se a partir deste ajuste que alguma contribuição decresce a energia de solvatação do confômero *anti* ao *gauche* (e ao *syn*) de maneira mais acentuada que o análogo decréscimo verificado no uso do modelo de Onsager ou do SMD. Considerando que estes dois modelos correspondem ao uso de um solvente implícito, cujo caráter explícito é usado apenas nos cálculos de MC, pode-se inferir que o grande decréscimo relativo nas energias de solvatação para confômeros com elevado momento de dipolo nos resultados de MC se devem a efeitos de reestruturação do solvente.

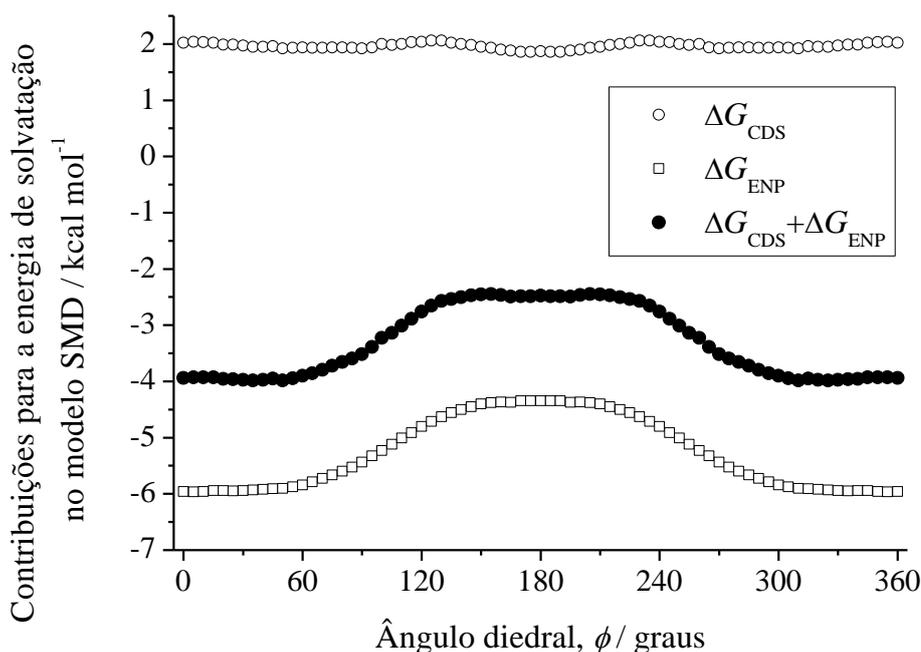
A energia de aniquilação de cada parâmetro ( $Q$ ,  $\epsilon$  and  $\sigma$ ) para cada confômero do 1,2-DCE é apresentado na **Figura 10**. Pode-se observar que o parâmetro responsável pelo comportamento da energia de solvatação no método de MC (negativo da soma de todas as contribuições) é a aniquilação da carga, enquanto que a aniquilação dos parâmetros  $\epsilon$  e  $\sigma$  muda pouco (relativamente à aniquilação da carga) em função do ângulo diedral.



**Figura 10** - Contribuição energética à energia de solvatação de cada confômero do 1,2-DCE em água explícita (SPC/E), calculadas por meio de ciclos de aniquilação e FEP. O negativo das energias de aniquilação da carga ( $Q$ ) e dos parâmetros atrativo ( $\epsilon$ ) e repulsivo ( $\sigma$ ) de Lennard-Jones,  $\Delta G(Q)$ ,  $\Delta G(\epsilon)$  e  $\Delta G(\sigma)$ , respectivamente, são apresentados juntamente como o negativo da soma destas contribuições, que é a energia de solvatação para cada confômero do 1,2-DCE.

Uma vez que  $\Delta G(Q)$  e  $\Delta G(\epsilon)$  são positivos, a aniquilação da carga e do parâmetro atrativo de Lennard-Jones são processos não espontâneos, porque as interações de Coulomb e de van der Waals do 1,2-DCE com o solvente são favoráveis. Por outro lado, já que  $\Delta G(\sigma) < 0$ , a aniquilação do parâmetro repulsivo de Lennard-Jones é um processo espontâneo, o que indica que a criação de uma cavidade com o tamanho suficiente para comportar o 1,2-DCE necessita de energia para ocorrer.

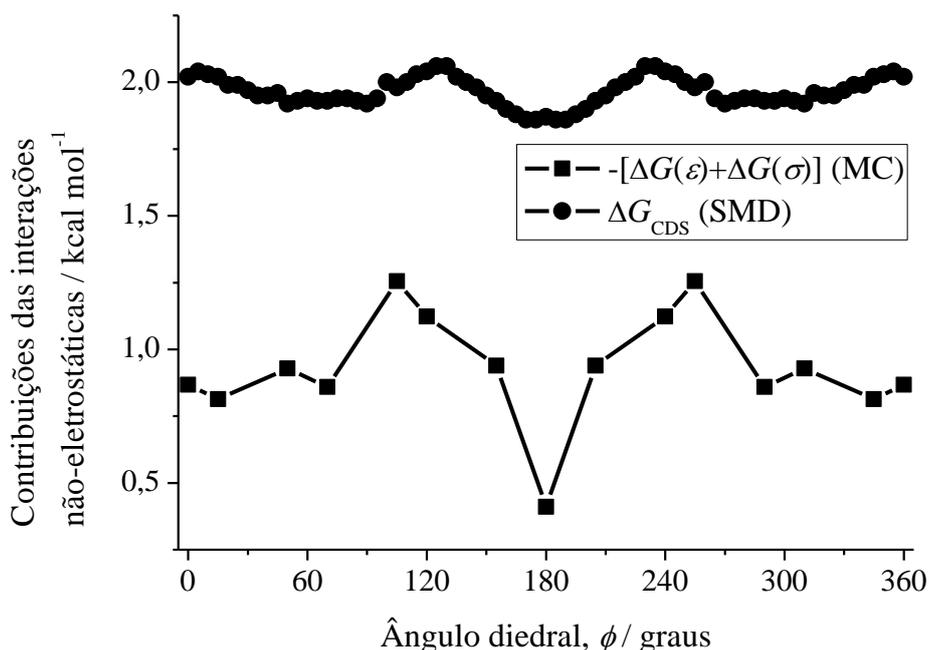
Para investigar melhor as diferentes contribuições energéticas para a energia de solvatação por meio do modelo SMD, mostramos na **Figura 11** as duas contribuições que o modelo avalia: uma referente à formação de cavidade, interações de dispersão e fatores relativos à estrutura do solvente (CDS, de *cavity, dispersion e structure*), associada à energia  $\Delta G_{\text{CDS}}$ , e outra devido às mudanças nas energias eletrônica, nuclear e na polarização do solvente (ENP, de *electronic, nuclear e polarization*), associada à energia  $\Delta G_{\text{ENP}}$ .



**Figura 11** - Contribuições energéticas para a energia de solvatação dos confôrmeros do 1,2-DCE em água, de acordo com o modelo de solvente implícito SMD, em função do ângulo diedral do soluto. As energias de Gibbs CDS e ENP,  $\Delta G_{\text{CDS}}$  e  $\Delta G_{\text{ENP}}$ , respectivamente, são apresentados juntamente com a energia de solvatação de cada confôrmero, que é a soma destas contribuições neste modelo.

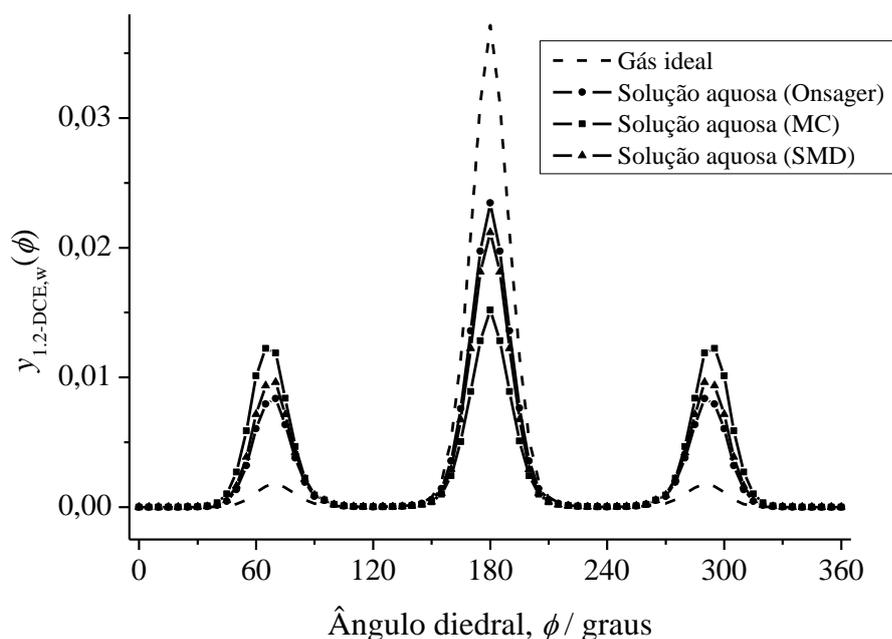
A contribuição de  $\Delta G_{\text{ENP}}$  à energia de solvatação refere-se apenas a mudanças na estrutura eletrônica do soluto ( $\Delta G_{\text{E}}$ ) e à polarização do solvente ( $\Delta G_{\text{P}}$ ) se a mesma estrutura (geometria) do soluto é usada tanto na fase gás ideal quanto em solução, como foi o caso dos cálculos com o 1,2-DCE. A similaridade entre as curvas de  $\Delta G_{\text{ENP}}$  vs.  $\phi$  e o resultado da energia de solvatação no modelo de Onsager, que é uma aproximação que considera apenas a polarização do solvente induzida pelo soluto (esférico), indica a grande influência da energia de polarização para a energia de solvatação no modelo SMD. Entretanto, o valor de  $\Delta G_{\text{EP}} = \Delta G_{\text{E}} + \Delta G_{\text{P}}$  neste modelo é sistematicamente mais negativo que no modelo de Onsager, provavelmente por considerar a polarização do soluto como o resultado da distorção que ele causa na distribuição eletrônica do solvente (*back-polarization*), uma contribuição desconsiderada no modelo de Onsager. Também se tem que o contorno que delimita o soluto no dielétrico contínuo que é o solvente não é esférico (adquire de maneira aproximada o formato da molécula) no modelo SMD, e a polarização é calculada a partir de uma densidade eletrônica não-homogênea mais realista em torno do soluto, o que também pode contribuir para a diferença entre os resultados dos dois métodos.

A contribuição do termo CDS na energia de solvatação agrega as interações de dispersão e repulsivas entre solvente e soluto, de modo que uma similaridade entre  $\Delta G_{\text{CDS}}$  e a contribuição não-eletrostática à energia de solvatação nos cálculos de MC (isto é, a soma  $-\Delta G(\epsilon) + \Delta G(\sigma)$ ) é esperada. De fato, podemos compará-las na **Figura 12**, e embora estas contribuições aparentem ser constantes ao longo de diferentes ângulos diedrais quando comparadas com as contribuições Coulômbicas, elas mostra pequenas variações com  $\phi$  que são similares nos cálculos usando MC e SMD.



**Figura 12** - Contribuição de dispersão/repulsão à energia de solvatação do 1,2-DCE em água em função do ângulo diedral, calculada com o método de Monte Carlo (MC) ou com o modelo de solvente implícito SMD.

Com os valores de  $y_{1,2-\text{DCE,ig}}(\phi)$  (obtidos na seção 4.2.3) e  $\Delta\mu_{1,2-\text{DCE,w}}^*(\phi)$  (a partir de qualquer um três métodos usados) foi possível calcular  $y_{1,2-\text{DCE,w}}(\phi)$  pela aplicação da eq. 4.2.22. As DPC's do 1,2-DCE em água são apresentadas na **Figura 13**.



**Figura 13** - DPC do 1,2-DCE em gás ideal e em água, de acordo com três métodos distintos: modelo de Onsager (eq. 2.2.16), cálculo das energias de aniquilação com Monte Carlo (eq. 2.2.37) e modelo de solvente implícito SMD (eq. 2.2.30), em 298,15 K e 1 atm.

As DPC's do 1,2-DCE em água, quando comparadas com a DPC em na fase gasosa ideal, apresentam um decréscimo característico na população do confômero *anti*, e aumento na quantidade dos confômeros *gauche*, o que foi previamente observado para a solvatação do 1,2-DCE em solventes polares, tais como em seu líquido puro (BENJAMIN, 1992; JORGENSEN, 1981; JORGENSEN; BINNING; BIGOT, 1981; MILLOT; RIVAIL, 1989, 1992; SCARSI; APOSTOLAKIS; CAFLISCH, 1998; ZICHI; ROSSKY, 1986) e em soluções de clorometano (BIGOT; COSTA- CABRAL; RIVAIL, 1985), tetracloreto de carbono (VILASECA, 1996, 1999; ZICHI; ROSSKY, 1986) e água (ZICHI; ROSSKY, 1986). A normalização de  $y_{1,2-DCE,w}(\phi)$  torna as diferenças aproximadamente sistemáticas entre as energias de solvatação para cada confômero nos diferentes métodos usados não influentes para a determinação da população relativa dos confômeros. Os fatores importantes são as diferenças relativas entre as energias de solvatação dos diferentes confômeros em um dado método. Como pode ser observado na **Figura 9**, o método que apresenta a maior diferença relativa entre a energia de solvatação dos confômeros *gauche* e *anti* é o de MC, obtido a partir de modelos explícitos de moléculas de 1,2-DCE e água. Portanto, a quantidade de confômeros *gauche* relativa à de confômeros *anti* de acordo

com este método é mais acentuada na **Figura 9**, quando comparada com os cálculos com solvente implícito. Por sua vez, os resultados desta relação para o modelo de Onsager e SMD são similares, dado que a diferença de energia de solvatação entre estes dois confôrmeros (*gauche* e *anti*) é pequena quando comparamos os dois métodos.

Da integração da DPC entre  $\phi = 120^\circ$  e  $\phi = 240^\circ$ , determinou-se a população do confôrmero *anti*: 58,7 % (Onsager), 38,6 % (MC) e 52,4 % (SMD). Isso implica, pela eqs. 4.2.11, 4.2.12 e 4.2.30, que a energia de conversão de ambos os confôrmeros *gauche* ao confôrmero *anti* em água são tais como listadas na **Tabela 6**:

**Tabela 6** - Porcentagem de *anti* (%*a*), energia de conversão (kcal/mol) e energia de Gibbs de solvatação (kcal/mol) do 1,2-DCE em gás ideal e em água, a partir de diferentes métodos de cálculo, em 298,15 K e 1 atm.

	% <i>a</i>	Energia de conversão		Energia de Gibbs de solvatação
		<i>g</i> → <i>a</i>	<i>g</i> <sup>*</sup> → <i>a</i>	
<b>Gás ideal</b>	90,8	-1,36	-1,77	-
<b>Solução aquosa</b>				
eq. 2.2.16 (Onsager)	58,7	-0,21	-0,62	-0,27
eq. 2.2.30 (SMD)	52,4	-0,058	-0,47	-2,81
eq. 2.2.37 (MC)	38,6	0,27	-0,14	-1,26

As energias obtidas a partir de %*a* consideram tanto o confôrmero *g*<sup>+</sup> quanto o *g*<sup>-</sup>. Para calcular a energia de Gibbs de conversão entre um confôrmero *gauche* específico, seguimos o procedimento descrito na seção 4.2.3. Diferentemente dos valores de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g \rightarrow a)$ , para o qual um dos métodos apresenta uma energia de conversão positiva (a saber, o método de MC), todos os valores de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g^* \rightarrow a)$  são negativos: -0,62 (Onsager), -0,14 (MC) e -0,47 kcal/mol (SMD). Isso se deve à contribuição sistemática da degenerescência do confôrmero *gauche* em decrescer  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g \rightarrow a)$  em aproximadamente 0,41 kcal/mol (referente ao valor  $RT \ln 2$ ) para fornecer  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g^* \rightarrow a)$ . Isso indica que embora a conversão de um confôrmero *gauche* específico ao *anti* seja espontânea na fase aquosa, por pelo menos um método ela passa a ser não-espontânea (estados *gauche* passam a ser mais estáveis) quando

consideramos a possível conversão de qualquer um dos dois confôrmeros equivalentes (e não um deles, especificamente):  $g^+$  e  $g^-$ . Esta conversão entre confôrmeros indistinguíveis (isto é, a que inclui a degenerescência), como discutimos anteriormente, é a associada aos resultados experimentais.

Portanto, podemos comparar tanto % $a$  quanto  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g \rightarrow a)$  (que considera a degenerescência do confôrmero *gauche*) com estimativas referentes ao 1,2-DCE em solução aquosa. Considerando a população de 33% estimada para o confôrmero *anti* (MADURGA; VILASECA, 2004), vemos que os cálculos com MC fornecem uma melhor estimativa quando comparamos os diferentes métodos usados. Esta diferença em população corresponde à diferença entre as energias de conversão 0,27 kcal/mol e 0,02 kcal/mol, usado por Madurga e Vilaseca (MADURGA; VILASECA, 2004) para estimar esta população de 33%. O valor 0,02 kcal/mol vem de cálculos PCM realizados por Cappelli at al. (CAPPELLI; CORNI; TOMASI, 2001) para  $\Delta\Delta\bar{G}_{1,2-DCE}(a \rightarrow g) = \Delta\bar{G}_{1,2-DCE,ig}(a \rightarrow g) - \Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(a \rightarrow g)$ , de 1,48 kcal/mol (Tabela 14 na referência citada), corrigido para o erro sistemático de 0,20 kcal/mol nos cálculos de PCM, que superestimam os valores de  $\Delta\Delta\bar{G}_{1,2-DCE}(a \rightarrow g)$  obtidos através de uma mistura de dados experimentais e teóricos quando vários solventes são considerados (Figura 2 de Cappelli at al.: CAPPELLI; CORNI; TOMASI, 2001)<sup>23</sup>. Isso leva a 1,28 kcal/mol para  $\Delta\Delta\bar{G}_{1,2-DCE}(a \rightarrow g)$ , e considerando o valor experimental/teórico de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,ig}(a \rightarrow g) = 1,26$  kcal/mol (Tabela 5 de Cappelli at al.: CAPPELLI; CORNI; TOMASI, 2001), isso implica  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(a \rightarrow g) = -0,02$  kcal/mol, ou  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g \rightarrow a) = 0,02$  kcal/mol. Se  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,ig}(a \rightarrow g) = 1,27$  kcal/mol é usado (também na Tabela 5 da referência citada), então  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g \rightarrow a) = 0,01$  kcal/mol. Sem esta correção, Kato at al. (KATO; ABE; TANIGUCHI, 1999) também obtiveram uma estimativa experimental/teórica do valor de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(a \rightarrow g) = -0,057$  kcal/mol, ou  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}(g \rightarrow a) = 0,057$  kcal/mol. Em qualquer um destes casos, a conversão de ambos os confôrmeros *gauche* ( $g^+$  e  $g^-$ ) do 1,2-DCE para *anti*-1,2-DCE é sutilmente favorável em água.

Ao comparar as três primeiras energias de Gibbs de conversão da **Tabela 6** (segunda coluna), verificamos que a única com valor positivo (assim como as estimativas experimentais acompanhadas de cálculos teóricos) é a referente aos cálculos com MC: 0,27

<sup>23</sup> A água como solvente não foi incluída no ajuste para estimativa desta correção.

kcal/mol. Sendo positivo, ela tem sinal oposto às previsões segundo o modelo de Onsager ou SMD, e prediz comparativamente uma maior população dos confôrmeros *gauche* que o *anti* (com população de 61,4%, enquanto que nos modelos de solvente implícito a população do confôrmero *gauche* é inferior a 50%). O valor 0,27 kcal/mol é comparável com o calculado por Madurga e Vilaseca (MADURGA; VILASECA, 2004) com MC e as estimativas de Lee et al. (LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006) usando o método RISM-SCF. Lee et al. (LEE; YOSHIDA; HIRATA, 2006) também verificaram que sinais incorretos para a energia de Gibbs de conversão *gauche* para *anti* no modelo de solvente implícito PCM, assim como no nosso caso para o modelo SMD.

Diferentemente da determinação da DPC, o cálculo da energia de Gibbs de solvatação total, isto é, a energia de solvatação considerando todos os confôrmeros, depende das diferenças sistemáticas entre os três métodos (ou, em outras palavras, da linha de base das curvas na **Figura 9**). Espera-se que a energia de solvatação, pela inspeção da **Figura 9**, siga a seguinte ordem de acordo com os três métodos: SMD < MC < Onsager. De fato, as energias de solvatação são -0,27 (Onsager), -1,26 (MC) e -2,81 kcal/mol (Onsager) (**Tabela 6**). O método de MC fornece um valor de  $\Delta\bar{G}_{1,2-DCE,w}^*$  mais próximo do experimental, de aproximadamente -1,8 kcal/mol (dedicamos o cálculo desta grandeza por meio de fontes e métodos distintos ao **Apêndice B**). Julgando por esta quantidade apenas, o modelo de Onsager subestima a energia de solvatação, enquanto que o oposto é verdadeiro para os resultados obtidos a partir do modelo SMD.

### 4.3 COEFICIENTE DE ATIVIDADE

Nesta seção exploramos a associação entre coeficiente de atividade e energias de Gibbs de solvatação primeiramente apresentada por Ben-Naim. Discutimos a necessidade e validade de algumas aproximações (aproximação de potencial aditivo aos pares e aproximação de alta temperatura), separamos o coeficiente de atividade em diferentes contribuições (relativa a formação de uma cavidade e dos termos energéticos restantes), mostramos que o coeficiente de atividade de não-cavidade pode ser descrito em termos de uma expansão em potenciais da concentração do soluto, e que o tratamento pode ser feito para coeficientes de atividade médio de soluções eletrolíticas.

### 4.3.1 Pseudo-potencial químico e aproximação de potencial aditivo aos pares

Ben-Naim demonstrou que o potencial químico (por molécula) de uma substância  $i$  na fase  $\alpha$ ,  $\mu_{i,\alpha}$ , pode ser separada em diferentes contribuições, a saber: o trabalho para inserí-la em um sistema numa posição, orientação e conformação fixos, que é chamado de pseudo-potencial químico,  $\mu_{i,\alpha}^*$ , e o trabalho necessário para liberá-la, fornecendo-a momento e tornando-a indistinguível das outras de um mesmo tipo, este trabalho sendo chamado de energia de liberação, e sendo expresso por  $kT \ln(\rho_{i,\alpha} \Lambda_i^3) = \beta^{-1} \ln(\rho_{i,\alpha} \Lambda_i^3)$ . Esta decomposição é apresentada na eq. 2.2.1.

A interpretação dos diferentes termos que compõem a energia de liberação é conhecida ( $kT \ln \Lambda_i^3 =$  trabalho associado ao momento da molécula  $i$  fixa;  $-kT \ln V =$  trabalho para ocupar o volume total  $V$ ;  $kT \ln N_{i,\alpha} =$  trabalho para tornar  $i$  indistinguível das outras moléculas do mesmo tipo) (BEN-NAIM, 1974, p. 100, 101, 1987, p. 3–5, 1992, p. 38, 39, 2006, p. 93, 94, 197–199), mas demonstrações que suportam de maneira clara e direta estas interpretações não foram apresentadas. Portanto, sugerimos no **Apêndice C** demonstrações que achamos serem úteis neste sentido.

O pseudo-potencial químico pode ser relacionado a uma média em todo o espaço de configurações do sistema, mantendo  $i$  fixo (posição, orientação, conformação), e aos graus de liberdade internos (isto é, não translacionais) de  $i$ . Para moléculas rígidas em uma dada conformação, podemos rearranjar a eq. 2.2.4 para escrever (simplificando a notação com  $E_{i,\alpha}(\mathbf{X}_0, P) = E_{i,\alpha}$ ):

$$\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}} \rangle_{N,\alpha} = \frac{e^{-\beta \mu_{i,\alpha}^*}}{q_i} \quad (4.3.1)$$

Aqui  $\langle \dots \rangle_{N,\alpha}$  representa a média da propriedade no interior dos parênteses angulares no ensemble da fase  $\alpha$ , com  $N$  moléculas. A energia de ligação  $E_{i,\alpha}$  é definida como a diferença entre a energia potencial do sistema com a molécula  $i$  em seu interior,  $U_{N+i}$ , e a energia potencial do sistema sem ela,  $U_N$ , este sendo composto por  $N$  moléculas (fase  $\alpha$ , que também chamamos de sistema- $N$ ):

$$E_{i,\alpha} := U_{N+i} - U_N \quad (4.3.2)$$

Para demonstrar a eq. 4.3.2, geralmente se considera que a energia potencial de cada sistema pode ser representada como a soma de pares entre todos os possíveis pares de moléculas (BEN-NAIM, 1974, p. 93, 183, 184, 2006, p. 53, 88; BURGOT, 2017, p. 523). Esta aproximação de potencial aditivo aos pares (PAA, de *Pairwise Additivity Approximation*) entretanto, não é necessária para que seja definida a energia de ligação de  $i$  em  $\alpha$ . Ela apenas fornece a interpretação da energia de ligação como a soma de potenciais de pares de  $i$  com todas as  $N$  moléculas restantes<sup>24</sup>. Mas, a energia de ligação pode ser igualmente definida como uma energia potencial de muitos corpos, que compreende não apenas potenciais de dois corpos entre  $i$  e qualquer outra molécula, mas também potenciais de três ou mais corpos. Novamente, enfatizamos que a PAA não é necessária para definir  $E_{i,\alpha}$ , e para obter a eq. 4.3.2. Se  $U_{N+i}$  e  $U_N$  não são descritos em termos desta aproximação, também não será  $E_{i,\alpha}$ . Em caso de dúvida, sugerimos uma leitura cuidadosa da demonstração do **Apêndice D**.

Podemos verificar na eq. 4.3.1 que a energia de ligação é amostrada em todo o espaço configuracional do sistema, isto é, mudando (ou integrando) todas as possíveis posições e orientações das moléculas em torno de  $i$ , para cada caso calculando  $E_{i,\alpha}$ , e tomando a média de  $e^{-\beta E_{i,\alpha}}$  considerando todas estas configurações (o que representa a média no ensemble,  $\langle \dots \rangle_{N,\alpha}$ ). Observe que o pseudo-potencial químico também possui contribuições dos graus de liberdade internos de  $i$ , através da função de partição  $q_i$ .

Antes que se termine esta seção, é importante converter o potencial químico e o pseudo-potencial químico em grandezas molares ( $\bar{\mu}_{i,\alpha}$  e  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^*$ , respectivamente), multiplicando a eq. 2.2.1 pela constante de Avogadro,  $\mathbf{N}$ , e convertendo a densidade em número em concentração molar,  $c_i = \rho_i/\mathbf{N}$ :

$$\bar{\mu}_{i,\alpha} = \bar{\mu}_{i,\alpha}^* + RT \ln\left(\frac{c_{i,\alpha}}{c^\circ}\right) + RT \ln(c^\circ \mathbf{N} \Lambda_i^3) \quad (4.3.3)$$

---

<sup>24</sup> Uma possível razão para o uso desta aproximação previamente pode ser devido à sua relação com a função de correlação radial de pares, fundamental em boa parte das teorias de líquidos.

em que  $\bar{\mu}_{i,\alpha} = \mathbf{N}\mu_{i,\alpha}$ ,  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^* = \mathbf{N}\mu_{i,\alpha}^*$  e  $R = k\mathbf{N}$  (a constante dos gases). Introduzimos a concentração molar padrão  $c^0 = 1 \text{ mol dm}^{-3}$  para facilitar a conexão com a descrição termodinâmica usual do coeficiente de atividade de acordo com o estado padrão associado à lei de Henry (estado hipotético que obedece a lei nesta concentração padrão, na escala de concentração molar). De uma maneira geral, o estado padrão ss é caracterizado pela concentração padrão  $c^{\text{ss}}$ .

### 4.3.2 Coeficiente de atividade

A conexão entre o pseudo-potencial químico e o coeficiente de atividade foi primeiramente demonstrada por Ben-Naim (BEN-NAIM, 1987, p. 24), para o estado padrão associado à diluição infinita (ds). Porém, podemos definir o pseudo-potencial químico de  $i$  numa fase padrão qualquer, ss, como  $\bar{\mu}_{i,ss}^*$  (trabalho de inserção de  $i$  numa posição e orientação fixos em ss), obtemos a expressão para o coeficiente de atividade como:

$$\begin{aligned}
 \bar{\mu}_{i,\alpha} &= \bar{\mu}_{i,\alpha}^* + RT \ln\left(\frac{c_{i,\alpha}}{c^{\text{ss}}}\right) + RT \ln(c^{\text{ss}}\mathbf{N}\Lambda_i^3) \\
 &= \bar{\mu}_{i,ss}^* + \bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,ss}^* + RT \ln\left(\frac{c_{i,\alpha}}{c^{\text{ss}}}\right) + RT \ln(c^{\text{ss}}\mathbf{N}\Lambda_i^3) \\
 &= \bar{\mu}_{i,ss}^* + RT \frac{\bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,ss}^*}{RT} + RT \ln\left(\frac{c_{i,\alpha}}{c^{\text{ss}}}\right) + RT \ln(c^{\text{ss}}\mathbf{N}\Lambda_i^3) \\
 &= \bar{\mu}_{i,ss}^* + RT \ln e^{\frac{\bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,ss}^*}{RT}} + RT \ln\left(\frac{c_{i,\alpha}}{c^{\text{ss}}}\right) + RT \ln(c^{\text{ss}}\mathbf{N}\Lambda_i^3) \\
 \bar{\mu}_{i,\alpha} &= \bar{\mu}_{i,ss}^0 + RT \ln\left(\frac{\gamma_{i,\alpha}^{\text{ss}} c_{i,\alpha}}{c^{\text{ss}}}\right) \tag{4.3.4}
 \end{aligned}$$

Com:

$$\bar{\mu}_{i,ss}^0 := \bar{\mu}_{i,ss}^* + RT \ln(c^{\text{ss}}\mathbf{N}\Lambda_i^3) \tag{4.3.5}$$

$$\gamma_{i,\alpha}^{\text{ss}} := \exp\left(\frac{\bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,ss}^*}{RT}\right) \tag{4.3.6}$$

Aqui  $\bar{\mu}_{i,ss}^0$  é o potencial químico de  $i$  no estado padrão (ou potencial químico padrão, composto pelo trabalho de inserção de  $i$  nesta fase,  $\bar{\mu}_{i,ss}^*$ , e a energia de liberação, que depende da concentração padrão<sup>25</sup>), e  $\gamma_{i,\alpha}^{ss}$  é o coeficiente de atividade  $i$  em  $\alpha$  dado um estado padrão ss. Podemos escolher o estado padrão no qual  $i$  se comporta como uma solução infinitamente diluída do soluto (mesmo numa concentração molar padrão), mas o estado padrão não é especificado, então poderíamos usar o estado padrão baseado na lei de Raoult também (e substituir  $c^{ss}$  pela concentração molar de  $i$  puro na temperatura em questão).

Observe que o coeficiente de atividade é proporcional à diferença  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^* - \bar{\mu}_{i,ss}^*$ . Para diluições infinitas, portanto,  $\bar{\mu}_{i,\alpha}^*$  se aproxima de  $\bar{\mu}_{i,ss}^* = \bar{\mu}_{i,ds}^*$  e  $\gamma_{i,\alpha}^{ds}$  aproxima o valor de 1. Esta diferença é o trabalho necessário para retirar  $i$  de uma posição e orientação fixos no estado padrão, e então inserí-lo na fase  $\alpha$ , também numa posição e orientação fixos. Se usarmos o pseudo-potencial químico de  $i$  na fase gás ideal,  $\bar{\mu}_{i,ig}^*$ , podemos verificar que o coeficiente de atividade é proporcional a diferença entre as energias de Gibbs de solvatação (por mol ou por molécula) de  $i$  na fase  $\alpha$ ,  $\Delta G_{i,\alpha}^* := \mu_{i,\alpha}^* - \mu_{i,ig}^*$ , e de  $i$  na fase padrão,  $\Delta G_{i,ss}^* := \mu_{i,ss}^* - \mu_{i,ig}^*$ :

$$\gamma_{i,\alpha}^{ss} = e^{-\beta(\Delta G_{i,\alpha}^* - \Delta G_{i,ss}^*)} = \exp\left(\frac{\Delta \bar{G}_{i,\alpha}^* - \Delta \bar{G}_{i,ss}^*}{RT}\right) \quad (4.3.7)$$

Caso a fase padrão seja tal que  $ss = ds$  (estado hipotético baseado na lei de Henry), então  $\Delta G_{i,ss}^* = \Delta G_{i,ds}^*$  e  $\gamma_{i,\alpha}^{ss} = \gamma_{i,\alpha}^{ds}$ , restituindo-se a eq. 2.3.14, demonstrada por Ben-Naim.

---

<sup>25</sup> Observe também a natureza hipotética do estado padrão de acordo com a lei de Henry, já que o potencial químico padrão neste estado,  $\bar{\mu}_{i,ds}^0$  é o potencial químico de  $i$  quando  $\gamma_{i,\alpha}^{ds} = 1$  (solução ideal diluída) mesmo quando a concentração de  $i$  é  $c^0$ . Como observado por outros autores, compreender a natureza estranha do estado padrão não é um pré-requisito para seu uso apropriado no cálculo de propriedades termodinâmicas. Mas é instrutivo manter em mente qual o significado que cada termo possui numa equação; neste caso, na que descreve o potencial químico.

Agora apresentamos uma equação bastante importante para as demonstrações que seguirão. Se  $q_i$  é a mesma na fase  $\alpha$  e ss, a partir das eqs. 4.3.1 e 4.3.6 temos que (para moléculas rígidas)<sup>26</sup>:

$$\gamma_{i,\alpha}^{ss} = \frac{\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}} \rangle_{N,\alpha}}{\langle e^{-\beta E_{i,ss}} \rangle_{N',ss}} \quad (4.3.8)$$

A Eq. 4.3.8 é uma contribuição original do nosso trabalho, pela primeira vez relacionando o coeficiente de atividade de uma espécie  $i$  com relação a um estado padrão (uma grandeza macroscópica), com propriedades microscópicas em solução; a saber, as energias de ligação da espécie na fase padrão e na fase  $\alpha$ .

Os valores de  $\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}} \rangle_{N,\alpha}$  e  $\langle e^{-\beta E_{i,ss}} \rangle_{N',ss}$  (note que o número de moléculas em ss é  $N'$ , não necessariamente igual à  $N$ ) podem ser avaliados a partir de dados experimentais (das energias de solvatação, uma vez que  $\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}} \rangle_{N,\alpha} = e^{-\beta \Delta G_{i,\alpha}^*}$  e o mesmo para a fase correspondente ao estado padrão), a partir de integrais das teorias de líquidos ou de simulações moleculares (MC e DM). Se usado este último método, seriam necessárias duas simulações a uma dada temperatura e concentração de  $i$  para calcular o coeficiente de atividade; a menos que o solvente não possua estrutura (isto é, o modelo primitivo de solvente), caso que discutiremos melhor posteriormente.

### 4.3.3 Aproximação de pequenas flutuações

As médias das energias de ligação na eq. 4.3.8 podem, em condições que discutiremos a seguir, ser aproximadas de maneira que:

---

<sup>26</sup> Considerar a independência dos graus de liberdade internos de uma molécula das interações que ela possui com outras (BEN-NAIM, 1974, p. 8), e a separação dos graus de liberdade translacionais dos graus de liberdade internos, tais como vibração e rotação, é o que torna a função de partição interna  $q_i$  a mesma nas duas fases. A hipótese – relativamente comum nas teorias de líquidos (FOWLER; GUGGENHEIM, 1939, p. 351; PRIGOGINE, 1957, p. 24–26) – vem da função de partição de misturas para fluidos usada para deduzir a eq. 2.2.1.

$$\gamma_{i,\alpha}^{\text{ss}} = \frac{\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}} \rangle_{N,\alpha}}{\langle e^{-\beta E_{i,\text{ss}}} \rangle_{N',\text{ss}}} \cong \frac{e^{-\beta \langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha}}}{e^{-\beta \langle E_{i,\text{ss}} \rangle_{N',\text{ss}}}} \quad (4.3.9)$$

É comum o argumento de que esta aproximação só pode ser justificada apenas para baixas energias de ligação, como no caso de misturas de fluidos não-polares (BEN-NAIM, 1974, p. 121, 2006, p. 183, 224, 356; HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 114), o que concordamos que possa ser o caso na eq. 4.3.9. Porém o coeficiente de atividade possui a vantagem de ser uma razão de médias configuracionais. Se considerarmos que  $\langle e^{-\beta E_{i,\alpha}} \rangle_{N,\alpha} = e^{-\beta(\langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha} + \delta \langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha})}$  e  $\langle e^{-\beta E_{i,\text{ss}}} \rangle_{N',\text{ss}} = e^{-\beta(\langle E_{i,\text{ss}} \rangle_{N',\text{ss}} + \delta \langle E_{i,\text{ss}} \rangle_{N',\text{ss}})}$ , sendo  $\delta \langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha}$  e  $\delta \langle E_{i,\text{ss}} \rangle_{N',\text{ss}}$  flutuações em torno dos valores médios das energias de ligação nos dois sistemas (que permitem uma correspondência entre as médias das energias de ligação e das exponenciais destas energias), caso as flutuações sejam tais que  $\delta \langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha} \cong \delta \langle E_{i,\text{ss}} \rangle_{N',\text{ss}}$ , a eq. 4.3.9 passa a ser válida, mesmo para energias de ligação elevadas.

No entanto, acreditamos que a aproximação (não só no coeficiente de atividade) possui mais potencial quando aplicada à sistemas com uma cavidade já formada previamente à inserção da molécula no sistema (e as configurações do solvente já amostradas neste sistema intermediário). Este caso será tratado na seção seguinte. Nesta seção, seguiremos tratando as médias por meio de flutuações, como proposto por Lee/Graziano (GRAZIANO, 2002; LEE, 1991)<sup>27</sup>. A energia de ligação média, considerando todo o espaço configuracional que permite seu cálculo, é  $\langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha}$  para a fase  $\alpha$ , mas usaremos a notação simplificada  $\langle E \rangle$ . Assim, o desvio da energia de ligação de uma configuração do sistema é  $\delta E = E - \langle E \rangle$ , o que implica  $\beta E = \beta \delta E + \langle \beta E \rangle$ , ou simplesmente  $x = \langle x \rangle + \delta x$ . A aproximação sob investigação é, nesta notação:

$$\langle e^{-x} \rangle \cong e^{-\langle x \rangle} \quad (4.3.10)$$

Expandindo as funções exponenciais em ambos os lados da eq. 4.3.10:

<sup>27</sup> O procedimento que descreveremos é similar ao tratamento de Zwanzig (ZWANZIG, 1954), mas difere no arranjo em torno dos potências de flutuações, e os argumentos seguem por outra direção.

$$\langle e^{-x} \rangle = 1 - \langle x \rangle + \frac{\langle x^2 \rangle}{2} - \frac{\langle x^3 \rangle}{6} + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k \langle x^k \rangle}{k!} \quad (4.3.11)$$

$$e^{-\langle x \rangle} = 1 - \langle x \rangle + \frac{\langle x \rangle^2}{2} - \frac{\langle x \rangle^3}{6} + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k \langle x \rangle^k}{k!} \quad (4.3.12)$$

Vemos que a diferença entre  $\langle e^{-x} \rangle$  e  $e^{-\langle x \rangle}$  reside nas diferenças não-nulas  $\langle x^n \rangle - \langle x \rangle^n$  para  $n \geq 2$ :

$$\langle e^{-x} \rangle - e^{-\langle x \rangle} = \frac{\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2}{2} - \frac{\langle x^3 \rangle - \langle x \rangle^3}{6} + \dots \quad (4.3.13)$$

A inequação  $\langle e^{-x} \rangle \geq e^{-\langle x \rangle}$  (JARZYNSKI, 1997) demonstra que a aproximação pode subestimar o valor de  $\langle e^{-x} \rangle$ <sup>28</sup>. Mas o ponto principal aqui é que se  $\langle x^n \rangle - \langle x \rangle^n \cong 0$ , então os termos  $\langle e^{-x} \rangle$  e  $e^{-\langle x \rangle}$  são aproximadamente iguais. Como definido anteriormente,  $\delta x = x - \langle x \rangle$ , com  $\langle \delta x \rangle = \langle x \rangle - \langle x \rangle = 0$ ; então estimando o valor médio da flutuação ao quadrado,  $\delta x^2$ :

$$\begin{aligned} \delta x^2 &= \delta x \delta x = (x - \langle x \rangle)(x - \langle x \rangle) = x^2 - 2\langle x \rangle x + \langle x \rangle^2 \\ \langle \delta x^2 \rangle &= \langle x^2 \rangle - 2\langle x \rangle \langle x \rangle + \langle x \rangle^2 = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 \end{aligned} \quad (4.3.14)$$

Fazendo o mesmo para  $\delta x^3$ :

$$\begin{aligned} \delta x^3 &= \delta x \delta x^2 = (x - \langle x \rangle)(x^2 - 2\langle x \rangle x + \langle x \rangle^2) \\ &= x^3 - 2\langle x \rangle x^2 + \langle x \rangle^2 x - \langle x \rangle x^2 + 2\langle x \rangle^2 x - \langle x \rangle^3 \\ \delta x^3 &= x^3 - 3\langle x \rangle x^2 + 3\langle x \rangle^2 x - \langle x \rangle^3 \\ \langle \delta x^3 \rangle &= \langle x^3 \rangle - 3\langle x \rangle \langle x^2 \rangle + 3\langle x \rangle^2 \langle x \rangle - \langle x \rangle^3 \\ \langle \delta x^3 \rangle &= \langle x^3 \rangle - \langle x \rangle^3 - 3\langle x \rangle (\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2) = \langle x^3 \rangle - \langle x \rangle^3 - 3\langle x \rangle \langle \delta x^2 \rangle \end{aligned} \quad (4.3.15)$$

<sup>28</sup> Isto é,  $\delta \langle E_{i,\alpha} \rangle_{N,\alpha}$  e  $\delta \langle E_{i,ss} \rangle_{N',ss}$  são positivos ou nulos.

Substituindo as eqs. 4.3.14 e 4.3.15 na eq. 4.3.11:

$$\begin{aligned}\langle e^{-x} \rangle &= 1 - \langle x \rangle + \frac{\langle x^2 \rangle}{2} - \frac{\langle x^3 \rangle}{6} + \dots \\ &= 1 - \langle x \rangle + \frac{\langle x \rangle^2 + \langle \delta x^2 \rangle}{2} - \frac{\langle x \rangle^3 + 3\langle x \rangle \langle \delta x^2 \rangle + \langle \delta x^3 \rangle}{6} + \dots\end{aligned}$$

Se considerarmos que a flutuação de  $x$  em torno da média  $\langle x \rangle$  (isto é,  $\delta x$ ) é pequena o suficiente na média para que  $\langle \delta x^2 \rangle \cong 0$  e  $\langle \delta x^3 \rangle \cong 0$ , e desprezarmos termos  $\langle x^n \rangle - \langle x \rangle^n$  para  $n \geq 4$ , então de acordo com a eq. 4.3.11:

$$\langle e^{-x} \rangle \cong 1 - \langle x \rangle + \frac{\langle x^2 \rangle}{2} - \frac{\langle x^3 \rangle}{6} = 1 - \langle x \rangle + \frac{\langle x \rangle^2}{2} - \frac{\langle x \rangle^3}{6} \cong e^{-\langle x \rangle} \quad (4.3.16)$$

Assim justificamos a aproximação  $\langle e^{-x} \rangle \cong e^{-\langle x \rangle}$  unicamente em termos da hipótese de que a flutuação  $\delta x$  é pequena. Esta argumentação é importante porque tipicamente a aproximação é suportada na hipótese de que  $x$  é pequeno (BEN-NAIM, 2006, p. 183, 224; HANSEN; MCDONALD, 2013, p. 114; MCQUARRIE, 2000, p. 304), isto é, de que a energia de ligação é muito menor que  $kT$ , o que é uma hipótese muito restritiva em termos dos sistemas no qual se aplica, a saber, algumas misturas de moléculas apolares. No entanto, verifica-se pelos argumentos apresentados que mesmo quando  $x$  não é pequeno, se as configurações amostradas para estimar as interações soluto-solvente são energeticamente muito próximas à configuração média, a aproximação ainda é razoável, o que justifica os resultados excelentes obtidos por Graziano (GRAZIANO, 2007) para solvatação de metano e etano em líquidos polares, casos no qual  $\langle E \rangle$  era muitas vezes superior a  $RT$  (em torno de  $2,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Para finalizar esta seção, note que podemos reescrever a eq. 4.3.13 como:

$$\langle e^{-x} \rangle - e^{-\langle x \rangle} \cong \frac{\langle \delta x^2 \rangle}{2} (1 - \langle x \rangle) - \frac{\langle \delta x^3 \rangle}{6}$$

Essa equação é uma contribuição relevante desta Tese, pois permite a discussão de médias de configurações de equilíbrio em termos de flutuações, que podem ser desprezadas caso a grande maioria das configurações amostradas na média de  $x$  sejam similares à uma configuração com média  $\langle x \rangle$ . Como se pode ver,  $\langle e^{-x} \rangle - e^{-\langle x \rangle} \cong 0$  para flutuações não desprezíveis  $\langle \delta x^2 \rangle$  (mas, com  $\langle \delta x^3 \rangle \cong 0$  e  $\langle x^n \rangle - \langle x \rangle^n \cong 0$  para  $n \geq 4$ ) no caso em que  $\langle x \rangle \cong 1$ , ou  $\langle E \rangle \cong kT$ . Isso mostra a validade do tratamento de  $\langle e^{-x} \rangle$  como  $e^{-\langle x \rangle}$  mesmo se não é o caso que  $\langle E \rangle \ll kT$  (hipótese típica levantada para justificar a  $\langle e^{-x} \rangle \cong e^{-\langle x \rangle}$ , valendo apenas para um pequeno grupo de sistemas). No entanto, como verificamos, a aproximação é mais sólida do que aparenta, e pode ser usada para tratar casos em que  $\langle E \rangle \gg kT$ , se as flutuações são pequenas.

A vantagem desta interpretação em termos de flutuações é que ela permite a racionalização da exatidão da expansão de  $\langle e^{-x} \rangle$  não por pequenos valores de  $\langle E \rangle$ , ou grandes valores de  $T$ , mas em pequenos valores para desvios padrão ou flutuações em torno da média. Em outras palavras, enquanto as energias de ligação das várias possíveis configurações para o sistema se desviam da média. Para discussões futuras, citaremos a aproximação  $\langle e^{-x} \rangle \cong e^{-\langle x \rangle}$  como aproximação de pequenas flutuações (SFA, de *Small Fluctuation Approximation*).

#### 4.3.4 Coeficientes de atividade de cavidade e não-cavidade

Aqui mostraremos de maneira rigorosa que a energia de Gibbs de solvatação pode ser decomposta em uma energia de formação de cavidade e uma contribuição de não-cavidade (isto é, referente à outras contribuições além da referente à formação da cavidade), seguindo principalmente a linha de demonstração de Ben-Naim (BEN-NAIM, 1987, p. 143–145, 147, 2006, p. 222–227) (parte “dura” e “macia” da energia de solvatação, em seus termos), mas com mais detalhes e sem o uso de PAA. Formalmente existe uma diferença entre a inserção de um potencial rígido em um sistema, e a formação de uma cavidade com volume equivalente. Seguiremos com a denominação “cavidade”, mas rigorosamente nos referimos à aplicação de uma contribuição “dura” na energia potencial da molécula inserida.

Separaremos o pseudo-potencial químico em duas contribuições, relacionadas a duas etapas em sequência: **a)** a criação da cavidade com um volume adequado para a

inserção do soluto e **b**) a inserção do soluto neste espaço livre de solvente. A primeira contribuição energética é devido à reorganização do solvente para permitir a entrada do soluto no interior da fase (ou, analogamente, à seleção de configurações do solvente onde há espaço para que o soluto entre) e a segunda à contribuição de não-cavidade, que é chamada de potencial atrativo por Graziano; mas uma vez que o potencial de Lennard-Jones possui tanto termos atrativos quanto repulsivos, parece mais razoável usar um nome genérico como “não-cavidade” ao invés de contribuição atrativa.

A separação usada por Graziano (GRAZIANO, 2002, 2007), da teoria de Lee (LEE, 1991) (por sua vez baseada nos desenvolvimentos de Widom: WIDOM, 1982), é expressa como:

$$\Delta G_i^* = \Delta G_c^* + \Delta G_{nc}^* \quad (4.3.17)$$

A Eq. 4.3.17 também foi deduzida por Ben-Naim de maneira alternativa (BEN-NAIM, 1987, seq. 3.5), porém empregando a aproximação de aditividade aos pares. A demonstração que apresentamos no **Apêndice E** não utiliza esta aproximação, e é mais simples que a de Graziano (GRAZIANO, 2002, 2007), pois não emprega uma série de ensembles. Adicionalmente, não é apenas restrita à separação entre termos de cavidade e não-cavidade (como a de Graziano): pode ser feita a partir de uma separação arbitrária entre contribuições no potencial de interação entre o soluto e as moléculas do solvente.

A energia de Gibbs de solvatação,  $\Delta G_i^*$  (omitiremos o símbolo referente à fase para tornar a notação menos carregada), é equivalente a soma de uma contribuição associada à cavidade,  $\Delta G_c^*$  (aqui enfatizamos que uma vez que a solvatação é realizada em posições, orientações e conformações fixas da molécula inserida, é necessário usar o símbolo “\*”: BEN-NAIM, 1987, p. 3), com outra de não-cavidade,  $\Delta G_{nc}^*$ . Demonstrar esta separação equivale a decompor o pseudo-potencial químico de  $i$  na fase  $\alpha$  em duas destas contribuições. Pode-se mostrar (**Apêndice E**) que:

$$\mu_i^* = \mu_{nc}^* + \mu_c^* \quad (4.3.18)$$

Com:

$$e^{-\beta\mu_c^*} = \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N \quad (4.3.19)$$

$$e^{-\beta\mu_{nc}^*} = q_i \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} \quad (4.3.20)$$

A energia de ligação de cavidade,  $E_c$ , sendo amostrada no ensemble com  $N$  moléculas (importante lembrar que a cavidade é fixada, e depois “liberada” juntamente com a molécula inserida), e a energia de ligação de não-cavidade,  $E_{nc}$ , amostrada no ensemble com a cavidade já formada, “ $N + c$ ” significando  $N$  moléculas e uma cavidade. Considerando o pseudo-potencial químico da cavidade e da molécula na fase gás ideal (da molécula), podemos obter a eq. 4.3.17, cujos termos são:

$$\Delta G_c^* = -kT \ln \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N \quad (4.3.21)$$

$$\Delta G_{nc}^* = -kT \ln \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} \quad (4.3.22)$$

Voltando à expressão para o coeficiente de atividade, eq. 4.3.8, e usando a decomposição apresentada em ambas as fases ( $\alpha$  e  $ss$ ):

$$\gamma_{i,\alpha}^{ss} = \exp\left(\frac{\Delta G_{c,\alpha}^* - \Delta G_{c,ss}^*}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta G_{nc,\alpha}^* - \Delta G_{nc,ss}^*}{RT}\right) = \gamma_{i,\alpha}^{ss,c} \gamma_{i,\alpha}^{ss,nc} \quad (4.3.23)$$

Aqui estamos definindo os coeficientes de atividade de cavidade e não-cavidade,  $\gamma_{i,\alpha}^{ss,c}$  e  $\gamma_{i,\alpha}^{ss,nc}$ , respectivamente, e pela primeira vez na literatura vinculando o coeficiente de atividade total,  $\gamma_{i,\alpha}^{ss}$ , ao produto dos dois. O primeiro é proporcional a diferença entre o trabalho necessário para criar uma cavidade na fase  $\alpha$  e na fase padrão. Como adotado por Graziano no cálculo de energias de Gibbs de solvatação, seu valor pode ser avaliado usando os resultados da SPT, como apresentada por Pierotti (PIEROTTI, 1976), ou como apresentado por Boublik et al. (BOUBLÍK, 1970; MANSOORI et al., 1971). No primeiro exemplo, pode-se usar a eq. 2.2.17 para obter  $\Delta G_{c,\alpha}^*$  e a eq. 2.2.19 para calcular  $\Delta G_{c,ss}^* = \Delta G_{c,ds}^*$ . Mas é importante notar que essa abordagem seria, em princípio, uma aproximação, já que  $\gamma_{i,\alpha}^{ss,c}$  está relacionado à formação da cavidade em um sistema real, não um análogo de esferas rígidas do mesmo (usados em teorias de perturbação termodinâmica como

sistemas de referência). No entanto, dentro da SFA, é possível usar estes sistemas de esferas rígidas de maneira exata, desde que a contribuição deste sistema de referência na estrutura do líquido seja devidamente levada em conta, afirmação que será justificada posteriormente. O coeficiente de atividade de cavidade possui importância quando soluto e solvente diferem muito em tamanho, e/ou na densidade de seus líquidos puros (se são ambos líquidos na temperatura em questão). Assim, deve ser de grande significância na solvatação de proteínas em fase aquosa, por exemplo. Caso contrário, na solvatação de componentes com densidade e tamanhos próximos, ele deve ser aproximadamente 1 em toda a faixa de composição (em misturas de benzeno e tolueno, por exemplo).

O coeficiente de atividade de não-cavidade está relacionado à diferença entre as interações de  $i$  na fase padrão e na fase  $\alpha$ , sem contribuição de termos de liberação ou de criação de cavidade nas duas fases. Isto é, os termos de interação são “desligados” em uma cavidade numa posição fixa em ss, e então “religados” numa cavidade fixa em  $\alpha$ ; o trabalho associado a este processo é o que mede  $\gamma_{i,\alpha}^{ss,nc}$ . Sua importância é acentuada em líquidos com moléculas que interagem fortemente, via forças de longo alcance, ligações de hidrogênio, etc. Para moléculas com interações soluto-soluto e soluto-solvente próximas, mais uma vez remetendo ao exemplo de misturas benzeno/tolueno, o valor de  $\gamma_{i,\alpha}^{ss,nc}$  é próximo de 1. Como apresentado na Introdução (seção 2.3), a separação do coeficiente de atividade em uma contribuição do potencial de esferas rígidas e outra referente à uma perturbação (baseada em interações adicionais) não é nova. É tipicamente usada para descrever o coeficiente de atividade de íons em soluções eletrolíticas na aplicação da condição de fechamento MSA (CORTI, 1987; GHOTBI et al., 2003; LU; YU; LI, 1993), geralmente usando os resultados de Mansoori et al. (1971) (MANSOORI et al., 1971).

Graziano assume a SFA para energias de Gibbs de solvatação (GRAZIANO, 2002, 2007), e faremos o mesmo com o coeficiente de atividade de não-cavidade (tendo como base as discussões sobre a aproximação na seção anterior). Portanto:

$$\gamma_{i,\alpha}^{ss,nc} = \exp[\beta(\langle E_{nc,\alpha} \rangle_{N+c,\alpha} - \langle E_{nc,ss} \rangle_{N'+c,ss})] \quad (4.3.24)$$

### 4.3.5 O coeficiente de atividade de não-cavidade para o modelo de solvente implícito

A partir da eq. 4.3.24, podemos decompor a energia de ligação em seus termos constituintes, primeiro com relação ao tipo de moléculas cujas interações compõem a energia potencial total, e depois em somas de potenciais de pares ( $u_2$ ), três corpos ( $u_3$ ) e potenciais de ordem superior ( $u_n$  para ordem  $n$ ) envolvendo  $i$  em  $\alpha$  (mas não em ss, como veremos ser uma consequência da aproximação do solvente implícito).

A energia de ligação  $E_{nc,ds}$  é a diferença entre potenciais de pares e de ordem superior do estado padrão com a molécula  $i$  adicionada e a soma das energias potenciais envolvendo as moléculas da fase padrão, apenas (substituímos o ss subscrito por ds, indicando o estado padrão de soluções diluídas). Se usarmos os termos  $U^{s-s}$  e  $u^{i-s}$  para denotar a soma dos potenciais que definem as interações entre as moléculas de solvente  $s$  e entre a molécula  $i$  central e  $s$ , respectivamente<sup>29</sup>, podemos escrever:

$$E_{nc,ds} = (u^{i-s} + U^{s-s}) - U^{s-s} = u^{i-s} \quad (4.3.25)$$

Este resultado, devido à efeito de muitos corpos, é rigoroso para soluções em baixas concentrações (que é o caso do estado padrão), ou se a PAA é usada. Para evitar seu uso, entretanto, podemos seguir uma outra aproximação: a de que o solvente não possui estrutura, sendo representado por um campo elétrico de interação contínuo (solvente implícito). Este modelo, geralmente chamado de primitivo, será o foco de alguns dos resultados apresentados a seguir.

Observe também que usamos  $u$  para designar as interações da molécula central  $i$  com outras moléculas, e  $U$  para interações entre moléculas não-centrais (incluindo moléculas não-centrais do mesmo que  $i$ , que aparecerão logo nas demonstrações)<sup>30</sup>.

Na fase  $\alpha$  há mais que uma molécula de  $i$ , o que implica que as interações  $u^{i-i}$  (da molécula central  $i$  com moléculas do mesmo tipo) e  $U^{i-i}$  (de todas as moléculas  $i$ , exceto a

<sup>29</sup> O “solvente” aqui pode ser uma mistura (com composição, força iônica, etc., arbitrários), comum tanto à fase  $\alpha$  como à ss, e com relação ao qual o coeficiente de atividade é medido/calculado.

<sup>30</sup> Nas seções anteriores (especialmente 2.1 e 4.1), usamos a notação  $u$  para alguma medida de concentração, em alguma escala. Nesta seção  $u$  será usado para descrever potenciais de interações, e não deve ser confundido com a notação mencionada previamente.

central) também são possíveis. Portanto, podemos expressar a energia de ligação nesta fase como a diferença entre as energias potenciais de um sistema com e sem a molécula central:

$$E_{nc,\alpha} = (u^{i-i} + u^{i-s} + U^{i-i} + U^{s-s}) - (U^{i-i} + U^{s-s}) = u^{i-i} + u^{i-s} \quad (4.3.26)$$

Eq. 4.3.26 é válida apenas quando se considera a PAA ou o modelo de solvente implícito. Os resultados, pelo uso das eqs. 4.3.24-4.3.26, levam a:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{nc} = \beta (\langle u^{i-i} \rangle_{N+c,\alpha} + \langle u^{i-s} \rangle_{N+c,\alpha} - \langle u^{i-s} \rangle_{N'+c,ds}) \quad (4.3.27)$$

Portanto, o logaritmo de  $\gamma_{i,\alpha}^{nc}$  depende das médias configuracionais das energias potenciais de  $i$  com  $s$  na fase padrão e de  $i$  com  $s$  e com  $i$  na fase  $\alpha$ . A Eq. 4.3.27 é uma importante contribuição do nosso trabalho, pois com aproximações para as médias das energias de interação entre soluto e as moléculas do meio, permite a obtenção analítica de  $\gamma_{i,\alpha}^{nc}$ , sem o uso de simulações computacionais, por exemplo.

No modelo contínuo a eq. 4.3.27 é exata, e também tem-se que  $\langle u^{i-s} \rangle_{N+c,\alpha} = \langle u^{i-s} \rangle_{N'+c,ds}$  (as propriedades do dielétrico contínuo não são afetadas pela concentração de moléculas do tipo  $i$ ), permitindo-nos estudar o coeficiente de atividade apenas a partir de interações entre as moléculas de  $i$ :

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{nc} = \beta \langle u^{i-i} \rangle_{N+c,\alpha} \quad (4.3.28)$$

No modelo implícito,  $N = M - 1$  moléculas, em que  $M$  é o número de moléculas do mesmo tipo que  $i$  central (em uma dada concentração), previamente à sua inserção na cavidade já formada. A eq. 4.3.28 também é válida para qualquer concentração de  $i$  caso a aproximação de pares é usada, ao invés da aproximação do solvente implícito.

A expressão demonstrada (eq. 4.3.28) aparentemente suporta a intuição comum de que o coeficiente de atividade considera apenas as interações entre moléculas de soluto (no estado padrão de diluição infinita), uma vez que o coeficiente de atividade muda com o aumento da sua concentração (e número de interações mútuas). No entanto, o número de

interações solvente-solvente também decresce no processo, e interações  $i - s$  mudam com relação ao estado padrão (lembrando a eq. 4.3.27) (PAILTHORPE; MITCHELL; NINHAM, 1984), então o processo é essencialmente mais complicado à medida que a concentração do soluto se torna maior. O fato de que a eq. 4.3.28 é rigorosamente válida quando se considera PAA indica que os efeitos de muitos corpos estão sendo desprezados ao escrevê-la, e mudanças nas interações entre as moléculas de soluto pela presença do solvente não estão sendo consideradas. Em nosso caso é importante lembrar que a contribuição da formação da cavidade (que depende tanto da concentração do soluto quanto do solvente) é desconsiderada na eq. 4.3.28. Mas, no modelo primitivo, se considerarmos que a ordem de grandeza do potencial decresce com o aumento da ordem (isto é, potenciais de dois corpos possuem maior influência que de três corpos, estes uma influência maior que o de quatro corpos, e assim sucessivamente), então  $\langle u^{i-i} \rangle_{N+c,\alpha}$  deve ser negativo para moléculas neutras, indicando interações favoráveis entre elas; isto porque considera-se que com os graus de liberdade que elas possuem (com exceção da molécula central) há a possibilidade de reorientação em configurações energeticamente favoráveis. Para tais casos, portanto, esperamos  $0 \leq \gamma_{i,\alpha}^{nc} \leq 1$ .

Se a molécula central  $i$  está numa configuração  $\mathbf{X}_0$  (na mesma posição da cavidade), e o sistema é composto por  $M - 1$  moléculas do mesmo tipo que  $i$ , o potencial  $u^{i-i}$  é a soma de potenciais de dois corpos e de potenciais de ordem superior:

$$u^{i-i} = \sum_{j=1}^{M-1} u_2(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_j) + \sum_{j=1}^{M-2} \sum_{k=j+1}^{M-1} u_3(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_j, \mathbf{X}_k) + \dots = u_2 + u_3 + \dots \quad (4.3.29)$$

Quando realizamos a média  $\langle \dots \rangle_{M-1+c,\alpha}$ , estamos calculando:

$$\langle u^{i-i} \rangle_{M-1+c,\alpha} = \frac{\int_{\mathbf{X}_0} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{M-1}} u^{i-i} e^{-\beta u^{i-i}} d\mathbf{X}_0 d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{M-1}}{\int_{\mathbf{X}_0} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{M-1}} e^{-\beta u^{i-i}} d\mathbf{X}_0 d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{M-1}} \quad (4.3.30)$$

Uma vez que a integração de uma soma é a soma das integrais, pode-se ver que:

$$\langle u^{i-i} \rangle_{M-1+c,\alpha} = \langle u_2 \rangle_{M-1+c,\alpha} + \langle u_3 \rangle_{M-1+c,\alpha} + \dots \quad (4.3.31)$$

Cada termo da soma (eq. 4.3.13) está associado com a probabilidade de encontrar qualquer conjunto de moléculas  $i$  nas configurações  $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots$ , dado que a molécula central  $i$  está numa configuração  $\mathbf{X}_0$ , que é  $\rho^{(2)}(\mathbf{X}_1/\mathbf{X}_0)$  para potenciais de pares,  $\rho^{(3)}(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2/\mathbf{X}_0)$  para potenciais de três corpos, etc. Podemos mostrar (**Apêndice F**), a partir das equações deduzidas até este ponto, que  $\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}}$  pode ser expandido em uma série de potências de  $\rho_i$ , e os coeficientes de atividade estão relacionados a efeitos de 2 ou mais corpos entre as moléculas do mesmo tipo, dependendo do coeficiente da expansão. Isto é:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \omega_2 \rho_i + \omega_3 \rho_i^2 + \dots \quad (4.3.32)$$

Com:

$$\omega_n = \frac{\beta}{\Omega^{n-1} (n-1)!} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u^{(n)} g^{(n)} d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{n-1} \quad (4.3.33)$$

em que  $u^{(n)} \equiv u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$  e  $g^{(n)} \equiv g^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$  são a energia potencial de  $n$ -corpos e função de distribuição (correlação) configuracional (isto é, radial e orientacional/angular), referindo-se à agregados de  $n$  moléculas do tipo  $i$  em uma cavidade, dado que a molécula central  $i$  possui a configuração  $\mathbf{X}_0$ , para qual todas as outras moléculas (em  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}$ ) se referem.  $g^{(n)}$  quantifica a distorção causada pela molécula central na concentração e orientação relativa das moléculas dentro de um certo raio de distância desta. O valor de  $\Omega$  equivale a 1 para espécies esféricas,  $4\pi^2$  para moléculas lineares e  $8\pi^2$  para não-lineares. As Eqs. 4.3.32 e 4.3.33 não foram previamente apresentadas na literatura sendo, portanto, uma contribuição relevante da Tese. Como logo será argumentado, representam um equivalente à Teoria de McMillan-Mayer sem a contribuição do termo de cavidade: este não é considerado na teoria original, mas pode ser calculado de maneira independente na abordagem que apresentamos baseada na TS.

A eq. 4.3.32 seria válida para o coeficiente de atividade total,  $\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{ss}}$ , com coeficientes  $\omega_2^*$ ,  $\omega_3^*$ , etc., se a SFA fosse válida para o coeficiente de atividade como um

todo (isto é, se a aproximação da eq. 4.3.10 fosse aplicável à eq. 4.3.8). Porém, como argumentamos previamente, espera-se que a aproximação seja mais limitada neste caso, motivo pelo qual o foco será dado na expansão para o coeficiente de atividade de não-cavidade apenas.

O resultado apresentado na eq. 4.3.33 é um paralelo ao da teoria de McMillan-Mayer, no qual o coeficiente de atividade é expresso como uma série de potências da concentração do soluto em solvente implícito, e os coeficientes correspondem a interações entre pares, trios, e muitos corpos, dependendo da potência da concentração ao qual o coeficiente está multiplicado. Uma vez que a eq. 4.3.32 é válida para fluidos (gases e líquidos), eliminar o dielétrico que representa o solvente leva o sistema de uma solução para um gás. A diferença, é claro, está no fato de que a teoria de McMillan-Mayer não considera explicitamente a contribuição da formação da cavidade no coeficiente de atividade; a abordagem equivale ao uso da SFA no coeficiente de atividade completo (na eq. 4.3.8), sem a divisão em dois processos (formação de cavidade e termos adicionais). Nossa demonstração, no entanto, segue um caminho diferente e mais simples do que geralmente se apresenta: recorre-se mais às funções estruturais do sistema que às funções de partição das moléculas.

Podemos usar a eq. 4.3.32 para modelar dados experimentais (se a contribuição da formação de cavidade é apropriadamente considerada no coeficiente de atividade, ou é desprezível), e dos valores de  $\omega_n$ , deduzir aproximadamente a influência de potenciais de pares e de muitos corpos no comportamento geral do coeficiente de atividade com a concentração do soluto (lembrando que se assumido o modelo de solvente implícito, ou a PAA). É importante considerar, no entanto, que os parâmetros seriam empíricos, incorporando os efeitos de muitos corpos ou do caráter explícito do solvente tratado como implícito, e também a influência de  $\rho_i$  em  $g^{(n)}$  e  $u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$  estará presente nos parâmetros ajustados. Isto é,  $\omega_n = \omega_n(\rho_i)$ , mas no ajuste de dados experimentais onde se assume que não é o caso teria o efeito de distribuir esta dependência ao longo dos parâmetros obtidos. Em todo caso, as eqs. 4.3.32 e 4.3.33 fornecem mais uma ferramenta para modelar e interpretar o coeficiente de atividade em função da concentração do soluto.

Devido à dificuldades em conhecer a forma matemática de  $\rho^{(3)}(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2/\mathbf{X}_0)$  e funções do mesmo tipo e de ordem superior, podemos limitar nossa análise a distribuições de pares apenas ( $n = 2$  na eq. 4.3.33)<sup>31</sup>:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \beta \langle u_2 \rangle_{M-1+c,\alpha} = \frac{\beta \rho_i}{\Omega} \int_{\mathbf{X}_1} u(\mathbf{X}_1/\mathbf{X}_0) g^{(2)}(\mathbf{X}_1/\mathbf{X}_0) d\mathbf{X}_1 \quad (4.3.34)$$

Simplificando ainda mais o tratamento, pode-se tratar as moléculas do soluto como entidades esféricas com diâmetro  $\sigma$ . Neste caso não há integração nos ângulos de Euler ( $\Omega = 1$  nas eqs. 4.3.33 e 4.3.34), e as funções potencial e de correlação de pares dependem apenas da distância  $r = |\mathbf{R}_1 - \mathbf{R}_0|$  ( $d\mathbf{R} = 4\pi r^2 dr$ ), a uma dada concentração de soluto  $\rho_i$ :

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \beta \rho_i \int_{r=0}^{\infty} u(r) g^{(2)}(r) 4\pi r^2 dr \quad (4.3.35)$$

Note que se não tivéssemos usado a PAA (ou a hipótese de modelo implícito de solvente), mas ainda mantendo a aproximação de moléculas como esferas e limitando a correlação à pares de moléculas, teríamos três integrais de  $g^{(2)}(r)$ , relacionadas a cada média na expressão mais geral para  $\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}}$  na eq. 4.3.27, em uma expressão similar à eq. 2.3.9 (sem a integração do fator de acoplamento, naturalmente). Haveria uma função  $g_{i-s,ss}^{(2)}(r)$  para interações de  $i$  com as moléculas de solvente no estado padrão,  $g_{i-s,\alpha}^{(2)}(r)$  para o mesmo tipo de interação em  $\alpha$ , e  $g_{i-i,\alpha}^{(2)}(r)$ , que esta relacionada às interações  $i - i$  em  $\alpha$ , numa notação mais precisa para descrever as funções de correlações de pares na eq. 4.3.35.

---

<sup>31</sup> Note que a PAA é diferente de limitar a análise a funções de correlação de pares. A primeira é uma aproximação que descreve a energia potencial total do sistema; a segunda limita a qual tipo de correlação estrutural das moléculas julga-se importante na descrição termodinâmica do sistema. Mesmo em casos onde as moléculas interagem apenas aos pares, correlações indiretas entre três ou mais moléculas (em cadeia) podem afetar a estrutura do líquido de modo que correlações entre trios e de mais moléculas são importantes. Neste sentido, a primeira refere-se a uma aproximação nas *interações* entre as moléculas. A segunda está associada a uma aproximação nas *correlações* entre elas.

Adicionalmente, é importante acrescentar que integrais como a da eq. 4.3.35 frequentemente aparece em teorias de perturbação termodinâmica (BH e WCA, por exemplo: BARKER; HENDERSON, 1972), mas usando  $g^{(2)}(r)$  de um sistema de referência (ANDERSEN; CHANDLER; WEEKS, 2007). Em nosso caso, a função de correlação de pares não se refere ao sistema de referência, mas a um sistema molecular com uma cavidade central inserida, e na qual o potencial de pares  $u(r)$  será acrescentado para plenamente inserir  $i$  em  $\alpha$ . Usar uma função  $g^{(2)}(r)$  de esferas rígidas na eq. 4.3.35 seria uma aproximação, dentro das hipóteses assumidas até que se chegue nesta expressão. Contudo, a estimativa de  $g^{(2)}(r)$  a partir de simulações moleculares ou resolução numérica de equações integrais de líquidos seria possível, se a energia de criação da cavidade é considerada separadamente.

As demonstrações e análises apresentadas nessas seções anteriores podem ser encontradas no manuscrito publicado em <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.03.025> (Journal of Molecular Liquids, 2019), que apresenta ainda os comportamentos de  $\gamma_{i,\alpha}^c$  e  $\gamma_{i,\alpha}^{nc}$  com a concentração utilizando equações analíticas para esferas rígidas e solvente implícito. Além disso, generaliza-se o tratamento para solvente explícito, e sem o uso da PAA.

#### 4.3.6 Coeficiente de atividade para íons

O processo sequencial de criação de uma cavidade e de um campo de interação dentro desta pode ser usado para sequencialmente inserir íons de um eletrólito em uma solução. Estes podem ser usados como “íons de prova” para amostrar as configurações dos eletrólitos em solução, formada por um sal com grau de dissociação arbitrário. Imaginemos um sal do tipo AB, com grau de dissociação  $1 - \zeta$  em uma solução. Podemos adicionar um único íon B no sistema- $N$  (em posição e orientação fixos, e então liberá-lo), o que demanda um potencial químico  $\mu_B$ , e depois adicionar o íon A no sistema- $(N + B)$ , com o trabalho necessário para isso sendo  $\mu_{A/B}$ . Pode-se mostrar que o potencial químico do sal AB é a soma das duas contribuições:

$$\mu_{AB} = \mu_B + \mu_{A/B} \quad (4.3.36)$$

Adicionalmente, o trabalho de inserção de B no sistema- $N$  e de A no sistema- $(N + B)$  (sem liberação),  $\mu_B^*$  e  $\mu_{A/B}^*$ , respectivamente, estão relacionados à  $\mu_{AB}$  por (Apêndice G):

$$\mu_{AB} = \mu_B^* + \mu_{A/B}^* + kT \ln(\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B) \quad (4.3.37)$$

As expressões para os pseudo-potenciais químicos estão relacionadas às médias nas energias de ligação de B no sistema- $N$  ( $E_B$ ) e de A no sistema- $(N + B)$  ( $E_{A/B}$ ) por:

$$e^{-\beta \mu_B^*} = q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N \quad (4.3.38)$$

$$e^{-\beta \mu_{A/B}^*} = q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \quad (4.3.39)$$

É importante notar que não definimos a composição do sistema previamente à inserção dos íons. O sistema- $N$  pode ser uma solução eletrolítica, com íons A e B, interagindo entre si e com o solvente. Se negligenciarmos as interações recíprocas entre os íons de prova A e B comparadas ao total de interações entre as moléculas do sistema- $N$  entre si e com os íons de prova, então a presença do íon B previamente a adição de A é irrelevante para energia de ligação de A, e a distribuição de probabilidade do sistema- $N$  (isto é, do espaço de configurações deste sistema) é essencialmente não-modificada quando este adquire o íon B. De fato, para o pseudo-potencial químico esse procedimento não é uma aproximação, pois no limite termodinâmico, como os íons de prova A e B são inseridos em posições (e orientações e conformações) fixas, estas posições sempre poderão ser escolhidas de tal maneira que a presença de um dos íons não influencia a energia de ligação do outro íon e vice-versa. Isso caracteriza outra vantagem de utilizar o pseudo-potencial químico como a grandeza associada à solvatação. Em termos matemáticos, isso significa que  $E_{A/B} = E_A$  e  $\langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} = \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N$ . Com tais hipóteses, a eq. 4.3.39 se torna o pseudo-potencial químico relacionado à inserção de A no sistema- $N$ :

$$e^{-\beta \mu_{A/B}^*} = q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} = q_A \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N = e^{-\beta \mu_A^*} \quad (4.3.40)$$

Isso implica que o potencial químico da inserção do sal AB é a soma dos potenciais químicos de íons individuais:

$$\mu_{AB} = \mu_B + \mu_A \quad (4.3.41)$$

$$\mu_{AB} = \mu_B^* + \mu_A^* + kT \ln(\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B) \quad (4.3.42)$$

Em um procedimento similar, Ben-Naim estudou a solvatação em soluções eletrolíticas (BEN-NAIM, 1987, p. 29–32, 168–179, 2006, p. 238–245). No entanto, entre outras diferenças, evitamos o uso das energias de interação entre os íons de prova e da PAA (BEN-NAIM, 1985)<sup>32</sup>. Em princípio, o grau de dissociação do sal não é considerado na demonstração citada; nos passos desenvolvidos aqui, o composto pode ter um grau de dissociação arbitrário. Discutimos o assunto com mais detalhes no **Apêndice G**, mas a generalização para um sal  $A_a B_b$  (ou um sal mais complexo) com grau de dissociação arbitrário é imediata. Adicionando íons até que a eletroneutralidade seja atingida leva a<sup>33</sup>:

$$\mu_{A_a B_b} = \mu_A + \mu_{A/A} + \dots + \mu_{A/aA} + \dots + \mu_{B/aA+bB} \quad (4.3.43)$$

Agora se considerarmos que as inserções dos  $a + b$  íons não influenciam nas suas energias de ligação, então  $E_A = E_{A/A} = \dots = E_{A/aA}$  e  $E_B = E_{B/aA} = E_{B/aA+bB} = \dots = E_{B/aA+bB}$ . Repetimos, estas considerações não dizem respeito à natureza das  $N$  espécies, que podem ser compostas de íons A e B e um solvente, interagindo livremente, com efeitos de muitos corpos inclusos. Outra consequência é a essencialmente não perturbada função de distribuição (correlação) configuracional do sistema- $N$  pela presença dos íons de prova, o que significa que  $P(N/V) = P(N + A/V) = \dots = P(N + aA + bB/V)$ . Estas condições, como no caso do sal AB, implicam  $\mu_A^* = \mu_{A/A}^* = \dots = \mu_{A/aA}^*$  e  $\mu_B^* = \mu_{B/aA}^* = \dots = \mu_{B/aA+bB}^*$ .

<sup>32</sup> A eq. 4.3.42, por exemplo, é demonstrada como um caso válido apenas em soluções diluídas, pois a separação média entre os íons de prova é grande o suficiente (e suas interações pouco prováveis) para justificar a separação das energias de ligação de cada íon com o sistema (BEN-NAIM, 1987, p. 176, 1992, p. 408).

<sup>33</sup> Aqui inserimos primeiramente  $a$  íons  $A^{b-}$ , e então  $b$  íons  $B^{a+}$ , mas a ordem é irrelevante, dado que o estado final é o mesmo.

$\mu_{B/aA+B}^* = \dots = \mu_{B/aA+bB}^*$ <sup>34</sup>. Em seguida, o potencial químico do sal pode ser expresso por:

$$\mu_{A_a B_b} = a\mu_A + b\mu_B \quad (4.3.44)$$

que é a relação comum apresentada em livros texto e usada por físico-químicos. A eq. 4.3.44 pode ser provada para sais com alto grau de dissociação (CASTELLAN, 1983, p. 354–356), mas demonstramos que a igualdade é válida para qualquer grau de dissociação; o que está de acordo com a demonstração apresentada por Burgot, baseada em argumentos termodinâmicos, para eletrólitos com grau de dissociação arbitrário (BURGOT, 2017, seq. 12.4). Os pares iônicos (ou agregados de íons de ordem superior a 2) estão inclusos no sistema sistema- $N$  e, portanto, estão considerados nas interações entre estes e os íons de prova.

Os potenciais químicos  $\mu_A$  e  $\mu_B$  estão relacionados aos pseudo-potenciais químicos da forma usual, com  $\mu_A^*$  sendo obtido pela eq. 4.3.40 e  $\mu_B^*$  pela eq. 4.3.38. Assim, eles podem ser calculados no sistema- $N$ , sem a necessidade da presença de outros íons de prova (consequência das hipóteses assumidas).

Analogamente, se definirmos  $\mu_{A,ds}^*$  e  $\mu_{B,ds}^*$  em uma fase idealmente diluída, na qual o sal se comporta de maneira ideal e possui um potencial químico equivalente à  $a\mu_{A,ds}^* + b\mu_{B,ds}^*$ , mesmo na concentração padrão de  $(c^\circ)^{a+b}$ , podemos demonstrar as expressões correspondentes à cada coeficiente de atividade:

$$\begin{aligned} \mu_{A_a B_b} &= a\mu_A + b\mu_B \\ \mu_{A_a B_b} &= a\mu_A^* + b\mu_B^* + kT \ln(\Lambda_A^{3a} \Lambda_B^{3b}) + kT \ln(\rho_i^a \rho_i^b) \\ \bar{\mu}_{A_a B_b} &= a\bar{\mu}_A^* + b\bar{\mu}_B^* + RT \ln[(c^\circ N)^{a+b} \Lambda_A^{3a} \Lambda_B^{3b}] + RT \ln \left[ \frac{c_i^a c_i^b}{(c^\circ)^{a+b}} \right] \end{aligned}$$

<sup>34</sup> Relações também válidas para os potenciais químicos:  $\mu_A = \mu_{A/A} = \dots = \mu_{A/aA}$  e  $\mu_B = \mu_{B/aA} = \mu_{B/aA+B} = \dots = \mu_{B/aA+bB}$  (se os íons  $A^{b-}$  são inseridos primeiro) ou  $\mu_B = \mu_{B/B} = \dots = \mu_{B/bB}$  e  $\mu_A = \mu_{A/bB} = \mu_{A/bB+A} = \dots = \mu_{A/bB+aA}$  (se os íons  $B^{a+}$  são inseridos primeiro).

$$\begin{aligned}
\bar{\mu}_{A_a B_b} &= a\bar{\mu}_{A,ds}^* + b\bar{\mu}_{B,ds}^* + a(\bar{\mu}_A^* - \bar{\mu}_{A,ds}^*) + b(\bar{\mu}_B^* - \bar{\mu}_{B,ds}^*) + RT \ln[(c^o \mathbf{N})^{a+b} \Lambda_A^{3a} \Lambda_B^{3b}] \\
&\quad + RT \ln \left[ \frac{c_A^a c_B^b}{(c^o)^{a+b}} \right] \\
\bar{\mu}_{A_a B_b} &= a\bar{\mu}_{A,ds}^* + b\bar{\mu}_{B,ds}^* + RT \ln[(c^o \mathbf{N})^{a+b} \Lambda_A^{3a} \Lambda_B^{3b}] + RT \ln \left[ \frac{(\gamma_{A,\alpha}^{ds})^a (\gamma_{B,\alpha}^{ds})^b c_A^a c_B^b}{(c^o)^{a+b}} \right] \\
\bar{\mu}_{A_a B_b} &= \bar{\mu}_{A_a B_b}^o + (a+b)RT \ln \left( \frac{\gamma_{\pm,\alpha}^{ds} c_{\pm,\alpha}}{c^o} \right) \tag{4.3.45}
\end{aligned}$$

O potencial químico padrão do sal sendo definido como:

$$\bar{\mu}_{A_a B_b}^o := a\bar{\mu}_{A,ds}^* + b\bar{\mu}_{B,ds}^* + RT \ln[(c^o \mathbf{N})^{a+b} \Lambda_A^{3a} \Lambda_B^{3b}] \tag{4.3.46}$$

O coeficiente de atividade para cada íon sendo expresso por:

$$\gamma_{A,\alpha}^{ds} := \exp \left( \frac{\bar{\mu}_A^* - \bar{\mu}_{A,ds}^*}{RT} \right) \tag{4.3.47}$$

$$\gamma_{B,\alpha}^{ds} := \exp \left( \frac{\bar{\mu}_B^* - \bar{\mu}_{B,ds}^*}{RT} \right) \tag{4.3.48}$$

E o coeficiente de atividade médio iônico,  $\gamma_{\pm,\alpha}^{ds}$  como uma média geométrica de  $\gamma_{A,\alpha}^{ds}$  e  $\gamma_{B,\alpha}^{ds}$ , com pesos  $a$  e  $b$ , em uma dada concentração média em  $c_{\pm,\alpha}$ <sup>35</sup>:

$$\gamma_{\pm,\alpha}^{ds} := \left[ (\gamma_{A,\alpha}^{ds})^a (\gamma_{B,\alpha}^{ds})^b \right]^{\frac{1}{a+b}} \tag{4.3.49}$$

<sup>35</sup> Podemos também, seguindo Bockris e Reddy (BOCKRIS; REDDY, 1998, p. 256–258) e outros autores, definir o potencial químico médio como  $\bar{\mu}_m = \bar{\mu}_{A_a B_b} / (a+b)$ , obtendo uma expressão mais simples para a eq. 4.3.45, esta sendo  $\bar{\mu}_m = \bar{\mu}_m^o + RT \ln(\gamma_{\pm,\alpha}^{ds} c_{\pm,\alpha} / c^o)$ , com  $\bar{\mu}_m^o = a'\bar{\mu}_{A,ds}^* + b'\bar{\mu}_{B,ds}^* + RT \ln[c^o \mathbf{N} \Lambda_A^{3a'} \Lambda_B^{3b'}]$ ,  $a' = a/(a+b)$  e  $b' = b/(a+b)$ .

$$c_{\pm,\alpha} := (c_A^a c_B^b)^{\frac{1}{a+b}} \quad (4.3.50)$$

A decomposição do coeficiente de atividade de cada íon em duas partes, um termo de cavidade e outro de não-cavidade, segue essencialmente da mesma maneira que apresentado previamente, exceto que neste caso na fase  $\alpha$  não há apenas íons de um único tipo  $i$  (para o qual o coeficiente de atividade está sendo obtido), mas também contra-íons do tipo  $j$ . Não abordaremos o termo de cavidade neste caso, mas as equações apresentadas por Pierotti para misturas de esferas rígidas de acordo com a teoria de escala são facilmente aplicáveis a misturas de íons em solução, como foram anteriormente no estudo do efeito *salting out* (diminuição da solubilidade de moléculas neutras num solvente pela presença de íons em solução), por exemplo (PIEROTTI, 1976).

Verificamos que o coeficiente de atividade de não-cavidade pode ser expresso pela eq. 4.3.28 em um modelo de solvente primitivo (ou considerando a PAA), que é válida para soluções de moléculas neutras de  $i$ . Se há dissociação, por exemplo, de AB em íons A e B, a energia de ligação de  $i$  (a partir de agora representando tanto A quanto B) no estado padrão é:

$$E_{i,ds} = (u^{i-s} + U^{s-s}) - U^{s-s} = u^{i-s} \quad (4.3.51)$$

Uma vez que apenas  $i$  interage com o solvente contínuo (estamos desprezando a interação com o contra-íon de prova de  $i$ ). Na solução da fase  $\alpha$ , não apenas o solvente, mas também íons A e B estão presentes; portanto:

$$\begin{aligned} E_{i,\alpha} &= (u^{i-A} + u^{i-B} + u^{i-s} + U^{A-A} + U^{A-B} + U^{B-B} + U^{s-s}) \\ &\quad - (U^{A-A} + U^{A-B} + U^{B-B} + U^{s-s}) \\ E_{i,\alpha} &= u^{i-A} + u^{i-B} + u^{i-s} \end{aligned} \quad (4.3.52)$$

No modelo primitivo (ou usando a aproximação de potenciais aditivos aos pares), temos então:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \beta \langle u^{i-A} \rangle_{M-1+c,\alpha} + \beta \langle u^{i-B} \rangle_{M-1+c,\alpha} \quad (4.3.53)$$

Para  $\langle u^{i-j} \rangle_{M-1+c,\alpha}$ , com  $j = A$  ou  $j = B$ , e  $M - 1$  moléculas correspondendo a  $N_j$  íons  $j$  e  $N_i - 1$  íons  $i$ , de modo que adição de mais um íon  $i$  leva a eletroneutralidade do sistema.

Se os íons são tratados como espécies esféricas, seguindo as mesmas transformações usadas no caso de moléculas neutras podemos demonstrar, com as funções de correlação de pares  $g_{i,A}^{(2)}(r)$  e  $g_{i,B}^{(2)}(r)$  e  $\sigma_{ij} = (\sigma_i + \sigma_j)/2$ , sendo  $\sigma_i$  e  $\sigma_j$  os diâmetros dos íons  $i$  e  $j$ , que:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \beta \rho_A \int_{r=\sigma_{iA}}^{\infty} u^{i-A}(r) g_{i,A}^{(2)}(r) 4\pi r^2 dr + \beta \rho_B \int_{r=\sigma_{iB}}^{\infty} u^{i-B}(r) g_{i,B}^{(2)}(r) 4\pi r^2 dr \quad (4.3.54)$$

Com  $u^{i-j}(r)$  sendo especificado pelas interações entre  $i$  e  $j$ . Esta equação é relevante, pois permite a obtenção da contribuição de não-cavidade para o coeficiente de atividade a partir da distribuição espacial dos íons e dos potenciais de interação. Logo, pode ser obtido da teoria de líquidos ou de simulação computacional e utilizada em aproximações e simplificações.

#### 4.3.7 Modelos simples para o coeficiente de atividade

Nesta seção apresentaremos algumas propostas de modelos simplificados inspirados pela ligação entre energias de Gibbs de solvatação e coeficiente de atividade.

Na contribuição da formação da cavidade para o coeficiente de atividade, a aplicação da eq. 2.2.17 e 2.2.19 é essencialmente direta, mas o conhecimento da densidade da solução em função da concentração do soluto é necessário. Ela também é necessária para converter o coeficiente de atividade em diferentes escalas de concentração, e como o coeficiente de atividade nos desenvolvimentos que apresentamos é dado na escala de

concentração molar, é necessário convertê-lo para escala molal e de fração molar para comparações com a literatura. Neste caso, curvas ajustadas de densidade de uma solução em função da concentração do soluto podem ser usadas, inclusive para soluções iônicas (SOHNEL; NOVOTNY, 1984). Para soluções de componentes completamente miscíveis, verificamos que a seguinte aproximação pode ser útil:

$$c_s = c_s^\bullet \left( 1 - \frac{c_i}{c_i^\bullet} \right) \quad (4.3.55)$$

em que  $c_s$  e  $c_i$  são as concentrações do solvente e do soluto na mistura, e  $c_s^\bullet$  e  $c_i^\bullet$  correspondem às concentrações do solvente e soluto puros, respectivamente. Ela se mostra menos efetiva para soluções com componentes que interagem fortemente, mas em geral fornece uma aproximação que precisamos explorar para mais sistemas.

Pode-se considerar em alguns casos que  $\gamma_{i,\alpha}^{\text{ds,c}} \cong 1$  (discutidos previamente), de modo que  $\gamma_{i,\alpha}^{\text{ds}} \cong \gamma_{i,\alpha}^{\text{ds,nc}}$ . Em modelos de solvente implícito, o coeficiente de atividade de moléculas neutras pode ser estimado usando o modelo de Onsager, no qual a constante dielétrica pode ser tratada como uma função da concentração do soluto, e do soluto puro ao solvente puro, é representada por um modelo de constante dielétrica de misturas. Alguns destes modelos envolvem a extrapolação linear, no qual do soluto puro ao solvente puro a constante dielétrica varia de  $\varepsilon(c_i = 0) = \varepsilon_s$  a  $\varepsilon(c_i = c_i^\bullet) = \varepsilon_i$  linearmente:

$$\varepsilon(c_i) = \frac{\varepsilon_i c_i + \varepsilon_s (c_i^\bullet - c_i)}{c_i^\bullet} \quad (4.3.56)$$

Modelos do tipo na escala de concentração de fração molar foram usados previamente (JOUYBAN; SOLTANPOUR, 2010; JOUYBAN; SOLTANPOUR; CHAN, 2004) (sendo facilmente generalizável para misturas com número arbitrário de componentes):

$$\varepsilon(x_i) = \varepsilon_i x_i + \varepsilon_s (1 - x_i) \quad (4.3.57)$$

Outros modelos para constante dielétrica de misturas foram desenvolvidos. Pode-se usar a relação entre constante dielétrica e polarizabilidade para estimar a primeira a partir

das polarizabilidades e dos volumes molares dos componentes da mistura (WANG; ANDERKO, 2001).

Assim, para o modelo de Onsager, o coeficiente de atividade seria dado aproximadamente por:

$$\begin{aligned} \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{ds}} &\cong \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{ds,nc}} = \beta (\Delta G_{i,\alpha}^* - \Delta G_{i,\text{ds}}^*) \\ &= -\frac{\beta \delta_{i,\alpha}^2}{4\pi \varepsilon_0 r_i^3} \left\{ \left[ \frac{\varepsilon(c_i) - 1}{2\varepsilon(c_i) + 1} \right] - \left( \frac{\varepsilon_s - 1}{2\varepsilon_s + 1} \right) \right\} \end{aligned} \quad (4.3.58)$$

Este tipo de abordagem obviamente é limitada às moléculas com momento de dipolo não-nulo, limitação do próprio modelo de Onsager. O acréscimo de momentos de ordem superior (BEVERIDGE; SCHNUELLE, 1975), como o de quadrupolo, em princípio permitiriam tratar de solvatação e coeficiente de atividade de alcanos por esta abordagem, por exemplo.

Em soluções eletrolíticas, pode-se usar o modelo de Born (eq. 2.2.15) para obter o coeficiente de atividade de íons, considerando ou não a contribuição de formação de cavidade (citada anteriormente), e deste o coeficiente de atividade médio. Uma consideração adicional é que a constante dielétrica da solução deve ser modificada de acordo com a força iônica em função de algum ajuste (CHEN; PANAGIOTOPOULOS, 2018; WANG; ANDERKO, 2001). Embora aproximada, abordagens do mesmo tipo permite compreender a solubilidade de sais em diferentes solventes (ISRAELACHVILI, 2018, p. 62–64).

Ainda no tratamento do termo de não-cavidade do coeficiente de atividade, podemos tratar as moléculas ou íons do soluto como esferas de raio  $\sigma$ , e usar a aproximação de Pierotti para  $g^{(2)}$ :  $g^{(2)}(r \geq \sigma) = 1$  e  $g^{(2)}(r < \sigma) = 0$ . Esta aproximação é rigorosamente válida para esferas rígidas com  $\rho \rightarrow 0$  (BEN-NAIM, 2006, p. 36; MCQUARRIE, 2000, p. 236), e implica que a eq. 4.3.35 pode ser simplificada para:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = 4\pi\beta\rho \int_{r=\sigma}^{\infty} u(r)r^2 dr \quad (4.3.59)$$

Que pode ser resolvida analiticamente para maior parte dos potenciais de interação entre moléculas de soluto no solvente,  $u(r)$ . No caso do potencial de Lennard-Jones, para moléculas esféricas que interagem via parâmetros  $\epsilon_i$  e  $\sigma_i$ , temos em termos de uma parte atrativa e repulsiva do potencial,  $u_{\text{ind}}(r)$  (“ind” de dipolo induzido) e  $u_r(r)$  (“r” de repulsivo), respectivamente:

$$u_{\text{LJ}}(r) = -4\epsilon_i \left[ \left( \frac{\sigma_i}{r} \right)^6 - \left( \frac{\sigma_i}{r} \right)^{12} \right] = u_{\text{ind}}(r) + u_r(r) \quad (4.3.60)$$

Em princípio, aplicando à eq. 4.3.59:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = 4\pi\beta c_i \mathbf{N} I_{\text{LJ}} \quad (4.3.61)$$

Com:

$$I_{\text{LJ}} = -8,889 \times 10^{-28} (\text{L}/\text{\AA}^3) \epsilon_i [\text{J}] (\sigma_i [\text{\AA}])^3 \quad (4.3.62)$$

E, portanto:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = -1,634 \times 10^{18} (\text{J}^{-1} \text{L mol}^{-1} \text{\AA}^{-3}) c_i [\text{mol L}^{-1}] \epsilon_i [\text{J}] (\sigma_i [\text{\AA}])^3 \quad (4.6.63)$$

Porém, o efeito do solvente implícito nas interações descritas pelo potencial de Lennard-Jones não é considerado, caso os parâmetros sejam obtidos a partir de propriedades do soluto puro, e não em solução. Assim, sua influência nas interações atrativas e repulsivas entre as moléculas de soluto não está explícito no potencial da eq. 4.3.60. Podemos acrescentar este efeito, se seguirmos com um modelo implícito de solvente, pela relação entre a parte atrativa do potencial de Lennard-Jones e o potencial de London (SIKORA, 1970), que para moléculas de um mesmo tipo em um solvente implícito é dado por (ISRAELACHVILI, 2018, p. 108):

$$u_{\text{L}}(r) = - \frac{3I\alpha_i^2}{4(4\pi\epsilon_0\epsilon)^2 r^6} \quad (4.3.64)$$

Sendo  $I$  a energia de ionização da molécula e  $\alpha_i$  sua polarizabilidade. Para  $\varepsilon = 1$ ,  $u_L(r) = u_{\text{ind}}(r) = -4\epsilon_i\sigma_i^6/r^6$ , ou seja, o potencial de London equivale ao termo atrativo do potencial de Lennard-Jones. Consequentemente, para um potencial de Lennard-Jones corrigido para interações em um solvente implícito com constante dielétrica  $\varepsilon$ :

$$u_{\text{ind}}^\varepsilon(r) = \frac{u_{\text{ind}}(r)}{\varepsilon^2} \quad (4.3.65)$$

Considerando que  $\sigma_i$  não muda nestas condições, o valor de  $\epsilon_i$  pode ser modificado para  $\epsilon_i' = \epsilon_i/\varepsilon^2$ , de modo a compensar esse efeito do solvente no potencial atrativo, acarretando também um efeito no potencial repulsivo (lembrando que isso só decorre da condição de permanência de um mesmo  $\sigma_i$  com ou sem a presença de solvente). Portanto, o potencial de Lennard-Jones modificado passa a ser:

$$u_{\text{LJ}}^\varepsilon(r) = -\frac{4\epsilon_i}{\varepsilon^2} \left[ \left(\frac{\sigma_i}{r}\right)^6 - \left(\frac{\sigma_i}{r}\right)^{12} \right] = u_{\text{ind}}^\varepsilon(r) + u_r^\varepsilon(r) \quad (4.3.66)$$

Consequentemente, a eq. 4.3.61 corrigida sendo:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = 4\pi\beta c_i \mathbf{N}_{\text{LJ}}/\varepsilon^2 = 4\pi\beta c_i \mathbf{N}_{\text{LJ}}^\varepsilon \quad (4.3.67)$$

Esta correção entre interações num meio com  $\varepsilon = 1$  para outro com  $\varepsilon > 1$  – decrescendo a magnitude do potencial de interação entre moléculas de um mesmo tipo e, portanto, deslocando a curva de  $u_{\text{LJ}}^\varepsilon(r)$  em função de  $r$  para valores menos negativos em comparação à de  $u_{\text{LJ}}(r)$  em função de  $r$  – já foi observada como importante por Sinanoğlu (SINANOĞLU, 1967). A Eq. 4.3.67 é válida para esferas que interagem via potencial de Lennard-Jones em um solvente implícito com constante dielétrica  $\varepsilon$ .

## 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

### 5.1 CONCLUSÃO

Neste trabalho investigamos a interface entre a termodinâmica de solvatação e a termodinâmica convencional, tanto do ponto de vista teórico – explorando as implicações e limitações da teoria – como no ponto de vista computacional, buscando a melhor maneira de implementar a primeira – dentro dos atuais protocolos e programas computacionais para cálculos clássicos e quânticos – para comparar e prever dados fornecidos por estas formulações.

#### 5.1.1 Diferentes escalas de concentração

Visamos buscar dados experimentais na literatura, e também obtê-los em laboratório, de maneira a mostrar contradições nas previsões feitas pela abordagem da TS e pelas abordagens alternativas. Buscamos não apenas diferenças numéricas, de maneira que uma energia de solvatação seja um pouco menor ou um pouco maior que a outra. Buscamos disparidades em que uma teoria prevê que A estará mais concentrado em B do que em C; enquanto a outra teoria prevê exatamente o contrário.

Encontramos as maiores disparidades entre previsões da TS e do formalismo de Fowler-Guggenheim (que usa fração molar como escala de concentração em solução) para diferentes solutos em misturas de água e hexadecano. Usando dados da literatura para alguns álcoois e cetonas, e realizando experimentos com dietilamina nesta mistura de solventes, determinamos que a TS faz previsões corretas, enquanto que o formalismo de Fowler-Guggenheim prevê resultados opostos, ou seja, incorretos. Por exemplo, numa mistura de partes iguais de água e hexadecano, com uma pequena quantidade de dietilamina, a quantidade prevista do soluto em água deve ser de 0,162 mol/L, quatro vezes superior à de dietilamina em hexadecano, segundo a previsão da TS. Verificamos via titulação ácido-base que esta concentração é de  $(0,16 \pm 0,02)$  mol/L, em contradição qualitativa e quantitativa à previsão do formalismo de Fowler-Guggenheim: de dietilamina quatro vezes mais concentrada *em hexadecano* que em água, prevendo uma concentração em fase aquosa de 0,0404 mol/L.

Acredita-se que estas evidências tornam ainda mais sólidos os argumentos teóricos usados para desenvolver a TS, que fornece uma compreensão clara e livre de ambiguidade do processo de solvatação.

### 5.1.2 Equilíbrio conformacional

A TS possui um grande potencial para generalização, e pode ser usada para estudar a solvatação de espécies esféricas, moléculas rígidas e moléculas flexíveis, isto é, considerando os diferentes confôrmeros que a molécula possui. Embora a análise de equilíbrios conformacionais via TS tenha sido proposta, até o momento a aplicação de cálculos computacionais, e teóricos em consonância com a teoria para estudar este tipo de equilíbrio ainda não havia sido realizada.

Escolhemos estudar os diferentes confôrmeros do 1,2-DCE em gás ideal e em solução aquosa, dado que seu equilíbrio conformacional está amplamente descrito na literatura, permitindo uma comparação confiável dos resultados obtidos. Para o estudo, verificamos que algumas definições adicionais eram importantes, tais como a de energia de Gibbs de conversão entre confôrmeros, e da presença explícita da degenerescência entre os confôrmeros no cálculo destas propriedades. Também verificamos que há um grande potencial na interpretação probabilística da densidade de probabilidade conformacional (DPC) de uma molécula, além da relação que ela fornece entre a fração molar dos confôrmeros em uma dada fase. Por meio desta interpretação, sugerimos a definição de propriedades médias conformacionais, que usam as medidas ou cálculos de propriedades de cada confôrmero, e tomam a média destas propriedades ponderadas pela população dos confôrmeros, visando uma medida única associada à molécula: uma propriedade efetiva e em princípio observada em experimento, dado o equilíbrio conformacional na fase em questão. Também buscou-se esclarecer a diferença da conversão entre confôrmeros específicos e entre conjuntos de confôrmeros geometricamente indistinguíveis, do ponto de vista probabilístico, e nas constantes de equilíbrio de conversão entre os confôrmeros.

Descrevemos o 1,2-DCE na fase gás ideal, calculando as funções de partição e a partir delas a DPC nesta fase, além dos momentos de dipolo e tamanhos de cada confôrmero. Sendo os confôrmeros mais abundantes o *gauche*-1,2-DCE e *anti*-1,2-DCE, obtivemos energias de conversão entre eles, e o raio e dipolo médio do 1,2-DCE.

Verificamos que pelos métodos usados, a população dos confôrmeros *anti* é dominante (91%), em concordância qualitativa com a literatura (70-80%), mas, em discordância quantitativa, pois esta diferença influenciou a estimativa de momento de dipolo médio na fase gasosa, sendo cerca de 50% inferior ao observado experimentalmente.

Em solução, não só as funções de partição são importantes, mas as energias de solvatação de cada confôrmero também. Determinamos estas energias pelo modelo analítico aproximado de Onsager (usando o raio médio e os momentos de dipolo dos confôrmeros em fase gasosa), pela aplicação do modelo SMD e pelo uso de moléculas de água explícitas (modelo SPC/E) em simulações de MC com alguns dos confôrmeros do 1,2-DCE, via FEP e energias de aniquilação.

Verificamos grandes similaridades entre as energias de solvatação nos modelos de Onsager e SMD, principalmente na contribuição da energia de polarização do solvente. Diferenças sutis foram verificadas para contribuições não-eletrostáticas, estas condizentes com as interações não-eletrostáticas calculadas usando Monte Carlo. Este, por sua vez, permitiu as melhores estimativas de energias de conversão entre confôrmeros, e uma população do confôrmero *anti* inferior a 50%, como esperado pela pesquisa na literatura. Nas energias de solvatação, o modelo de Onsager e SMD preveram valores menos negativos e mais negativos que o valor experimental, respectivamente. A previsão de cálculos de Monte Carlo apresentou um valor intermediário de -1,26 kcal/mol, próximo ao valor experimental de  $\sim -1,8$  kcal/mol, dentro da precisão química de 0,5 kcal/mol.

De uma maneira geral demonstramos que a TS permite uma fundação teórica sólida para o estudo de equilíbrios conformacionais, e o teste para o 1,2-DCE se mostrou bem-sucedido. No entanto, observa-se que o uso de diferentes técnicas computacionais para estimativas de DPC's em fases gasosa e em solução contribuem para a qualidade das previsões. Portanto, estudos envolvendo as melhores técnicas disponíveis para cada equilíbrio conformacional estudado são importantes para a aplicação da TS a estes sistemas.

### 5.1.3 Coeficiente de atividade

Neste trabalho exploramos o coeficiente de atividade e sua relação com médias associadas à energias de ligação de uma molécula em um ensemble de configurações dos

estados padrão (ss) e de uma fase  $\alpha$  de composição arbitrária. Primeiramente discutimos a separação do potencial químico de uma espécie em diferentes contribuições, apresentando provas que justificam a interpretação dos diferentes termos, e enfatizando que a separação não necessita da aproximação de potencial de pares. Em seguida demonstramos a relação entre o coeficiente de atividade e energias de solvatação para estados padrões arbitrários, visto que tal relação foi demonstrada previamente apenas para o estado padrão associado à soluções diluídas. A demonstração reforça de um ponto de vista molecular a arbitrariedade do estado padrão na determinação do potencial químico: tal grandeza pode ser descrita sem ele, mas por razões práticas (sobretudo na determinação de constantes de equilíbrio de reação), um estado padrão é bastante útil. No final, mostramos uma expressão para o coeficiente de atividade em termos de médias foi explorada nas seções posteriores.

A aproximação de alta temperatura é rediscutida em termos de flutuações (sendo portanto chamada de aproximação de pequenas flutuações); neste ponto argumentamos que ela pode ser uma boa aproximação para determinação do coeficiente de atividade, pois os termos de ordem superior a 1 podem ser cancelados na consideração dos estados padrão e real, e porque se a energia de ligação extraída das diferentes configurações de equilíbrio dos sistemas amostrados se desvia pouco da média, a aproximação pode ser válida mesmo para temperaturas não tão altas, ou interações de longo alcance entre o soluto e as moléculas do solvente.

Para justificar o uso desta aproximação para o cálculo, separamos a amostragem associada à inserção da molécula numa fase arbitrária a partir da fase padrão em duas etapas (sem o uso da aproximação de potencial aditivo aos pares): uma associada à formação de uma cavidade, e outra devido às interações adicionais, ou de não-cavidade. A vantagem desta clássica separação da solvatação neste caso se justifica pela elevada variância da energia de ligação associada à amostragem das configurações das muitas moléculas do solvente. Se amostramos esta contribuição com uma cavidade prévia, e calculamos os termos de não-cavidade como uma perturbação, possivelmente ampliamos a validade da aproximação de pequenas flutuações para esta segunda contribuição. O coeficiente de atividade de cavidade deve ser relevante para quando densidades de solvente e soluto puros, ou o tamanho entre as duas moléculas, são muito grandes. Já o de não-cavidade é importante quando os tamanhos das moléculas são similares, e quando as interações entre elas são particularmente significativas.

Enquanto que o coeficiente de atividade associado à formação de cavidades pode ser estimado usando equações de estado para misturas de esferas rígidas, a contribuição de não-cavidade pode ser vista (usando a aproximação de pequenas flutuações) como dependendo das interações e correlações entre soluto-soluto, soluto-solvente e solvente-solvente. Em solvente implícito, apenas a interação soluto-soluto é pertinente, e o coeficiente de atividade de não-cavidade pode ser representado como uma série de potências da concentração do soluto, com coeficientes associados a potenciais de dois ou mais corpos e as respectivas funções de correlação configuracional (entre dois, três ou mais corpos). Fazemos algumas aproximações para exemplificar a aplicação de tais equações para sistemas simples.

Na seção seguinte apresentamos a separação do coeficiente de atividade em termos de cavidade e não-cavidade para soluções eletrolíticas; assim definimos o potencial químico de solvatação médio e o coeficiente de atividade médio em termos moleculares, com equações que em casos simples podem ser aplicadas de maneira exata.

## 5.2 PERSPECTIVAS

Dada a divisão em três seções da tese – experimental, computacional e teórica – é importante esboçar perspectivas nos trabalhos futuros dentro destas subdivisões.

As contradições entre previsões da TS e outras abordagens não se limitam necessariamente à energia de Gibbs de solvatação. Estudar previsões divergentes em entalpias e em entropias de solvatação ofereceriam evidências suportando ou não as definições também destas propriedades de acordo com a TS. Planeja-se realizar experimentos com misturas de dietilamina e outros solutos em hexadecano/água, desta vez determinando a concentração do soluto em fase aquosa via RMN. Varrer um intervalo de temperatura e verificar seus efeitos para determinar entropias e entalpias de transferência entre fases é relativamente mais simples de se realizar que a partir de misturas em funis de separação, como apresentado nesta Tese para determinação de coeficientes de partição.

Com relação à contribuição da TS na análise de equilíbrios conformacionais, intencionamos investigar casos mais complicados, a começar com o a dialanina ou outras moléculas de importância biológica com mais de um ângulo diedral relevante na determinação de suas propriedades termodinâmicas. Com o formalismo e protocolo

computacional que sugerimos para o caso do 1,2-DCE, pretendemos comparar os perfis de estabilidade conformacional destas moléculas com os resultados disponíveis na literatura.

Finalmente, com relação aos coeficientes de atividade de acordo com a TS, é desejável fazer alguns cálculos para sistemas simples, e compará-los com medidas experimentais. Isso já vem sendo feito pelo nosso grupo para moléculas neutras, onde pudemos ver a influência de diferentes tipos de interação (dipolo-dipolo, dipolo induzido-dipolo induzido, etc.) entre solvente e soluto no cálculo do coeficiente de atividade. A equação que relaciona energias de Gibbs de solvatação e o coeficiente de atividade dá abertura ao uso de simulações computacionais para determiná-lo. Usando solvente explícito, para cada concentração de soluto, duas simulações (uma no sistema investigado, e outra no estado padrão de alta diluição) são necessárias, o que pode ser muito custoso computacionalmente. Portanto investigamos a possibilidade de reduzir este cálculo a uma simulação apenas.

É possível aplicar métodos de perturbação termodinâmica aos processos de transferência que mostramos estar relacionados ao coeficiente de atividade. Visamos usar equações analíticas para determinar coeficientes de atividade pelo uso de esferas rígidas como estados de referência, e métodos numéricos ou aproximações para determinar as outras contribuições energéticas.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, M. H. Thermodynamics of solution of homologous series of solutes in water. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases**, v. 80, n. 1, p. 153–181, 1 jan. 1984.

ABRAHAM, M. H. et al. Solvent effects in organic chemistry — recent developments. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 66, n. 11, p. 2673–2686, 1 nov. 1988.

ABRAHAM, M. H. et al. Thermodynamics of solute transfer from water to hexadecane. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. 0, n. 2, p. 291–300, 1 jan. 1990.

ABRAHAM, M. H.; GRELLIER, P. L.; MCGILL, R. A. Determination of olive oil–gas and hexadecane–gas partition coefficients, and calculation of the corresponding olive oil–water and hexadecane–water partition coefficients. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. 0, n. 6, p. 797–803, 1 jan. 1987.

ADELMAN, S. A.; DEUTCH, J. M. Exact solution of the mean spherical model for simple polar mixtures. **The Journal of Chemical Physics**, v. 59, n. 8, p. 3971–3980, 15 out. 1973.

ALDER, B. J.; WAINWRIGHT, T. E. Studies in Molecular Dynamics. II. Behavior of a Small Number of Elastic Spheres. **The Journal of Chemical Physics**, v. 33, n. 5, p. 1439–1451, 1 nov. 1960.

ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer Simulation of Liquids**. 2 edition ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2017.

ANDERSEN, H. C.; CHANDLER, D. Mode Expansion in Equilibrium Statistical Mechanics. I. General Theory and Application to the Classical Electron Gas. **The Journal of Chemical Physics**, v. 53, n. 2, p. 547–554, 15 jul. 1970.

ANDERSEN, H. C.; CHANDLER, D. Mode Expansion in Equilibrium Statistical Mechanics. III. Optimized Convergence and Application to Ionic Solution Theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 55, n. 4, p. 1497–1504, 15 ago. 1971.

ANDERSEN, H. C.; CHANDLER, D.; WEEKS, J. D. Roles of Repulsive and Attractive Forces in Liquids : The Equilibrium Theory of Classical Fluids. In: **Advances in Chemical Physics**. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2007. p. 105–156.

ANDREWS, F. C. **Equilibrium Statistical Mechanics**. 2 edition ed. New York: Wiley, 1975.

ARCELLA, A. et al. Structure and Properties of DNA in Apolar Solvents. **The Journal of Physical Chemistry, B**, v. 118, n. 29, p. 8540–8548, 24 jul. 2014.

ATKINS, P. W.; MACDERMOTT, A. J. **The Born equation and ionic solvation.** research-article. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed059p359>>. Acesso em: 18 jul. 2018.

AUTON, M.; BOLEN, D. W. Additive transfer free energies of the peptide backbone unit that are independent of the model compound and the choice of concentration scale. **Biochemistry**, v. 43, n. 5, p. 1329–1342, 10 fev. 2004.

AYALA, P. Y.; SCHLEGEL, H. B. Identification and treatment of internal rotation in normal mode vibrational analysis. **The Journal of Chemical Physics**, v. 108, n. 6, p. 2314–2325, 8 fev. 1998.

BACON, F. **The New Organon**, Book One, 1620.

BALDWIN, W. G.; BURCHILL, C. E. Standard states for water equilibrium. **Journal of Chemical Education**, v. 69, n. 3, p. 255, 1 mar. 1992.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2 edition ed. New York: Wiley, 2000.

BARKER, J. A.; HENDERSON, D. Perturbation Theory and Equation of State for Fluids: The Square- Well Potential. **The Journal of Chemical Physics**, v. 47, n. 8, p. 2856–2861, 15 out. 1967a.

BARKER, J. A.; HENDERSON, D. Perturbation Theory and Equation of State for Fluids. II. A Successful Theory of Liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 47, n. 11, p. 4714–4721, 1 dez. 1967b.

BARKER, J. A.; HENDERSON, D. Theories of Liquids. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 23, n. 1, p. 439–484, 1972.

BARLETTE, V. E.; FREITAS, L. C. G. Statistical thermodynamics of liquids using the Monte Carlo method. I. Methodology. **Química Nova**, v. 22, n. 2, p. 254–262, abr. 1999.

BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 11, p. 1995–2001, 1 mar. 1998.

BASH, P. A. et al. Free energy calculations by computer simulation. **Science (New York, N.Y.)**, v. 236, n. 4801, p. 564–568, 1 maio 1987.

BASHFORD, D.; CASE, D. A. Generalized born models of macromolecular solvation effects. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 51, p. 129–152, 2000.

BEHRMAN, E. J. Equilibrium Constants and Water Activity Revisited. **Journal of Chemical Education**, v. 83, n. 9, p. 1290, 1 set. 2006.

BENJAMIN, I. Theoretical study of the water/1,2- dichloroethane interface: Structure, dynamics, and conformational equilibria at the liquid–liquid interface. **The Journal of Chemical Physics**, v. 97, n. 2, p. 1432–1445, 15 jul. 1992.

BEN-NAIM, A. **Water and aqueous solutions: introduction to a molecular theory.** [s.l.] Plenum Press, 1974.

BEN-NAIM, A. Inversion of the Kirkwood–Buff theory of solutions: Application to the water–ethanol system. **The Journal of Chemical Physics**, v. 67, n. 11, p. 4884–4890, 1 dez. 1977.

BEN-NAIM, A. Standard thermodynamics of transfer. Uses and misuses. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 82, n. 7, p. 792–803, 1 abr. 1978.

BEN-NAIM, A. Solvation thermodynamics of completely dissociable solutes. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 89, n. 18, p. 3791–3798, 1985.

BEN-NAIM, A. **Solvation thermodynamics.** [s.l.] Plenum Press, 1987.

BEN-NAIM, A. **Statistical Thermodynamics for Chemists and Biochemists.** [s.l.] Springer US, 1992.

BEN-NAIM, A. On the Evolution of the Concept of Solvation Thermodynamics. **Journal of Solution Chemistry**, v. 30, n. 5, p. 475–487, maio 2001.

BEN-NAIM, A. **Molecular Theory of Solutions.** 1 edition ed. New York: Oxford University Press, 2006.

BEN-NAIM, A. **Farewell To Entropy, A: Statistical Thermodynamics Based On Information.** Hackensack, N.J: Wspc, 2008.

BEN-NAIM, A.; MARCUS, Y. Solvation thermodynamics of nonionic solutes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 4, p. 2016–2027, 1984a.

BEN-NAIM, A.; MARCUS, Y. Solubility and thermodynamics of solution of xenon in liquid n- alkanes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 80, n. 9, p. 4438–4440, 1984b.

BERENDSEN, H. J. C.; GRIGERA, J. R.; STRAATSMA, T. P. The missing term in effective pair potentials. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 91, n. 24, p. 6269–6271, 1 nov. 1987.

BERRY, R. S.; RICE, S. A.; ROSS, J. **Physical chemistry.** [s.l.] John Wiley & Sons, 1980.

BEVERIDGE, D. L.; DICAPUA, F. M. Free energy via molecular simulation: applications to chemical and biomolecular systems. **Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry**, v. 18, p. 431–492, 1989.

BEVERIDGE, D. L.; SCHNUELLE, G. W. Free energy of a charge distribution in concentric dielectric continua. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 79, n. 23, p. 2562–2566, 1975.

BIGOT, B.; COSTA- CABRAL, B. J.; RIVAIL, J. L. Conformational equilibrium of 1,2- dichloroethane in methylchloride. A Monte Carlo simulation of the differential gauche–anti solvation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 6, p. 3083–3094, 15 set. 1985.

BINDER, K. Applications of Monte Carlo methods to statistical physics. **Reports on Progress in Physics**, v. 60, n. 5, p. 487, 1997.

BOCKRIS, J. O.; REDDY, A. K. N. **Modern Electrochemistry 1: Ionics, 2nd Edition**. 2nd edition ed. New York: Springer, 1998.

BOOTH, M. J. et al. Efficient solution of liquid state integral equations using the Newton-GMRES algorithm. **Computer Physics Communications**, v. 119, n. 2, p. 122–134, 2 jun. 1999.

BOTTCHER, C. J. **Theory of Electric Polarization, Vol. 1: Dielectrics in Static Fields**. 2nd Revised edition ed. Amsterdam, New York: Elsevier Science, 1973.

BOUBLÍK, T. Hard- Sphere Equation of State. **The Journal of Chemical Physics**, v. 53, n. 1, p. 471–472, 1 jul. 1970.

BOULOUGOURIS, G. C.; ECONOMOU, I. G.; THEODOROU, D. N. On the calculation of the chemical potential using the particle deletion scheme. **Molecular Physics**, v. 96, n. 6, p. 905–913, 20 mar. 1999.

BOULOUGOURIS, G. C.; ECONOMOU, I. G.; THEODOROU, D. N. Calculation of the chemical potential of chain molecules using the staged particle deletion scheme. **The Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 17, p. 8231–8237, 19 out. 2001.

BREIL, M. P.; MOLLERUP, J. M. The McMillan–Mayer framework and the theory of electrolyte solutions. **Fluid Phase Equilibria**, v. 242, n. 2, p. 129–135, 25 abr. 2006.

BRETT, C. M. A.; BRETT, A. M. O. **Electrochemistry: Principles, Methods, and Applications**. 1 edition ed. Oxford ; New York: Oxford University Press, 1993.

BRYANTSEV, V. S.; DIALLO, M. S.; GODDARD III, W. A. Calculation of Solvation Free Energies of Charged Solutes Using Mixed Cluster/Continuum Models. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 112, n. 32, p. 9709–9719, 1 ago. 2008.

BUCK, R. P. et al. Measurement of pH. Definition, standards, and procedures (IUPAC Recommendations 2002). **Pure and Applied Chemistry**, v. 74, n. 11, p. 2169–2200, 2002.

BURGOT, J.-L. **The Notion of Activity in Chemistry**. [s.l.] Springer International Publishing, 2017.

BUTLER, J. A. V.; RAMCHANDANI, C. N. 216. The solubility of non-electrolytes. Part II. The influence of the polar group on the free energy of hydration of aliphatic compounds. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v. 0, n. 0, p. 952–955, 1 jan. 1935.

BUTLER, J. A. V.; RAMCHANDANI, C. N.; THOMSON, D. W. 58. The solubility of non-electrolytes. Part I. The free energy of hydration of some aliphatic alcohols. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v. 0, n. 0, p. 280–285, 1 jan. 1935.

BUTLER, J. N. **Ionic equilibrium: a mathematical approach**. [s.l.] Addison-Wesley Pub. Co., 1964.

CABANI, S. et al. Group contributions to the thermodynamic properties of non-ionic organic solutes in dilute aqueous solution. **Journal of Solution Chemistry**, v. 10, n. 8, p. 563–595, 1 ago. 1981.

CACCAMO, C. Integral equation theory description of phase equilibria in classical fluids. **Physics Reports**, v. 274, n. 1, p. 1–105, 1 set. 1996.

CANAGARATNA, S. G.; MAHESWARAN, M. Thermodynamics on the Molality Scale. **Journal of Chemical Education**, v. 90, n. 5, p. 598–603, 14 maio 2013.

CANCÈS, E.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 107, n. 8, p. 3032–3041, 22 ago. 1997.

CAPPELLI, C.; CORNI, S.; TOMASI, J. Solvent Effects on trans/gauche Conformational Equilibria of Substituted Chloroethanes: a Polarizable Continuum Model Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 48, p. 10807–10815, 1 dez. 2001.

CARNAHAN, N. F.; STARLING, K. E. Equation of State for Nonattracting Rigid Spheres. **The Journal of Chemical Physics**, v. 51, n. 2, p. 635–636, 15 jul. 1969.

CASANOVA, D. et al. Evaluation of the SCF Combination of KS-DFT and 3D-RISM-KH; Solvation Effect on Conformational Equilibria, Tautomerization Energies, and Activation Barriers. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 3, n. 2, p. 458–476, 1 mar. 2007.

CASTELLAN, G. W. **Physical Chemistry**. 3rd edition ed. Reading, Mass: Addison-Wesley, 1983.

CHANDLER, D.; ANDERSEN, H. C. Optimized Cluster Expansions for Classical Fluids. II. Theory of Molecular Liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 57, n. 5, p. 1930–1937, 1 set. 1972.

CHANDLER, D.; SILBEY, R.; LADANYI, B. M. New and proper integral equations for site-site equilibrium correlations in molecular fluids. **Molecular Physics**, v. 46, n. 6, p. 1335–1345, 20 ago. 1982.

CHEN, C.-C. Toward development of activity coefficient models for process and product design of complex chemical systems. **Fluid Phase Equilibria**, A Festschrift in Honor of John M. Prausnitz. v. 241, n. 1, p. 103–112, 15 mar. 2006.

CHEN, H.; PANAGIOTOPOULOS, A. Z. Communication: Modeling electrolyte mixtures with concentration dependent dielectric permittivity. **The Journal of Chemical Physics**, v. 148, n. 4, p. 041102, 28 jan. 2018.

CHUANG, Y.-Y.; TRUHLAR, D. G. Statistical thermodynamics of bond torsional modes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 112, n. 3, p. 1221–1228, 15 jan. 2000.

CIEPLAK, P.; KOLLMAN, P. A. Calculation of the free energy of association of nucleic acid bases in vacuo and water solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 12, p. 3734–3739, 1 jun. 1988.

COHEN, E. R. et al. **Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry: RSC**. 3rd edition ed. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2007.

CORTI, H. R. Prediction of activity coefficients in aqueous electrolyte mixtures using the mean spherical approximation. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 91, n. 3, p. 686–689, 1 jan. 1987.

COSSI, M.; BARONE, V. Analytical second derivatives of the free energy in solution by polarizable continuum models. **The Journal of Chemical Physics**, v. 109, n. 15, p. 6246–6254, 8 out. 1998.

COUTINHO, K.; CANUTO, S. **Dice**. University of São Paulo: [s.n.].

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. 2 edition ed. Chichester, West Sussex, England ; Hoboken, NJ: Wiley, 2004.

CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 8, p. 2161–2200, 11 ago. 1999.

CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Continuum Solvation Models: Classical and Quantum Mechanical Implementations. In: **Reviews in Computational Chemistry**. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2007. p. 1–72.

CROW, D. R. **Principles and Applications of Electrochemistry**. 4 edition ed. Cheltenham, U.K: CRC Press, 1994.

DA SILVA, C. O.; DA SILVA, E. C.; NASCIMENTO, M. A. C. Comment on ‘Thermodynamic cycles and the calculation of pKa’ [Chem. Phys. Lett. 367 (2003) 145]. **Chemical Physics Letters**, v. 381, n. 1–2, p. 244–245, 4 nov. 2003.

DAMASCENO, M. V. A. **Estudos teóricos dos efeitos de solvente no espectro eletrônico de absorção da molécula óxido mesitol**. Instituto de Física, Universidade de São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-16032010-104730/pt-br.php>>.

DEPAEPE, J.-M.; RYCKAERT, J.-P. Isomerization of 1,2-dichloroethane in polar and non-polar solvents. **Chemical Physics Letters**, v. 245, n. 6, p. 653–659, 10 nov. 1995.

DEVOE, H. **Thermodynamics and Chemistry**. 2nd edition ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2014.

DING, Y. et al. Solvation Free Energies of Small Amides and Amines from Molecular Dynamics/Free Energy Perturbation Simulations Using Pairwise Additive and Many-Body Polarizable Potentials. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 29, p. 11575–11583, 1 jul. 1995.

DOLFING, J.; JANSSEN, D. B. Estimates of Gibbs free energies of formation of chlorinated aliphatic compounds. **Biodegradation**, v. 5, n. 1, p. 21–28, 1 mar. 1994.

DOLNEY, D. M. et al. Universal solvation model based on conductor-like screening model. **Journal of Computational Chemistry**, v. 21, n. 5, p. 340–366, 15 abr. 2000.

DONKERSLOOT, M. C. A. The structure of binary liquids. The Kirkwood-Buff theory of liquid mixtures, illustrated on the basis of the systems water/methanol, water/ethanol, and cyclohexane/2,3-dimethylbutane, as a link between thermodynamic data and x-ray and neutron scattering results. **Journal of Solution Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 293–307, 1 abr. 1979.

FANTONI, R. **Classical liquids: exact results, integral equations theory, and Monte Carlo simulations**. [s.l.] Università Degli Studi di Trieste, 2004.

FLORIS, F. M.; TOMASI, J.; AHUIR, J. L. P. Dispersion and repulsion contributions to the solvation energy: Refinements to a simple computational model in the continuum approximation. **Journal of Computational Chemistry**, v. 12, n. 7, p. 784–791, 1 set. 1991.

FOWLER, S. R. H.; GUGGENHEIM, E. A. **Statistical Thermodynamics: A Version of Statistical Mechanics for Students of Physics and Chemistry**, by R. H. Fowler,... and E. A. Guggenheim,... [s.l.] University Press (printed by W. Lewis), 1939.

FRENKEL, D.; SMIT, B. **Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications**. [s.l.] Elsevier, 2001.

FRIEDMAN, M. Solvent effects in the absorption spectra of the Ninhydrin chromophore. **Microchemical Journal**, v. 16, n. 2, p. 204–209, 1 jun. 1971.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09W**. Wallingford, CT: Gaussian Inc., 2009.

GAMSJÄGER, H. et al. Glossary of terms related to solubility (IUPAC Recommendations 2008). **Pure and Applied Chemistry**, v. 80, n. 2, p. 233–276, 2009.

GEE, M. B. et al. A Kirkwood-Buff Derived Force Field for Aqueous Alkali Halides. **Journal of chemical theory and computation**, v. 7, n. 5, p. 1369–1380, 26 abr. 2011.

GHOTBI, C. et al. On the Correlation of the Activity Coefficients in Aqueous Electrolyte Solutions Using the K-MSA Model. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 42, n. 6, p. 1279–1284, 1 mar. 2003.

GLASSTONE, S. **An Introduction to Electrochemistry**. [s.l.] D. Van Nostrand Company, Incorporated, 1942.

GOSSETT, J. M. **Measurement of Henry's law constants for C1 and C2 chlorinated hydrocarbons**. research-article. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es00156a012>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

GRAY, C. G.; GUBBINS, K. E.; JOSLIN, C. G. **Theory of Molecular Fluids: Volume 2: Applications**. 1 edition ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.

GRAZIANO, G. Hydrophobicity of benzene. **Biophysical Chemistry**, v. 82, n. 1, p. 69–79, 15 nov. 1999.

GRAZIANO, G. Size dependence of the solubility of nonpolar compounds in different solvents. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 80, n. 4, p. 401–412, 1 abr. 2002.

GRAZIANO, G. Solvation thermodynamics in a van der Waals liquid. **Thermochimica Acta**, v. 399, n. 1, p. 181–187, 24 mar. 2003.

GRAZIANO, G. Solvation thermodynamics of methane and ethane in dimethyl sulfoxide and acetone versus water. **Chemical Physics Letters**, v. 449, n. 1, p. 120–125, 26 nov. 2007.

GRAZIANO, G.; LEE, B. Hydration of Aromatic Hydrocarbons. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 105, n. 42, p. 10367–10372, 1 out. 2001.

GRIECO, P. A.; YOSHIDA, K.; GARNER, P. Aqueous intermolecular Diels-Alder chemistry: reactions of diene carboxylates with dienophiles in water at ambient temperature. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 18, p. 3137–3139, 1 set. 1983.

GUBBINS, K. E. **Theory of Molecular Fluids: Fundamentals Volume I**. 1 edition ed. Oxford ; New York: Oxford University Press, 1985.

GUNSTEREN, W. F. VAN; BERENDSEN, H. J. C. Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Applications, and Perspectives in Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 29, n. 9, p. 992–1023, 1 set. 1990.

GUNSTEREN, W. F. VAN; WEINER, P. K. (EDS.). **Computer Simulation of Biomolecular Systems: Theoretical and Experimental Applications**. [s.l.] ESCOM Science Publishers, 1989.

HAMAD, E. Z.; MANSOORI, G. A. A fluctuation solution theory of activity coefficients: phase equilibria in associating molecular solutions. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 7, p. 3148–3152, 5 abr. 1990.

HANSEN, J.-P.; MCDONALD, I. R. **Theory of Simple Liquids: with Applications to Soft Matter**. 4 edition ed. Amstersdam: Academic Press, 2013.

HAWKINS, G. D.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Quantum Mechanical Model for Solvation Free Energies Based on Gas-Phase Geometries. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 17, p. 3257–3271, 1 abr. 1998.

HAYNES, C. A.; NEWMAN, J. On converting from the McMillan-Mayer framework I. Single-solvent system. **Fluid Phase Equilibria**, v. 145, n. 2, p. 255–268, 1 abr. 1998.

HEINTZ, A. Recent developments in thermodynamics and thermophysics of non-aqueous mixtures containing ionic liquids. A review. **The Journal of Chemical Thermodynamics, Ionic Liquids**. v. 37, n. 6, p. 525–535, 1 jun. 2005.

HERNÁNDEZ, B. et al. Prediction of Conformational Free Energy Differences of Solutes in Solution: An MC-MST Study. **Molecular Simulation**, v. 28, n. 1–2, p. 153–171, 1 jan. 2002.

HEYES, D. M.; SANTOS, A. Chemical potential of a test hard sphere of variable size in a hard-sphere fluid. **The Journal of Chemical Physics**, v. 145, n. 21, p. 214504, 7 dez. 2016.

HEYES, D. M.; SANTOS, A. Chemical potential of a test hard sphere of variable size in hard-sphere fluid mixtures. **The Journal of Chemical Physics**, v. 148, n. 21, p. 214503, 6 jun. 2018.

HILL, T. L. **Statistical Mechanics: Principles and Selected Applications**. [s.l.] McGraw-Hill, 1956.

HILL, T. L. Theory of Solutions. II. Osmotic Pressure Virial Expansion and Light Scattering in Two Component Solutions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 30, n. 1, p. 93–97, 1 jan. 1959.

HILL, T. L. **An Introduction to Statistical Thermodynamics**. [s.l.] Courier Corporation, 1960.

HINE, J.; MOOKERJEE, P. K. Structural effects on rates and equilibria. XIX. Intrinsic hydrophilic character of organic compounds. Correlations in terms of structural contributions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 40, n. 3, p. 292–298, 1 fev. 1975.

HODEL, A. et al. Proline cis-trans isomerization in staphylococcal nuclease: multi-substrate free energy perturbation calculations. **Protein Science: A Publication of the Protein Society**, v. 4, n. 4, p. 636–654, abr. 1995.

HOLLOWAY, J. R. Fugacity and Activity of Molecular Species in Supercritical Fluids. In: **Thermodynamics in Geology**. NATO Advanced Study Institutes Series. [s.l.] Springer, Dordrecht, 1977. p. 161–181.

HOLOVKO, M. F.; KAPKO, V. Analytical solution of the associative mean spherical approximation for the ion-dipole model. 1998.

HONG, Q.-J.; VAN DE WALLE, A. Direct first-principles chemical potential calculations of liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 137, n. 9, p. 094114, 7 set. 2012.

HORINEK, D.; MAMATKULOV, S. I.; NETZ, R. R. Rational design of ion force fields based on thermodynamic solvation properties. **The Journal of Chemical Physics**, v. 130, n. 12, p. 124507, 25 mar. 2009.

HU, Z. M.; GAN, H. H.; CHAN, B. E. On the Ornstein—Zernike relation, the BBGKY hierarchy and closures. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 184, n. 1, p. 71–78, 1 jun. 1992.

IMAI, T.; KINOSHITA, M.; HIRATA, F. Theoretical study for partial molar volume of amino acids in aqueous solution: Implication of ideal fluctuation volume. **The Journal of Chemical Physics**, v. 112, n. 21, p. 9469–9478, 17 maio 2000.

ISRAELACHVILI, J. N. **Intermolecular and Surface Forces**. Edição: 3 ed. S.l.: Academic Press, 2018.

JAMES T. HYNES. Chemical Reaction Dynamics in Solution. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 573–597, 1985.

JARZYNSKI, C. Nonequilibrium Equality for Free Energy Differences. **Physical Review Letters**, v. 78, n. 14, p. 2690–2693, 7 abr. 1997.

JOHNSON, J. et al. Small Molecule Hydration Energy and Entropy from 3D-RISM. **Journal of physics. Condensed matter : an Institute of Physics journal**, v. 28, n. 34, p. 344002, 1 set. 2016.

JORGENSEN, W. L. Internal rotation in liquid 1,2-dichloroethane and n-butane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 3, p. 677–679, 1 fev. 1981.

JORGENSEN, W. L. Theoretical studies of medium effects on conformational equilibria. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 87, n. 26, p. 5304–5314, 1 dez. 1983.

JORGENSEN, W. L. et al. Efficient computation of absolute free energies of binding by computer simulations. Application to the methane dimer in water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 89, n. 6, p. 3742–3746, 15 set. 1988.

JORGENSEN, W. L. et al. Importance of Polarization for Dipolar Solutes in Low-Dielectric Media: 1,2-Dichloroethane and Water in Cyclohexane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 47, p. 11809–11810, 1 nov. 1995.

JORGENSEN, W. L.; BINNING, R. C.; BIGOT, B. Structures and properties of organic liquids: n-butane and 1,2-dichloroethane and their conformation equilibria. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 15, p. 4393–4399, 1 jul. 1981.

JORGENSEN, W. L.; BLAKE, J. F.; BUCKNER, J. K. Free energy of TIP4P water and the free energies of hydration of CH<sub>4</sub> and Cl<sup>-</sup> from statistical perturbation theory. **Chemical Physics**, v. 129, n. 2, p. 193–200, 15 jan. 1989.

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, 1 jan. 1996.

JORGENSEN, W. L.; THOMAS, L. L. Perspective on Free-Energy Perturbation Calculations for Chemical Equilibria. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 6, p. 869–876, 9 maio 2008.

JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. Free energies of hydration for organic molecules from Monte Carlo simulations. **Perspectives in Drug Discovery and Design**, v. 3, n. 1, p. 123–138, dez. 1995.

JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. Monte Carlo vs Molecular Dynamics for Conformational Sampling. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 34, p. 14508–14513, 1 jan. 1996.

JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. Potential energy functions for atomic-level simulations of water and organic and biomolecular systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 19, p. 6665–6670, 5 out. 2005.

JOUNG, I. S.; LUCHKO, T.; CASE, D. A. Simple electrolyte solutions: comparison of DRISM and molecular dynamics results for alkali halide solutions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 138, n. 4, p. 044103, 28 jan. 2013.

JOUYBAN, A.; SOLTANPOUR, S. Prediction of Dielectric Constants of Binary Solvents at Various Temperatures. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 55, n. 9, p. 2951–2963, 9 set. 2010.

JOUYBAN, A.; SOLTANPOUR, S.; CHAN, H.-K. A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, n. 2, p. 353–360, 28 jan. 2004.

KATO, M.; ABE, I.; TANIGUCHI, Y. Raman study of the trans–gauche conformational equilibrium of 1,2-dichloroethane in water: Experimental evidence for the hydrophobic effect. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, n. 24, p. 11982–11986, 22 jun. 1999.

KEEPORTS, D. Equilibrium Constants and Water Activity. **Journal of Chemical Education**, v. 82, n. 7, p. 999, 1 jul. 2005.

KESTIN, J. **A Course In Thermodynamics**. [s.l.] CRC Press, 1979. v. 1

KHABIRI, M. et al. Interaction of organic solvents with protein structures at protein-solvent interface. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 11, p. 4701–4711, nov. 2013.

KHOSHKBARCHI, M. K.; VERA, J. H. A Simplified Perturbed Hard-Sphere Model for the Activity Coefficients of Amino Acids and Peptides in Aqueous Solutions. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 35, n. 11, p. 4319–4327, 1 jan. 1996.

KHOSHKBARCHI, M. K.; VERA, J. H. A Theoretically Improved Perturbation Model for Activity Coefficients of Amino Acids and Peptides in Aqueous Solutions. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 37, n. 8, p. 3052–3057, 1 ago. 1998.

KIELLAND, J. Individual Activity Coefficients of Ions in Aqueous Solutions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 9, p. 1675–1678, 1 set. 1937.

KIRKWOOD, J. G. Statistical Mechanics of Fluid Mixtures. **The Journal of Chemical Physics**, v. 3, n. 5, p. 300–313, 1 maio 1935.

KIRKWOOD, J. G.; BUFF, F. P. The Statistical Mechanical Theory of Solutions. I. **The Journal of Chemical Physics**, v. 19, n. 6, p. 774–777, 1 jun. 1951.

KISELEV, V. D. et al. Solvent Influence on the Diels-Alder Reaction Rates of 9-(Hydroxymethyl)anthracene and 9,10-Bis(hydroxymethyl)anthracene with Two Maleimides. **International Journal of Chemical Kinetics**, v. 49, n. 1, p. 61–68, 1 jan. 2017.

KISELYOV, O. E.; MARTYNOV, G. A. Free energy in the statistical theory of fluids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 93, n. 3, p. 1942–1947, 1 ago. 1990.

KLAMT, A.; SCHÜÜRMAN, G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, v. 0, n. 5, p. 799–805, 1 jan. 1993.

KOJIMA, K.; KATO, T.; NOMURA, H. Estimation of the parameters in the Kirkwood-Buff theory of solution using Percus-Yevick fluid mixtures. **Journal of Solution Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 151–165, 1 mar. 1984.

KONTOGEORGIS, G. M. et al. Prediction of Liquid-Liquid Equilibrium for Binary Polymer Solutions with Simple Activity Coefficient Models. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 34, n. 5, p. 1823–1834, 1 maio 1995.

KORYTA, J.; DVORAK, J.; KAVAN, L. **Principles of Electrochemistry**. 2 edition ed. Chichester: Wiley, 1993.

KOVALENKO, A. Molecular theory of solvation: Methodology summary and illustrations. **Condensed Matter Physics**, v. 18, n. 3, p. 32601, set. 2015.

KOVALENKO, A.; HIRATA, F. Self-consistent description of a metal–water interface by the Kohn–Sham density functional theory and the three-dimensional reference interaction site model. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, n. 20, p. 10095–10112, 13 maio 1999.

KRÜGER, P. et al. Kirkwood–Buff Integrals for Finite Volumes. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 4, n. 2, p. 235–238, 17 jan. 2013.

KUMAR, A. A Modified Born Equation for Solvation Energy of Ions. **Journal of the Physical Society of Japan**, v. 61, n. 11, p. 4247–4250, 15 nov. 1992.

KUSALIK, P. G.; PATEY, G. N. The thermodynamic properties of electrolyte solutions: Some formal results. **The Journal of Chemical Physics**, v. 86, n. 9, p. 5110–5116, 1 maio 1987.

LAZARIDIS, T.; PAULAITIS, M. E. Activity coefficients in dilute aqueous solutions from free energy simulations. **AIChE Journal**, v. 39, n. 6, p. 1051–1060, 1 jun. 1993.

LEBOWITZ, J. L.; HELFAND, E.; PRAESTGAARD, E. Scaled Particle Theory of Fluid Mixtures. **The Journal of Chemical Physics**, v. 43, n. 3, p. 774–779, 1 ago. 1965.

LEBOWITZ, J. L.; PERCUS, J. K. Mean Spherical Model for Lattice Gases with Extended Hard Cores and Continuum Fluids. **Physical Review**, v. 144, n. 1, p. 251–258, 8 abr. 1966.

LEE, B. Solvent reorganization contribution to the transfer thermodynamics of small nonpolar molecules. **Biopolymers**, v. 31, n. 8, p. 993–1008, jul. 1991.

LEE, J. Y.; YOSHIDA, N.; HIRATA, F. Conformational equilibrium of 1,2-dichloroethane in water: comparison of PCM and RISM-SCF methods. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 110, n. 32, p. 16018–16025, 17 ago. 2006.

LEONARD, P. J.; HENDERSON, D.; BARKER, J. A. Perturbation theory and liquid mixtures. **Transactions of the Faraday Society**, v. 66, n. 0, p. 2439–2452, 1 jan. 1970.

LIDE, D. R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics, 89th Edition**. 89 edition ed. [s.l.] CRC, 2008.

LIMA, M. C. P. et al. Reaction mechanism and tautomeric equilibrium of 2-mercaptopyrimidine in the gas phase and in aqueous solution: a combined Monte Carlo and quantum mechanics study. **The Journal of Physical Chemistry. A**, v. 110, n. 22, p. 7253–7261, 8 jun. 2006.

LOMBARDERO, M.; ENCISO, E. A “RISM” theory for multicomponent molecular fluids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 74, n. 2, p. 1357–1366, 15 jan. 1981.

LONG, F. A.; MCDEVIT, W. F. Activity Coefficients of Nonelectrolyte Solutes in Aqueous Salt Solutions. **Chemical Reviews**, v. 51, n. 1, p. 119–169, 1 ago. 1952.

LORING, R. F.; KOGA, K.; BEN-AMOTZ, D. Tribute to Benjamin Widom. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 122, n. 13, p. 3203–3205, 05 2018.

LU, J.-F.; YU, Y.-X.; LI, Y.-G. Modification and application of the mean spherical approximation method. **Fluid Phase Equilibria**, v. 85, p. 81–100, 15 maio 1993.

LU, N.; KOFKE, D. A.; WOOLF, T. B. Improving the efficiency and reliability of free energy perturbation calculations using overlap sampling methods. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 1, p. 28–39, 15 jan. 2004.

LYNDEN-BELL, R. M. et al. Hydrogen bond strength and network structure effects on hydration of non-polar molecules. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 13, n. 7, p. 2748–2757, 1 fev. 2011.

MACKAY, D.; SHIU, W. Y. A critical review of Henry’s law constants for chemicals of environmental interest. **Journal of Physical and Chemical Reference Data**, v. 10, n. 4, p. 1175–1199, 1 out. 1981.

MADURGA, S.; VILASECA, E. SCRF study of the conformational equilibrium of chorismate in water. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 3, n. 17, p. 3548–3554, 1 jan. 2001.

MADURGA, S.; VILASECA, E. Solvent Effect on the Conformational Equilibrium of 1,2-Dichloroethane in Water. The Role of Solute Polarization. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 40, p. 8439–8447, 1 out. 2004.

MADURGA, S.; VILASECA, E. Free energy and entropy calculations in the conformational equilibrium of 1,2-dichloroethane in water. **Chemical Physics Letters**, v. 406, n. 4, p. 409–414, 2 maio 2005.

MAHONEY, M. W.; JORGENSEN, W. L. A five-site model for liquid water and the reproduction of the density anomaly by rigid, nonpolarizable potential functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 112, n. 20, p. 8910–8922, 22 maio 2000.

MANSOORI, G. A. et al. Equilibrium Thermodynamic Properties of the Mixture of Hard Spheres. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 4, p. 1523–1525, 15 fev. 1971.

MARCELLI, G.; TODD, B. D.; SADUS, R. J. On the relationship between two-body and three-body interactions from nonequilibrium molecular dynamics simulation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 115, n. 20, p. 9410–9413, 13 nov. 2001.

MARCUS, Y. Solubility and solvation in mixed solvent systems. **Pure and Applied Chemistry**, v. 62, n. 11, p. 2069–2076, 1990.

MARCUS, Y.; BEN-NAIM, A. A study of the structure of water and its dependence on solutes, based on the isotope effects on solvation thermodynamics in water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 83, n. 9, p. 4744–4759, 1 nov. 1985.

MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 7 maio 2009.

MARIBO-MOGENSEN, B.; KONTOGEOORGIS, G. M.; THOMSEN, K. Comparison of the Debye–Hückel and the Mean Spherical Approximation Theories for Electrolyte Solutions. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 51, n. 14, p. 5353–5363, 11 abr. 2012.

MATYUSHOV, D. V. Dipole solvation in dielectrics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 120, n. 3, p. 1375–1382, 15 jan. 2004.

MAYER, J. E.; MAYER, M. G. **Statistical Mechanics**. [s.l.] John Wiley & Sons Inc, 1940.

MCBRIDE, D. W.; RODGERS, V. G. J. Predicting the Activity Coefficients of Free-Solvent for Concentrated Globular Protein Solutions Using Independently Determined Physical Parameters. **PLOS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81933, 4 dez. 2013.

MCCLAIN, B. L.; BEN-AMOTZ, D. Perturbed hard-body fluid analysis of the global effects of solvation on conformational thermodynamics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 117, n. 14, p. 6590–6598, 26 set. 2002.

MCCLELLAN, A. L. **Tables Experimental Dipole Moments**. 1st Edition edition ed. [s.l.] W.H.Freeman & Co Ltd, 1963.

MCGLASHAN, M. L.; MCGLASHAN, M. L. The scope of chemical thermodynamics. In: **Chemical Thermodynamics**. [s.l.: s.n.]. p. 1–30.

MCMILLAN, W. G.; MAYER, J. E. The Statistical Thermodynamics of Multicomponent Systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 13, n. 7, p. 276–305, 1 jul. 1945.

MCQUARRIE, D. A. **Statistical Mechanics**. [s.l.] University Science Books, 2000.

MEERON, E. Nodal Expansions. III. Exact Integral Equations for Particle Correlation Functions. **Journal of Mathematical Physics**, v. 1, n. 3, p. 192–201, 1 maio 1960.

MEISTER, E. C. et al. Confusing Quantitative Descriptions of Brønsted–Lowry Acid–Base Equilibria in Chemistry Textbooks – A Critical Review and Clarifications for Chemical Educators. **Helvetica Chimica Acta**, v. 97, n. 1, p. 1–31, 1 jan. 2014.

MELÉNDEZ-PAGÁN, Y.; TAYLOR, B. E.; BEN-AMOTZ, D. Cavity Formation and Dipolar Contribution to the Gauche–Trans Isomerization of 1-Chloropropane and 1,2-Dichloroethane. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 105, n. 2, p. 520–526, 1 jan. 2001.

MENNUCCI, B.; CAMMI, R. (EDS.). **Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications**. 1 edition ed. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley, 2008.

MENNUCCI, B.; CANCÈS, E.; TOMASI, J. Evaluation of Solvent Effects in Isotropic and Anisotropic Dielectrics and in Ionic Solutions with a Unified Integral Equation Method: Theoretical Bases, Computational Implementation, and Numerical Applications. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, n. 49, p. 10506–10517, 1 dez. 1997.

METROPOLIS, N. et al. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. **The Journal of Chemical Physics**, v. 21, n. 6, p. 1087–1092, 1 jun. 1953.

MIERTUŠ, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Chemical Physics**, v. 55, n. 1, p. 117–129, 1 fev. 1981.

MILLOT, C.; RIVAIL, J. L. Molecular dynamics simulation of conformational equilibrium of 1,2-dichloroethane. **Journal of Molecular Liquids**, v. 43, p. 1–11, 1 nov. 1989.

MILLOT, C.; RIVAIL, J. L. Molecular dynamics simulation of the TIPS model of 1,2-dichloroethane in the liquid phase. **Molecular Physics**, v. 77, n. 1, p. 157–175, 1 set. 1992.

MOESER, B.; HORINEK, D. The role of the concentration scale in the definition of transfer free energies. **Biophysical Chemistry**, v. 196, p. 68–76, 1 jan. 2015.

MOLERO, M.; OUTHWAITE, C. W.; BHUIYAN, L. B. Individual ionic activity coefficients from a symmetric Poisson–Boltzmann theory. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v. 88, n. 11, p. 1541–1547, 1 jan. 1992.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica E Modelagem Molecular**. [s.l.] Editora Livraria da Física, 2007.

MORITA, T. Theory of Classical Fluids: Hyper-Netted Chain Approximation. IIIA New Integral Equation for the Pair Distribution Function. **Progress of Theoretical Physics**, v. 23, n. 5, p. 829–845, 1 maio 1960.

NASH, L. **Elements of Chemical Thermodynamics: Second Edition**. Second Edition edition ed. Mineola, N.Y.: Dover Publications, 2005.

NEWMAN, K. E. Kirkwood–Buff solution theory: derivation and applications. **Chemical Society Reviews**, v. 23, n. 1, p. 31–40, 1 jan. 1994.

NIGAM, S.; RUTAN, S. Principles and Applications of Solvatochromism. **Applied Spectroscopy**, v. 55, n. 11, p. 362A–370A, 1 nov. 2001.

ONSAGER, L. Electric Moments of Molecules in Liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 58, n. 8, p. 1486–1493, 1 ago. 1936.

OTT, J. B.; BOERIO-GOATES, J. **Chemical Thermodynamics: Principles and Applications**. 1 edition ed. London, UK ; San Diego: Academic Press, 2000.

PAILTHORPE, B. A.; MITCHELL, D. J.; NINHAM, B. W. Ion–solvent interactions and the activity coefficients of real electrolyte solutions. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics**, v. 80, n. 2, p. 115–139, 1 jan. 1984.

PATIL, K. J.; DAGADE, D. H. Studies of molecular interactions in aqueous and CCl<sub>4</sub> solutions involving 18-crown-6 by application of Kirkwood–Buff theory. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 36, n. 8, p. 677–682, 1 ago. 2004.

PERCUS, J. K.; YEVICK, G. J. Analysis of Classical Statistical Mechanics by Means of Collective Coordinates. **Physical Review**, v. 110, n. 1, p. 1–13, 1 abr. 1958.

PEREGO, C.; VALSSON, O.; PARRINELLO, M. Chemical potential calculations in non-homogeneous liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 149, n. 7, p. 072305, 7 maio 2018.

PHAM, T. T.; SHIRTS, M. R. Identifying low variance pathways for free energy calculations of molecular transformations in solution phase. **The Journal of Chemical Physics**, v. 135, n. 3, p. 034114, 21 jul. 2011.

PIEROTTI, R. A. A scaled particle theory of aqueous and nonaqueous solutions. **Chemical Reviews**, v. 76, n. 6, p. 717–726, 1 dez. 1976.

PLIEGO, J. R.; RIVEROS, J. M. The Cluster–Continuum Model for the Calculation of the Solvation Free Energy of Ionic Species. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 30, p. 7241–7247, 1 ago. 2001.

PLIEGO JR., J. R. Thermodynamic cycles and the calculation of pK<sub>a</sub>. **Chemical Physics Letters**, v. 367, n. 1–2, p. 145–149, 2 jan. 2003a.

PLIEGO JR., J. R. Reply to comment on: ‘Thermodynamic cycles and the calculation of pK<sub>a</sub>’ [Chem. Phys. Lett. 367 (2003) 145]. **Chemical Physics Letters**, v. 381, n. 1–2, p. 246–247, 4 nov. 2003b.

POHORILLE, A.; JARZYNSKI, C.; CHIPOT, C. Good Practices in Free-Energy Calculations. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 32, p. 10235–10253, 19 ago. 2010.

PONDER, J. **Tinker Molecular Modeling**. Disponível em: <<https://dasher.wustl.edu/tinker/distribution/params/oplsaa.prm>>. Acesso em: 2 fev. 2018.

PRAUSNITZ, J. M.; LICHTENTHALER, R. N.; AZEVEDO, E. G. DE. **Molecular Thermodynamics of Fluid-Phase Equilibria**. [s.l.] Pearson Education, 1998.

PRÉVOST, M. et al. Free Energy of Cavity Formation in Liquid Water and Hexane. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 7, p. 2738–2743, 1 jan. 1996.

PRICE, W. D.; JOCKUSCH, R. A.; WILLIAMS, E. R. Is Arginine a Zwitterion in the Gas Phase? **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 49, p. 11988–11989, 10 dez. 1997.

PRIGOGINE, I. **The Molecular Theory of Solutions**. [s.l.] North-Holland Publishing Company,; New York, 1957.

PRIGOGINE, I.; DEFAY, R. **Chemical Thermodynamics**. [s.l.] Wiley, 1954.

RAATIKAINEN, T.; LAAKSONEN, A. Application of several activity coefficient models to water-organic-electrolyte aerosols of atmospheric interest. **Atmospheric Chemistry and Physics**, v. 5, n. 9, p. 2475–2495, 22 set. 2005.

RAHMAN, A.; STILLINGER, F. H. Molecular Dynamics Study of Liquid Water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 55, n. 7, p. 3336–3359, 1 out. 1971.

RASAIHAH, J. C.; FRIEDMAN, H. L. Integral Equation Methods in the Computation of Equilibrium Properties of Ionic Solutions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 48, n. 6, p. 2742–2752, 15 mar. 1968.

REICHARDT, C. Solvent effects on chemical reactivity. **Pure and Applied Chemistry**, v. 54, n. 10, p. 1867–1884, 1982.

REICHARDT, C. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**. 3rd Revised edition edition ed. Weinheim: Wiley VCH, 2003.

RESHETNYAK, E. A. et al. Activity coefficients of alkyl sulfate and alkylsulfonate ions in aqueous and water-salt premicellar solutions. **Colloid Journal**, v. 76, n. 3, p. 358–365, 1 maio 2014.

ROBINSON, R. A.; STOKES, R. H. **Electrolyte Solutions: Second Revised Edition**. Second Edition, Revised edition ed. Mineola, NY: Dover Publications, 2002.

ROCKWOOD, A. L. Meaning and Measurability of Single-Ion Activities, the Thermodynamic Foundations of pH, and the Gibbs Free Energy for the Transfer of Ions between Dissimilar Materials. **Chemphyschem**, v. 16, n. 9, p. 1978–1991, 22 jun. 2015.

RUSHBROOKE, G. S. On the hyper-chain approximation in the theory of classical fluids. **Physica**, v. 26, n. 4, p. 259–265, 1 abr. 1960.

RYTTING, J. H.; HUSTON, L. P.; HIGUCHI, T. Thermodynamic group contributions for hydroxyl, amino, and methylene groups. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 67, n. 5, p. 615–618, maio 1978.

SADUS, R. J. **Molecular Simulation of Fluids: Theory, Algorithms, and Object-orientation**. [s.l.] Elsevier, 2002.

SANDER, R. **Compilation of Henry's Law Constants for Inorganic and Organic Species of Potential Importance in Environmental Chemistry**, 17 fev. 1999. Disponível em: <<http://satellite.mpic.de/henry/henry/henry-3.0.pdf>>

SANTOS, A. **A Concise Course on the Theory of Classical Liquids: Basics and Selected Topics**. [s.l.] Springer International Publishing, 2016.

SATO, H. A modern solvation theory: quantum chemistry and statistical chemistry. **Physical chemistry chemical physics: PCCP**, v. 15, n. 20, p. 7450–7465, 28 maio 2013.

SCARSI, M.; APOSTOLAKIS, J.; CAFLISCH, A. Comparison of a GB Solvation Model with Explicit Solvent Simulations: Potentials of Mean Force and Conformational Preferences of Alanine Dipeptide and 1,2-Dichloroethane. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 102, n. 18, p. 3637–3641, 1 abr. 1998.

SCHMEER, G.; MAURER, A. Development of thermodynamic properties of electrolyte solutions with the help of RISM-calculations at the Born–Oppenheimer level. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 10, p. 2407–2417, 24 fev. 2010.

SCHWARTZ, A. T. **Chemistry: Imagination and Implication**. [s.l.] Elsevier, 2012.

SHARMA, P. et al. The unusual importance of activity coefficients for micelle solutions illustrated by an osmometry study of aqueous sodium decanoate and aqueous sodium decanoate + sodium chloride solutions. **Physical chemistry chemical physics: PCCP**, v. 13, n. 48, p. 21333–21343, 28 dez. 2011.

SHIELDS, G. C.; SEYBOLD, P. G. **Computational Approaches for the Prediction of pKa Values**. 1 edition ed. Boca Raton: CRC Press, 2013.

SIKORA, P. T. Combining rules for spherically symmetric intermolecular potentials. **Journal of Physics B: Atomic and Molecular Physics**, v. 3, n. 11, p. 1475, 1970.

SIMONIN, J.-P. Study of experimental-to-McMillan–Mayer conversion of thermodynamic excess functions. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v. 92, n. 19, p. 3519–3523, 1 jan. 1996.

SIMONIN, J.-P.; BLUM, L.; TURQ, P. Real Ionic Solutions in the Mean Spherical Approximation. 1. Simple Salts in the Primitive Model. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 18, p. 7704–7709, 1 jan. 1996.

SINANOĞLU, O. An intermolecular potential for use in liquids. **Chemical Physics Letters**, v. 1, n. 8, p. 340–342, 1 out. 1967.

SINGER, A. Maximum entropy formulation of the Kirkwood superposition approximation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 121, n. 8, p. 3657–3666, 22 ago. 2004.

SINGH, U. C. et al. An approach to the application of free energy perturbation methods using molecular dynamics: applications to the transformations of methanol .fwdarw. ethane, oxonium .fwdarw. ammonium, glycine .fwdarw. alanine, and alanine .fwdarw. phenylalanine in aqueous solution and to  $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_3$  .fwdarw.  $\text{NH}_4^+(\text{H}_2\text{O})_3$  in the gas phase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 6, p. 1607–1614, 1 mar. 1987.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentals of Analytical Chemistry**. 9 edition ed. Belmont, CA: Cengage Learning, 2013.

SOHNEL, O.; NOVOTNY, P. **Densities of Aqueous Solutions of Inorganic Substances**. Amsterdam ; New York : New York: Elsevier Science Publishing Company, 1984.

SOLANA, J. R. **Perturbation Theories for the Thermodynamic Properties of Fluids and Solids**. 1 edition ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2013.

SORDO, J. Á. Solvation thermodynamics: two formulations and some misunderstandings. **RSC Advances**, v. 5, n. 116, p. 96105–96116, 5 nov. 2015.

SPOSITO, G. The Future of an Illusion: Ion Activities in Soil Solutions 1. **Soil Science Society of America Journal**, v. 48, n. 3, p. 531–536, 6/01 1984.

SREERUTTUN, R. K.; RAMASAMI, P. Conformational behaviour of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane: <sup>1</sup>H-NMR, IR, refractive index and theoretical studies. **Physics and Chemistry of Liquids**, v. 44, n. 3, p. 315–328, 1 jun. 2006.

STAUDINGER, J.; ROBERTS, P. V. A critical compilation of Henry's law constant temperature dependence relations for organic compounds in dilute aqueous solutions. **Chemosphere**, v. 44, n. 4, p. 561–576, 1 ago. 2001.

STECKI, J. A statistical theory of the Henry constant of small solutes. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 94, n. 7, p. 3145–3148, 5 abr. 1990.

STILL, W. C. et al. Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 16, p. 6127–6129, 1 ago. 1990.

STRAATSMA, T. P.; MCCAMMON, J. A. Treatment of rotational isomers in free energy evaluations. Analysis of the evaluation of free energy differences by molecular dynamics simulations of systems with rotational isomeric states. **The Journal of Chemical Physics**, v. 90, n. 6, p. 3300–3304, 15 mar. 1989.

STRAATSMA, T. P.; MCCAMMON, J. A. Treatment of rotational isomeric states. III. The use of biasing potentials. **The Journal of Chemical Physics**, v. 101, n. 6, p. 5032–5039, 15 set. 1994.

SZYMAŃSKA, A.; HORNOWSKI, T.; ŚLÓŚAREK, G. Denaturation and aggregation of lysozyme in water-ethanol solution. **Acta Biochimica Polonica**, v. 59, n. 2, p. 317–321, 2012.

TANABE, K. Calculation of infrared band intensities and determination of energy differences of rotational isomers of 1,2-dichloro-, 1,2-dibromo- and 1-chloro-2-bromoethane. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy**, v. 28, n. 3, p. 407–424, 1 mar. 1972.

TANIGUCHI, Y. et al. Effect of pressure on molecular conformations. II. Trans–gauche equilibrium of 1,2- dichloroethane and 1,2- dibromoethane. **The Journal of Chemical Physics**, v. 75, n. 10, p. 4815–4822, 15 nov. 1981.

TEN-NO, S.; HIRATA, F.; KATO, S. A hybrid approach for the solvent effect on the electronic structure of a solute based on the RISM and Hartree-Fock equations. **Chemical Physics Letters**, v. 214, n. 3, p. 391–396, 5 nov. 1993.

TIAN, Z.; KASS, S. R. Gas-Phase versus Liquid-Phase Structures by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 7, p. 1321–1323, 2 fev. 2009.

TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999–3094, 1 ago. 2005.

TOMASI, J.; PERSICO, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 7, p. 2027–2094, 1 nov. 1994.

TORTONDA, F. R. et al. Why is glycine a zwitterion in aqueous solution? A theoretical study of solvent stabilising factors. **Chemical Physics Letters**, v. 260, n. 1, p. 21–26, 20 set. 1996.

TRINH, T. T. et al. Calculation of the chemical potential and the activity coefficient of two layers of CO<sub>2</sub> adsorbed on a graphite surface. **Physical chemistry chemical physics: PCCP**, v. 17, n. 2, p. 1226–1233, 14 jan. 2015.

VAF AEI, S.; TOMBERLI, B.; GRAY, C. G. McMillan-Mayer theory of solutions revisited: Simplifications and extensions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 141, n. 15, p. 154501, 15 out. 2014.

VAN LEEUWEN, J. M. J.; GROENEVELD, J.; DE BOER, J. New method for the calculation of the pair correlation function. I. **Physica**, v. 25, n. 7, p. 792–808, 1 jan. 1959.

VANQUELEF, E. et al. R.E.D. Server: a web service for deriving RESP and ESP charges and building force field libraries for new molecules and molecular fragments. **Nucleic Acids Research**, v. 39, n. Web Server issue, p. W511-517, jul. 2011.

VERLET, L. On the theory of classical fluids. **Il Nuovo Cimento (1955-1965)**, v. 18, n. 1, p. 77–101, 1 jan. 1960.

VIGNE-MAEDER, F.; CLAVERIE, P. Theoretical conformational study of carotenoporphyrins related to photophysical properties. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 1, p. 24–28, 1 jan. 1987.

VILASECA, E. Solvent effect on conformational equilibrium: A Monte Carlo study of 1,2-dichloroethane in carbon tetrachloride. **The Journal of Chemical Physics**, v. 104, n. 11, p. 4243–4257, 15 mar. 1996.

VILASECA, E. A point-to-point Monte Carlo study of the conformational equilibrium of 1,2-dichloroethane in carbon tetrachloride. **Molecular Physics**, v. 97, n. 5, p. 667–676, 10 set. 1999.

WAISMAN, E.; LEBOWITZ, J. L. Exact Solution of an Integral Equation for the Structure of a Primitive Model of Electrolytes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 52, n. 8, p. 4307–4309, 15 abr. 1970.

WAISMAN, E.; LEBOWITZ, J. L. Mean Spherical Model Integral Equation for Charged Hard Spheres. II. Results. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 6, p. 3093–3099, 15 mar. 1972a.

WAISMAN, E.; LEBOWITZ, J. L. Mean Spherical Model Integral Equation for Charged Hard Spheres I. Method of Solution. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 6, p. 3086–3093, 15 mar. 1972b.

WANG, P.; ANDERKO, A. Computation of dielectric constants of solvent mixtures and electrolyte solutions. **Fluid Phase Equilibria**, v. 186, n. 1, p. 103–122, 1 ago. 2001.

WEDBERG, R. et al. Accurate Kirkwood–Buff integrals from molecular simulations. **Molecular Simulation**, v. 36, n. 15, p. 1243–1252, 1 dez. 2010.

WEEKS, J. D.; CHANDLER, D.; ANDERSEN, H. C. Role of Repulsive Forces in Determining the Equilibrium Structure of Simple Liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 54, n. 12, p. 5237–5247, 15 jun. 1971.

WEERASINGHE, S.; SMITH, P. E. A Kirkwood–Buff Derived Force Field for Mixtures of Urea and Water. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n. 16, p. 3891–3898, 1 abr. 2003a.

WEERASINGHE, S.; SMITH, P. E. Kirkwood–Buff derived force field for mixtures of acetone and water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 118, n. 23, p. 10663–10670, 27 maio 2003b.

WEERASINGHE, S.; SMITH, P. E. A Kirkwood–Buff derived force field for sodium chloride in water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 21, p. 11342–11349, 10 nov. 2003c.

WERTHEIM, M. S. Exact Solution of the Mean Spherical Model for Fluids of Hard Spheres with Permanent Electric Dipole Moments. **The Journal of Chemical Physics**, v. 55, n. 9, p. 4291–4298, 1 nov. 1971.

WIBERG, K. B. et al. Solvent Effects on 1,2-Dihaloethane Gauche/Trans Ratios. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 22, p. 9072–9079, 1 jun. 1995.

WIBERG, K. B. et al. Origin of the Inversion of the Acidity Order for Haloacetic Acids on Going from the Gas Phase to Solution. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 32, p. 7625–7628, 1 ago. 2000.

WIDOM, B. Some Topics in the Theory of Fluids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 39, n. 11, p. 2808–2812, 1 dez. 1963.

WIDOM, B. Structure of interfaces from uniformity of the chemical potential. **Journal of Statistical Physics**, v. 19, n. 6, p. 563–574, 1 dez. 1978.

WIDOM, B. Potential-distribution theory and the statistical mechanics of fluids. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 86, n. 6, p. 869–872, 1 mar. 1982.

WIDOM, B. Laboring in the vineyard of physical chemistry. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 62, p. 1–18, 2011.

WILHELM, E.; BATTINO, R.; WILCOCK, R. J. Low-pressure solubility of gases in liquid water. **Chemical Reviews**, v. 77, n. 2, p. 219–262, 1 abr. 1977.

WONG, M. W.; FRISCH, M. J.; WIBERG, K. B. Solvent effects. 1. The mediation of electrostatic effects by solvents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 13, p. 4776–4782, 1 jun. 1991.

WONG, M. W.; WIBERG, K. B.; FRISCH, M. J. Ab initio calculation of molar volumes: Comparison with experiment and use in solvation models. **Journal of Computational Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 385–394, 1 mar. 1995.

YAMAZAKI, T.; SATO, H.; HIRATA, F. A quantum solute–solvent interaction using spectral representation technique applied to the electronic structure theory in solution. **The Journal of Chemical Physics**, v. 119, n. 13, p. 6663–6670, 17 set. 2003.

YOSHIDA, N.; PHONGPHANPHANEE, S.; HIRATA, F. Selective Ion Binding by Protein Probed with the Statistical Mechanical Integral Equation Theory. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 111, n. 17, p. 4588–4595, 1 maio 2007.

ZICHI, D. A.; ROSSKY, P. J. Molecular conformational equilibria in liquids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 84, n. 3, p. 1712–1723, 1 fev. 1986.

ZWANZIG, R. W. High- Temperature Equation of State by a Perturbation Method. I. Nonpolar Gases. **The Journal of Chemical Physics**, v. 22, n. 8, p. 1420–1426, 1 ago. 1954.

## APÊNDICE A – TITULAÇÃO ÁCIDO-BASE DIETILAMINA EM FASE AQUOSA DE MISTURA ÁGUA/DIETILAMINA/HEXADECANO

Para estimar uma concentração de dietilamina em água (e em hexadecano) é importante ter uma idéia aproximada que qual será a mesma. Isso significa escolher algum formalismo, fazer uma previsão baseada nele, e preparar as soluções de acordo com esta previsão. Então escolheremos o seguinte caminho: preparar uma solução de dietilamina em hexadecano/água de modo que a concentração final em todo o volume da mistura seja algo em torno de  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ . Segundo resultados da TS, a concentração de dietilamina em água será quatro vezes superior a concentração em hexadecano. Portanto, se  $V$  é o volume total, aproximadamente a soma do volume de hexadecano  $V_h$ , do volume de água,  $V_w$ , e do volume de dietilamina,  $V_d$ , então<sup>36</sup>:

$$c_{d,w/h} = \frac{n_{d,w/h}}{V} \quad (\text{A.1})$$

Aqui  $c_{d,w/h}$  é a concentração de dietilamina na mistura hexadecano/água ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ), que é a quantidade total de dietilamina<sup>37</sup>,  $n_{d,w/h}$ , pelo volume total. A quantidade de dietilamina, assumindo pureza integral na amostra, está relacionada com seu volume e densidade ( $d_d$ ), além de sua massa molar ( $M_d$ ):

$$n_{d,w/h} = \frac{m_d}{M_d} = \frac{d_d V_d}{M_d} \quad (\text{A.2})$$

Assim, podemos determinar o volume de dietilamina para que esta concentração final seja obtida (assumindo, claro, que o volume total é aproximadamente a soma dos volumes, ou  $V \cong V_h + V_w + V_d$ ):

$$c_{d,w/h} = \frac{n_{d,w/h}}{V} = \frac{d_d V_d}{M_d(V_h + V_w + V_d)} \Rightarrow c_{d,w/h} M_d (V_h + V_w + V_d) = d_d V_d$$

<sup>36</sup> Nem sempre a adição de certos volumes de líquidos resulta num volume que é a soma destes. Mas numa mistura heterogênea, e negligenciando o volume do soluto em comparação com o total, isso pode ser assumido com certo grau de segurança.

<sup>37</sup> Aqui usaremos o termo “quantidade de substância” para designar o popular “número de mols”. Fazemos isso em concordância com a IUPAC.

$$(c_{d,w/h}M_d - d_d)V_d = -c_{d,w/h}M_d(V_h + V_w)$$

$$V_d = \frac{c_{d,w/h}M_d(V_h + V_w)}{d_d - c_{d,w/h}M_d} \quad (\text{A.3})$$

Os volumes de hexadecano e de água são de 20 mL cada, a massa molar da dietilamina é  $73,137 \text{ g mol}^{-1}$ , com densidade à  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  de  $0,7056 \text{ g mL}^{-1}$  (LIDE, 2008, p. 3–164), então podemos estimar o volume de dietilamina como sendo:

$$V_d = \frac{0,1 \text{ mol L}^{-1} \times 73,137 \text{ g mol}^{-1} \times 0,040 \text{ L}}{0,7056 \text{ g mL}^{-1} \times \left(\frac{10^3 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) - 0,1 \text{ mol L}^{-1} \times 73,137 \text{ g mol}^{-1}} = 419 \text{ }\mu\text{L}$$

Após adicionada a dietilamina, haverá uma transferência preferencial da mesma entre os dois solventes, de maneira que a concentração final em uma será quatro vezes a concentração final na outra. Assumindo que o volume de dietilamina é muito pequeno comparado com os 20 mL de cada solvente (de fato, o volume de dietilamina é 0,4 mL), teríamos que a razão entre as concentrações de dietilamina em hexadecano e água (no equilíbrio),  $c_{d,h}$  e  $c_{d,w}$ , respectivamente, será equivalente a razão entre as quantidades de dietilamina em cada fase,  $n_{d,h}$  e  $n_{d,w}$ , havendo um cancelamento dos volumes:

$$\frac{c_{d,h}}{c_{d,w}} \cong \frac{n_{d,h}/V_h}{n_{d,w}/V_w} = \frac{n_{d,h}}{n_{d,w}} = \frac{1}{4} \Rightarrow n_{d,w} = 4n_{d,h}$$

Essa relação de 1/4 é a prevista pela TS (a previsão segundo o processo-x é de 4/1) e permite estimar qual a concentração em cada fase, uma vez que  $n_{d,h} + n_{d,w} = n_d = m_d/M_d = d_dV_d/M_d$ :

$$\begin{aligned} n_{d,h} + n_{d,w} = n_{d,h} + 4n_{d,h} &= \frac{d_dV_d}{M_d} = \frac{0,7056 \text{ g mL}^{-1} \times 0,419 \text{ mL}}{73,137 \text{ g mol}^{-1}} = 4,04 \times 10^{-3} \text{ mol} \\ n_{d,h} &= \frac{4,04 \times 10^{-3} \text{ mol}}{5} = 8,08 \times 10^{-4} \text{ mol} \Rightarrow c_{d,h} = \frac{n_{d,h}}{V_h} = \frac{8,08 \times 10^{-4} \text{ mol}}{0,020 \text{ L}} \\ &= 0,0404 \text{ mol L}^{-1} \end{aligned}$$

$$n_{d,w} = 4n_{d,h} = 4 \times 8,08 \times 10^{-4} \text{ mol} = 3,23 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$c_{d,w} = \frac{n_{d,w}}{V_w} = \frac{3,23 \times 10^{-3} \text{ mol}}{0,020 \text{ L}} = 0,162 \text{ mol L}^{-1}$$

Assim, se usarmos 5 mL de dietilamina em água (possuindo, portanto,  $0,162 \text{ mol L}^{-1} \times 0,005 \text{ L} = 8,08 \times 10^{-4} \text{ mol}$  de dietilamina) após a mistura para uma titulação com biftalato de potássio (KHP)  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , usaríamos o seguinte volume  $V_{\text{KHP}}$  desta solução (assumindo que os coeficientes estequiométricos da reação ácido-base do íon biftálico e da dietilamina sejam iguais a 1):

$$\frac{n_{\text{KHP}}}{1} = \frac{n_{d,w}}{1} \Rightarrow c_{\text{KHP}}V_{\text{KHP}} = n_{d,w} \Rightarrow V_{\text{KHP}} = \frac{n_{d,w}}{c_{\text{KHP}}} = \frac{8,08 \times 10^{-4} \text{ mol}}{0,1 \text{ mol L}^{-1}} = 8,08 \text{ mL}$$

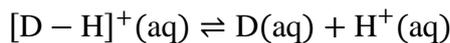
Sendo  $n_{\text{KHP}}$  e  $c_{\text{KHP}}$  a quantidade de biftalato de sódio (que é igual à quantidade ânion biftálico, já que o sal se dissolve completamente em solução) e sua concentração, respectivamente.

Naturalmente que se o formalismo de Fowler-Guggenheim estiver correto em termos de previsões, o volume de padrão primário será bem menor (quatro vezes menor), pois a quantidade de dietilamina em água será quatro vezes menor, reagindo completamente com um menor volume de solução padrão (2,02 mL).

Sobre o indicador ácido-base a ser usado, é necessário conhecer o pH no ponto de equivalência da titulação. Ou seja, quando a dietilamina for completamente neutralizada, haverá um sal dissolvido de dietilamônio numa concentração  $c_{\text{DH}^+}$ , que levará a solução a um pH que deve estar dentro da faixa de viragem do indicador a ser escolhido. Assim, se  $V_T$  é o volume total no erlenmeyer onde a titulação é realizada no momento em que o ponto de equivalência é atingido (que é a soma do volume da solução de biftalato com a de dietilamina em água, 5 mL, mais 15 mL de água destilada adicionada):

$$c_{\text{DH}^+} = \frac{n_{d,w}}{V_T} = \frac{c_{\text{KHP}}V_{\text{KHP}}}{V_T} = \frac{0,1 \text{ mol L}^{-1} \times 8,08 \times 10^{-3} \text{ L}}{8,08 \times 10^{-3} \text{ L} + 20,0 \times 10^{-3} \text{ L}} = 2,877 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$$

Com essa concentração, podemos estimar o pH da solução, visto que o equilíbrio de dissociação do sal de dietilamônio,  $\text{D-H}^+$ , segue uma reação ácido-base:



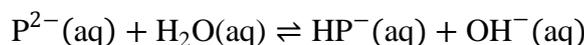
Com o pKa do D-H<sup>+</sup> sendo conhecido (10,84 a 25 °C: LIDE, 2008, p. 8–44) temos que:

$$\begin{aligned} K_a &= 10^{-\text{pKa}} = \frac{([\text{D}]_{\text{eq}}/c^0)([\text{H}^+]_{\text{eq}}/c^0)}{([\text{D} - \text{H}^+]_{\text{eq}}/c^0)} = \frac{([\text{H}^+]_{\text{eq}}/c^0)^2}{(c_{\text{DH}^+} - [\text{H}^+]_{\text{eq}})/c^0} \cong \frac{([\text{H}^+]_{\text{eq}}/c^0)^2}{c_{\text{DH}^+}/c^0} \\ &= \frac{(10^{-\text{pH}}c^0/c^0)^2}{c_{\text{DH}^+}/c^0} \\ 10^{-\text{pKa}} &= \frac{10^{-2\text{pH}}}{c_{\text{DH}^+}/c^0} \Rightarrow -\text{pKa} = -2\text{pH} - \log\left(\frac{c_{\text{DH}^+}}{c^0}\right) \\ \text{pH} &= \frac{1}{2}\left[\text{pKa} - \log\left(\frac{c_{\text{DH}^+}}{c^0}\right)\right] \quad (\text{A.4}) \\ \text{pH} &= \frac{1}{2}\left[10,84 - \log(2,887 \times 10^{-2})\right] = 6,19 \end{aligned}$$

A aproximação  $c_{\text{DH}^+} \gg [\text{H}^+]_{\text{eq}}$  feita anteriormente pode ser verificada:

$$[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}c^0 = 9,45 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1} \ll 2,887 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1} \text{ (aprox. válida)}$$

Toda essa análise pressupõe que apenas o cátion dietilamônio (DH<sup>+</sup>) influencia a acidez/basicidade de uma solução salina (a 0,1 M) de biftalato de dietilamônio (HPDH). Ou seja, assumimos que o ânion ftálico (o biftalato, HP<sup>-</sup>, sem o hidrogênio, P<sup>2-</sup>), é uma base conjugada fraca, e o cátion dietilamônio um ácido conjugado forte o suficiente para ser considerado, por isso a solução ficaria com um pH ácido no ponto de equivalência. No entanto, assumir que o P<sup>2-</sup> é uma base conjugada fraca pode ser enganoso, uma vez que ela possui uma carga -2, e a abstração de um próton diminuiria a carga excedente para -1, fator importante considerando que interações coulômbicas em geral contribuem fortemente para as propriedades macroscópicas de soluções com íons. Imaginemos que apenas o ânion ftálico influencia o pH por meio da seguinte reação:



O pKa do  $\text{HP}^-$  é de 5,4 (LIDE, 2008, p. 8–47) (um ácido fraco, porém mais forte que o  $\text{H}_3\text{O}^+$ , de  $\text{pKa} = \text{pKw}/2 = 7,0$ ), logo seu  $\text{pKb}$  é de  $14 - 5,4 = 8,6$  (se o ácido é fraco, a *base conjugada é forte*, para que  $\text{pKa} + \text{pKb}$  seja uma constante,  $\text{pKw}$ ). Podemos então fazer uma análise análoga a realizada para o  $\text{DH}^+$  para descobrir o pH da solução no ponto de equivalência, se este apenas dependesse do ânion ftálico (e considerando  $c_{\text{P}^{2-}} = c_{\text{DH}^+}$ , devido à dissociação completa do sal):

$$\begin{aligned}
 K_b = 10^{-\text{pKb}} &= \frac{([\text{HP}^-]_{\text{eq}}/c^0)([\text{OH}^-]_{\text{eq}}/c^0)}{([\text{P}^{2-}]_{\text{eq}}/c^0)} = \frac{([\text{OH}^-]_{\text{eq}}/c^0)^2}{(c_{\text{DH}^+} - [\text{OH}^-]_{\text{eq}})/c^0} \cong \frac{([\text{OH}^-]_{\text{eq}}/c^0)^2}{c_{\text{DH}^+}/c^0} \\
 &= \frac{(10^{-\text{pOH}}c^0/c^0)^2}{c_{\text{DH}^+}/c^0} \\
 10^{-\text{pKb}} &= \frac{10^{-2\text{pOH}}}{c_{\text{DH}^+}/c^0} \Rightarrow -\text{pKb} = -2\text{pOH} - \log\left(\frac{c_{\text{DH}^+}}{c^0}\right) = -2\text{pKw} + 2\text{pH} - \log\left(\frac{c_{\text{DH}^+}}{c^0}\right) \\
 \text{pH} &= \frac{1}{2}\left[2\text{pKw} - \text{pKb} + \log\left(\frac{c_{\text{DH}^+}}{c^0}\right)\right] \quad (\text{A.5}) \\
 \text{pH} &= \frac{1}{2}[2 \times 14 - 8,6 + \log(2,887 \times 10^{-2})] = 8,92
 \end{aligned}$$

A aproximação  $c_{\text{DH}^+} \gg [\text{OH}^-]_{\text{eq}}$  feita anteriormente pode ser verificada:

$$\begin{aligned}
 [\text{OH}^-] &= 10^{-\text{pOH}}c^0 = 10^{-[\text{pKb} - \log(c_{\text{DH}^+}/c^0)]/2}c^0 = 8,50 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \\
 &\ll 2,887 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1} \text{ (aprox. válida)}
 \end{aligned}$$

De fato, verifica-se que o  $\text{P}^{2-}$  aumenta mais o pH em relação ao 7,0 (em quase duas unidades de pH) do que o  $\text{DH}^+$  diminui-o (para 6,19, o que é cerca de 0,8 unidades de pH). Consequentemente o pH no ponto de equivalência da titulação deve ser **básico**. Podemos estimar a concentração excedente de  $\text{OH}^-$  pela diferença entre o quanto que é gerado pelo  $\text{P}^{2-}$  e o quanto que é consumido pela quantidade de  $\text{H}^+$  gerada pelo  $\text{DH}^+$  (produzindo  $\text{H}_2\text{O}$ ):

$$\begin{aligned}
 [\text{OH}^-] &= (8,50 \times 10^{-6} - 9,45 \times 10^{-7})\text{mol L}^{-1} = 7,55 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \\
 \text{pOH} &= -\log(7,55 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}/c^0) = 5,12 \\
 \text{pH} &= \text{pKw} - \text{pOH} = 14 - 5,12 = 8,88
 \end{aligned}$$

Assim, estima-se que o pH no ponto de equivalência, considerando as propriedades ácido-base dos íons gerados em solução, seja de aproximadamente 8,88, o que indica que a **fenolftaleína** seria um indicador ácido-base apropriado.

Se a dietilamina em água estiver em menor quantidade, quatro vezes menos que o previsto pelos resultados preliminares da Termodinâmica de Solvatação, então:

$$c_{\text{DH}^+} = \frac{0,1 \text{ mol L}^{-1} \times (8,08/4) \times 10^{-3} \text{ L}}{(8,08/4) \times 10^{-3} \text{ L} + 20,0 \times 10^{-3} \text{ L}} = 7,19 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$$

E o pH de equivalência (considerando apenas o cátion  $\text{DH}^+$ ) seria:

$$\text{pH} = \frac{1}{2} [10,84 - \log(7,19 \times 10^{-3})] = 6,49$$

E considerando apenas o ânion  $\text{P}^{2-}$ :

$$\text{pH} = \frac{1}{2} [2 \times 14 - 8,6 + \log(7,19 \times 10^{-3})] = 8,63$$

E o pH no ponto de equivalência considerando ambos  $\text{DH}^+$  e  $\text{P}^{2-}$  seria:

$$[\text{OH}^-] = (10^{-[8,6 - \log(7,19 \times 10^{-3})]/2} c^0 - 10^{-6,49}) \text{ mol L}^{-1} = 3,93 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$$

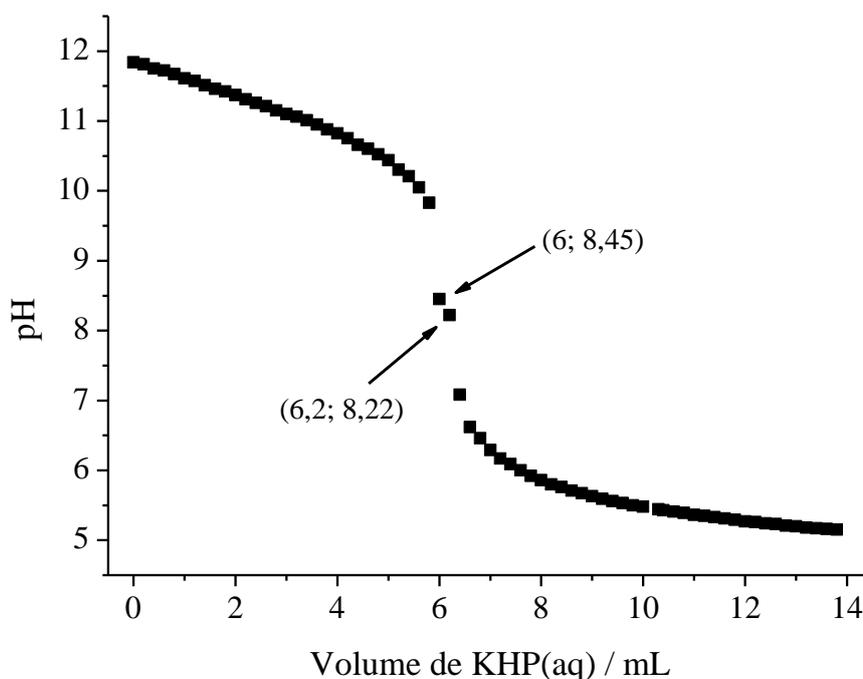
$$\text{pOH} = -\log(3,93 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1} / c^0) = 5,41$$

$$\text{pH} = \text{pKw} - \text{pOH} = 14 - 5,41 = 8,59$$

O que naturalmente é uma diferença pequena quando se compara com 8,88. O que indica que a fenolftaleína continuaria sendo um bom indicador na possibilidade tanto da Termodinâmica de Solvatação quanto o formalismo de Fowler-Guggenheim fornecerem previsões corretas. A diferença no volume de solução de padrão primário usado na titulação, entretanto, seria bem pronunciável (de 8,08 mL para um quarto desse volume, ou seja, 2,02 mL).

Com soluções aquosas de KHP 0,1 M (preparada dissolvendo-se 2,0422 g de KHP em 100 mL de água) e de dietilamina 0,162 M (misturando 419  $\mu\text{L}$  de dietilamina pura em 25 mL de água) realizou-se uma titulação com o pH acompanhado via pHmetro (calibrado

com tampões com pH 4,0 e 7,0), em intervalos de 0,2 mL de KHP(aq). No erlenmeyer com 15 mL de água e 5 mL da solução de dietilamina, titulou-se com KHP(aq) e obteve-se os resultados apresentados na **Figura A.1**:



**Figura A.1** - Gráfico de pH de solução aquosa de dietilamina em função do volume de solução aquosa de biftalato de potássio adicionado.

Usando os dois valores no ponto de inflexão destacados no gráfico da **Figura A.1**, podemos estimar que o pH no ponto de equivalência seja em torno de  $(8,45+8,22)/2 = 8,33$  (nossa previsão teórica foi de 8,88). Prevemos que o volume necessário para neutralizar a dietilamina, isto é, o volume necessário de KHP(aq) para que se chegue ao ponto de equivalência, como 8,08 mL. Assim, baseado na estimativa teórica e na verificação experimental, escolhemos a fenolftaleína como indicador ácido-base.

Uma vez feita a escolha do indicador, seguiu-se o procedimento de mistura e análise titrimétrica descrito nas etapas a seguir:

1. A aproximadamente 100 mL de água destilada adicionar poucos miligramas de  $K_2CO_3$ , o suficiente para tornar o pH da água, em torno de 5,5, aproximadamente neutro (usando papel de tornassol para verificar tal mudança);
2. A 20 mL desta água (aferida em proveta de 100 mL) adicionou-se, num funil de separação, 20 mL de hexadecano. Agitou-se em torno de 5 vezes, em cada uma

liberando a pressão invertendo o frasco e abrindo a torneira para liberar o excesso de vapor. Em seguida, adicionou-se 420  $\mu\text{L}$  de dietilamina (medido em pipetador automático de 1000  $\mu\text{L}$ ), agitou-se da mesma forma que anteriormente e deixou-se o sistema repousar por três dias (numa temperatura ambiente média de 25 a 28  $^{\circ}\text{C}$ ).

3. Após o tempo passado, 5 mL da fase aquosa (medidos em pipeta graduada de 5 mL) foram transferidos para um erlenmeyer, no qual foram adicionados algumas gotas (cerca de 5) de solução alcoólica fenolftaleína e 15 mL de água (medidos em proveta de 100 mL).
4. A bureta de 25 mL foi rinsada com solução 0,1 M de biftalato de potássio (KHP), a solução usada para fazer a titulação da dietilamina em água.

Pela termodinâmica de solvatação, prevemos que o volume de KHP(aq) necessário para titular a dietilamina em fase aquosa é 8,08 mL. Fazendo o experimento de mistura, separação e titulação em triplicata (fazendo replicatas legítimas, em que cada uma reproduz desde o início do processo as condições das outras) obtivemos os volumes de KPH em fase aquosa: 8,5 mL, 7,7 mL e 8,0 mL, dando um valor médio de  $8 \pm 1$  mL (intervalo com 95 % de confiança usando distribuição  $t$  de Student). Este valor é bem superior ao previsto pelo formalismo de Fowler-Guggenheim (isto é, usando a fração molar como escala de concentração para determinação da energia de Gibbs padrão de solvatação), que é  $8,08 \text{ mL} / 4 = 2,02 \text{ mL}$ . Outra forma de comparar os resultados é usar a medida da concentração de dietilamina, cuja quantidade em água nos 5 mL usados na titulação é de  $0,1 \text{ mol L}^{-1} \times V_{\text{KHP}}$  dividido por 5 mL. Assim, temos as concentrações 0,17 M, 0,154 M e 0,16 M no experimento, com uma média de  $0,16 \pm 0,02 \text{ M}$  (95 % de confiança), quando o previsto pela TS é 0,162 M e pelo formalismo de Fowler-Guggenheim de 0,0404 M. Neste sentido, temos um favorecimento da TS na previsão da quantidade de dietilamina em uma mistura heterogênea de água e hexadecano.

## APÊNDICE B – DETERMINAÇÃO DA ENERGIA DE GIBBS DE SOLVATAÇÃO DO 1,2-DCE EM ÁGUA A PARTIR DE DADOS EXPERIMENTAIS

Como demonstrado por Arieh Ben-Naim (BEN-NAIM, 1978, 1987, p. 12), a energia de Gibbs de solvatação de uma substância  $i$  (composta de moléculas neutras) numa fase  $\alpha$  está relacionada às concentrações molares de  $i$  na fase gasosa ideal e em  $\alpha$ ,  $c_{i,ig}$  e  $c_{i,\alpha}$ , respectivamente, quando o equilíbrio vapor/solução é estabelecido:

$$\Delta G_{i,\alpha}^* = -RT \ln \left( \frac{c_{i,\alpha}}{c_{i,ig}} \right)_{\text{eq}} \quad (\text{B.1})$$

Se o vapor de  $i$  não se comporta de maneira ideal, e este possui concentração  $c_{i,g}$ , a razão  $(c_{i,\alpha}/c_{i,g})_{\text{eq}}$  é definida como a razão de solubilidade de Oswald (LYNDEN-BELL et al., 2011). Em alguns casos, esta razão pode ser obtida em condições nas quais o vapor se comporta idealmente, e neste caso podemos usar a eq. B.1 diretamente. Para a solvatação em água, na qual  $i$  se encontra numa concentração  $c_{i,w}$ , Hine e Mookerjee (HINE; MOOKERJEE, 1975) listaram valores de  $-\log c_{i,w}$  e  $-\log c_{i,ig}$  a 25 °C, a partir dos quais podemos obter  $\Delta G_{1,2\text{-DCE},w}^* = -1,73 \text{ kcal mol}^{-1}$  para o 1,2-DCE. Para valores de  $(c_{i,\alpha}/c_{i,g})_{\text{eq}}$  a 20 °C, Staudinger e Roberts (STAUDINGER; ROBERTS, 2001) apresentaram valores médios da razão, que para o 1,2-DCE apresenta um valor de  $4,19 \times 10^{-2}$ , o que implica que  $\Delta G_{1,2\text{-DCE},w}^* = -1,79 \text{ kcal mol}^{-1}$  nesta temperatura.

Se o vapor se comporta como um gás ideal,  $(c_{i,\alpha}/c_{i,ig})_{\text{eq}}$  está relacionado a constante de Henry na escala de concentração molar,  $K_{i,\alpha}^{(c)}$ , que é  $K_{i,\alpha}^{(c)} = p_{i,ig}/c_{i,\alpha}$  se  $p_{i,ig}$  é a pressão parcial do vapor do soluto. Dada a relação entre pressão e concentração em um gás ideal ( $p_{i,ig} = c_{i,ig}RT$ ):

$$\Delta G_{i,\alpha}^* = -RT \ln \left( \frac{c_{i,\alpha}RT}{p_{i,ig}} \right)_{\text{eq}} = RT \ln \left( \frac{K_{i,\alpha}^{(c)}}{RT} \right)_{\text{eq}} \quad (\text{B.2})$$

Quando a constante de Henry é fornecida em outras escalas de concentração, como nas escalas de concentração molal ( $K_{i,\alpha}^{(b)}$ ) ou fração molar ( $K_{i,\alpha}^{(x)}$ ), deve-se relacionar  $c_{i,\alpha}$  com a molaridade  $b_{i,\alpha}$  ou a fração molar  $x_{i,\alpha}$ . Isso pode ser feito facilmente em soluções idealmente diluídas, onde  $x_{i,\alpha} = M_s b_{i,\alpha} = M_s c_{i,\alpha} / d_s$ , em que  $M_s$  e  $d_s$  são a massa molar e a densidade do solvente puro  $s$ . Esta relação obviamente é válida apenas para soluções binárias, e se a solução não está diluída a densidade da solução é necessária para relacionar as diferentes concentrações de  $i$  em  $\alpha$  (BURGOT, 2017, p. 114). Mas no caso de soluções ideais  $K_{i,\alpha}^{(x)} = p_{i,ig} / x_{i,\alpha} = p_{i,ig} / (b_{i,\alpha} M_s) = K_{i,\alpha}^{(b)} / M_s$  e  $K_{i,\alpha}^{(x)} = p_{i,ig} / x_{i,\alpha} = p_{i,ig} d_s / (c_{i,\alpha} M_s) = K_{i,\alpha}^{(c)} d_s / M_s$ ; portanto a eq. B.2 pode ser escrita como:

$$\Delta G_{i,\alpha}^* = RT \ln \left( \frac{K_{i,\alpha}^{(c)}}{RT} \right)_{\text{eq}} = RT \ln \left( \frac{K_{i,\alpha}^{(x)} M_s}{d_s RT} \right)_{\text{eq}} = RT \ln \left( \frac{K_{i,\alpha}^{(b)}}{d_s RT} \right)_{\text{eq}} \quad (\text{B.3})$$

No CRC Handbook of Chemistry and Physics (LIDE, 2008), o valor de  $K_{i,w}^{(c)}$  é fornecido em  $\text{kPa m}^3 \text{ mol}^{-1}$ . Com a devida atenção às unidades, a energia de solvatação para o 1,2-DCE é  $-1,70 \text{ kcal mol}^{-1}$  a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , dado  $K_{1,2\text{-DCE,w}}^{(c)} = 0,14 \text{ kPa m}^3 \text{ mol}^{-1}$  (LIDE, 2008, p. 8–95). Pelos dados fornecidos por Sander (SANDER, 1999) para valores de  $1/K_{1,2\text{-DCE,w}}^{(c)}$  a  $298,15 \text{ K}$  obtidos de várias referências, obtemos em média  $0,853 \text{ mol L}^{-1} \text{ atm}^{-1}$ , o que equivale à  $8,42 \times 10^{-3} \text{ mol J}^{-1}$ :

$$\begin{aligned} 0,853 \text{ mol L}^{-1} \text{ atm}^{-1} &\times \left( \frac{1 \text{ atm}}{1,01325 \times 10^5 \text{ N m}^{-2}} \right) \times \left( \frac{1 \text{ L}}{10^{-3} \text{ m}^3} \right) \times \left( \frac{1 \text{ N m}}{1 \text{ J}} \right) \\ &= 8,42 \times 10^{-3} \text{ mol J}^{-1} \end{aligned}$$

Pela aplicação da eq. B.3 se obtém  $\Delta G_{1,2\text{-DCE,w}}^* = -1,80 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

A tabela de constantes de Henry fornecida por Dolfing e Janssen (DOLFING; JANSSEN, 1994), que inclui dados de Gossett (GOSSETT, 2002), apresentam  $K_{1,2\text{-DCE,w}}^{(c)} = 1,41 \text{ L mol}^{-1} \text{ atm}^{-1}$ . Sendo este valor equivalente a  $142,9 \text{ J mol}^{-1}$ , temos  $\Delta G_{1,2\text{-DCE,w}}^* = -1,69 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Outra maneira de obter as energias de Gibbs de solvatação a partir de dados experimentais é a partir da relação entre as energias de Gibbs padrão de solvatação que

usam a escala de concentração molar tanto em solução quando no gás ideal,  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(c - c)$ , e a energia de Gibbs padrão de solvatação baseada nas escalas de molalidade ou fração molar,  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - b)$  e  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$ , respectivamente. Aqui  $p$  indica que o estado padrão na fase gasosa está a 1 bar ou 1 atm (assim, em unidades de pressão, com valor unitário), enquanto que  $b$  e  $x$  referem-se aos estados padrão em solução, como molalidade ou fração molar unitários, respectivamente. Ben-Naim provou que  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_{i,\alpha}^{\circ}(c - c)$  coincide com  $\Delta \bar{G}_{i,\alpha}^*$  (apesar de outras quantidades relacionadas à solvatação não compartilharem esta equivalência) (BEN-NAIM, 1978, 2006, seções 7.4 e 7.5), e a relação entre  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_{i,\alpha}^{\circ}(c - c)$ ,  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - b)$  e  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$  pode ser obtida através da relação entre as medidas de concentração em diferentes escalas em soluções diluídas, resultando em:

$$\begin{aligned} \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_{i,\alpha}^{\circ}(c - c) &= \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - x) + RT \ln \left( \frac{M_s p^{\circ}}{x^{\circ} RT d_s} \right) \\ &= \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - b) + RT \ln \left( \frac{p^{\circ}}{b^{\circ} RT d_s} \right) \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Onde  $p^{\circ} = 1 \text{ bar}$  ou  $1 \text{ atm}$ ,  $x^{\circ} = 1$ , e  $b^{\circ} = 1 \text{ mol kg}^{-1}$ . Dada a igualdade anteriormente citada:

$$\Delta \bar{G}_{i,\alpha}^* = \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_{i,\alpha}^{\circ}(c - c) \quad (\text{B.5})$$

Podemos relacionar, por exemplo,  $\Delta \bar{G}_{i,\alpha}^*$  e  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_{i,\alpha}^{\circ}(p - x)$  – cujo valor para diversas substâncias em água e em outros solventes foi determinado (ABRAHAM, 1984; ABRAHAM et al., 1990; ABRAHAM; GRELLIER; MCGILL, 1987) –, por meio de:

$$\Delta \bar{G}_{i,\alpha}^* = \Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - x) - RT \ln \left( \frac{x^{\circ} RT d_s}{M_s p^{\circ}} \right) \quad (\text{B.6})$$

O valor de  $RT \ln(x^{\circ} RT d_w / M_w p^{\circ})$  para  $p^{\circ} = 1 \text{ atm}$  e  $T = 298,15 \text{ K}$  é  $4,272 \text{ kcal mol}^{-1}$  em água, então subtraindo-o de  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_i^{\circ}(p - x)$  leva a uma estimativa da energia de Gibbs de solvatação tal qual definida pela TS. Para 1,2-DCE em água, Abraham et al. (ABRAHAM et al., 1990) registraram  $\Delta_{\text{ig}}^{\alpha} \bar{G}_{1,2\text{-DCE}}^{\circ}(p - x) = 2,48 \text{ kcal mol}^{-1}$ , fornecendo  $\Delta G_{1,2\text{-DCE,w}}^* = -1,79 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

## APÊNDICE C – CONTRIBUIÇÕES ENERGÉTICAS DO POTENCIAL QUÍMICO

Neste Apêndice as associações entre diferentes termos do potencial químico por molécula, tal qual deduzido por Ben-Naim, e sua interpretação em termos de diferentes tipos de trabalho são estabelecidas por meio de demonstrações.

### Trabalho de inserção de momento em uma partícula

Considere um sistema com  $N_i + 1$  moléculas  $i$  no ensemble  $NVT$  (as demonstrações a seguir valem para outros ensembles, que são equivalentes para um número suficientemente grande de partículas: HILL, 1960, p. 38–42). A função de partição para este sistema é dada por:

$$Q(N_i + 1) = \frac{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3(N_i+1)}} \quad (\text{C.1})$$

Sendo  $q_i$  a função de partição interna das moléculas do tipo  $i$ ,  $\Lambda_i$  o comprimento de onda térmico, e  $Z(\mathbf{X})$  a integral configuracional. Para um sistema idêntico, porém com uma das moléculas imóvel, sem momento nas direções  $x$ ,  $y$  e  $z$  (porém podendo rotacionar), a função de partição adquire a forma:

$$Q'(N_i + 1) = \frac{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3N_i}} \quad (\text{C.2})$$

Ou seja, a função de partição é quase idêntica à apresentada na eq. C.1, com o mesmo número de moléculas  $i$  indistinguíveis (por isso o mesmo termo  $N_i + 1$  fatorial), a mesma potência da função de partição interna (uma vez que o número de moléculas se mantém) e do termo  $8\pi^2$  (todas as  $N_i + 1$  possuem liberdade para rotacionar), além da mesma integral configuracional (pois as interações com o ambiente são estendidas para as moléculas ao seu redor da mesma forma). Mas uma das moléculas não tem suas componentes de momento integradas de 0 a infinito nas direções  $x$ ,  $y$  e  $z$ ; por isso a potência do comprimento de onda térmico passa ser  $3N_i$ , e não  $3(N_i + 1)$ .

A diferença entre os potenciais químicos dos dois sistemas, isto é, do sistema em que a molécula está desprovida de momento do sistema no qual ela o possui, é o trabalho (reversível) de inserir momento na mesma. Pela relação entre potencial químico e as funções de partição dos sistemas (válida apenas quando o número de partículas modificadas, no caso 1, é muito menor do que o número total das mesmas):

$$\begin{aligned}\mu_i - \mu'_i &= -kT \ln Q(N_i + 1) + kT \ln Q'(N_i + 1) = kT \ln \left[ \frac{Q'(N_i + 1)}{Q(N_i + 1)} \right] \\ \mu_i - \mu'_i &= kT \ln \left[ \frac{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3N_i}} \frac{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3(N_i+1)}}{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})} \right] \\ &= kT \ln \left[ \Lambda_i^{3(N_i+1) - 3N_i} \right] \\ \mu_i - \mu'_i &= kT \ln \Lambda_i^3\end{aligned}\tag{C.3}$$

Assim está provada a relação entre o termo  $kT \ln \Lambda_i^3$  e o trabalho para fornecer momento (ou energia translacional) a uma molécula em um sistema de  $N_i + 1$  moléculas idênticas. A extensão para misturas é equivalente, levando ao mesmo resultado.

### Trabalho de tornar molécula indistinguível

Considerando o mesmo sistema inicial proposto na seção 6.3.1, com função de partição dada pela eq. C.1, podemos considerar agora um sistema com  $N_i + N_j$  moléculas, com moléculas  $i$  distinguíveis das moléculas do tipo  $j$ . Neste caso a função de partição adquire a forma:

$$Q''(N_i + N_j) = \frac{q_i^{N_i+N_j} Z''(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+N_j} N_i! N_j! \Lambda_i^{3(N_i+N_j)}}\tag{C.4}$$

Observe que as moléculas de um mesmo tipo possuem a mesma função de partição interna, a mesma função de partição translacional (implicando o mesmo  $\Lambda_i$ ), e os mesmos tipos de interações entre si. Imagine, por exemplo, duas câmaras com volumes iguais dos mesmos tipos de molécula. As moléculas só são distinguíveis porque estão em recipientes diferentes, mas em todos os outros aspectos são idênticas. Se misturarmos as moléculas

dos dois recipientes de modo que o volume final seja o mesmo de cada uma das câmaras, a única “propriedade” a ser modificada no processo é passagem de dois conjuntos de moléculas distinguíveis para um conjunto de moléculas indistinguíveis. Este processo é chamado de **assimilação** (BEN-NAIM, 1987, p. 127), e o trabalho a ele associado pode ser calculado pela diferença entre os potenciais químicos dos dois sistemas. Se apenas uma molécula for distinguível das outras ( $N_j = 1$ ):

$$Q''(N_i + 1) = \frac{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} N_i! 1! \Lambda_i^{3(N_i+1)}} = \frac{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} N_i! \Lambda_i^{3(N_i+1)}} \quad (\text{C.5})$$

Lembrando que  $Z(\mathbf{X})$  é a integral configuracional para um sistema com  $N_i + 1$  moléculas de um mesmo tipo, independente da distinguibilidade das mesmas. Neste caso podemos proceder da mesma forma que anteriormente, calculando a diferença entre o potencial químico do sistema com todas as moléculas indistinguíveis pelo do sistema com uma delas distinguível, de maneira a se obter o trabalho para tornar a molécula indistinguível:

$$\begin{aligned} \mu_i - \mu_i'' &= -kT \ln Q(N_i + 1) + kT \ln Q''(N_i + 1) = kT \ln \left[ \frac{Q''(N_i + 1)}{Q(N_i + 1)} \right] \\ \mu_i - \mu_i'' &= kT \ln \left[ \frac{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} N_i! \Lambda_i^{3(N_i+1)}} \frac{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3(N_i+1)}}{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})} \right] \\ &= kT \ln \left[ \frac{(N_i + 1)!}{N_i!} \right] \\ \mu_i - \mu_i'' &= kT \ln \left[ \frac{(N_i + 1) N_i!}{N_i!} \right] = kT \ln(N_i + 1) \cong kT \ln N_i \end{aligned} \quad (\text{C.6})$$

Para  $N_i \gg 1$ . Assim relaciona-se o trabalho de tornar uma molécula indistinguível com o termo  $kT \ln N_i$ .

Trabalho para conferir à molécula a capacidade de percorrer todo o volume do sistema

Neste caso podemos comparar o sistema de  $N_i + 1$  partículas com o mesmo sistema, mas com uma integral configuracional distinta. Todas as moléculas possuem mesma estrutura interna, momento, capacidade de rotacional (amostrar orientações), e são indistinguíveis. Entretanto, a energia potencial total depende da integração da energia potencial de cada molécula ao longo de todo o espaço. Se uma delas não possui tal privilégio, a integral configuracional não é a mesma. Assim, se uma molécula é impedida de amostrar o volume, a função de partição passa a ser  $Z'''(\mathbf{X})$ :

$$Q'''(N_i + 1) = \frac{q_i^{N_i+1} Z'''(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3(N_i+1)}} \quad (\text{C.7})$$

Precisamos ir mais a fundo na expressão da integral configuracional, que para uma amostragem ao longo do espaço configuracional:

$$Z(\mathbf{X}) = \int_{\mathbf{X}} e^{-\beta U(\mathbf{X})} d\mathbf{X} = \int_{\Omega} \int_{\mathbf{R}} e^{-\beta U(\mathbf{R}, \Omega)} d\mathbf{R} d\Omega \quad (\text{C.8})$$

Em que  $\mathbf{R}$  e  $\Omega$  representam as posições e orientações de todas as moléculas do sistema. Numa notação mais explícita para as três direções  $x$ ,  $y$  e  $z$  de todas as moléculas:

$$Z(\mathbf{X}) = \int_{\Omega} \int_{x_1} \dots \int_{x_{N_i+1}} \dots \int_{z_1} \dots \int_{z_{N_i+1}} d\Omega \left( \prod_{j=1}^{N_i+1} dx_j \right) \left( \prod_{j=1}^{N_i+1} dy_j \right) \left( \prod_{j=1}^{N_i+1} dz_j \right) e^{-\beta U_{N_i+1}} \quad (\text{C.9})$$

Aqui  $U_{N_i+1} = U(\Omega, x_1, x_2, \dots, x_{N_i+1}, \dots, z_1, z_2, \dots, z_{N_i+1})$ . No caso de uma das moléculas não poder acessar todo o volume, a integral configuracional é:

$$Z'''(\mathbf{X}) = \int_{\Omega} \int_{x_1} \dots \int_{x_{N_i}} \dots \int_{z_1} \dots \int_{z_{N_i}} d\Omega \left( \prod_{j=1}^{N_i} dx_j \right) \left( \prod_{j=1}^{N_i} dy_j \right) \left( \prod_{j=1}^{N_i} dz_j \right) e^{-\beta U_{N_i+1}} \quad (\text{C.10})$$

Rearranjando a eq. C.9 e mudando as variáveis para torná-las relativas à posição da molécula central em  $(x_{N_i+1}, y_{N_i+1}, z_{N_i+1})$  ( $x'_j = x_j - x_{N_i+1}$ , com o mesmo raciocínio para as coordenadas em  $y$  e em  $z$ ):

$$Z(\mathbf{X}) = \int_{\Omega} \int_{x_1} \dots \int_{x_{N_i+1}} \dots \int_{z_1} \dots \int_{z_{N_i+1}} d\Omega \left( dx_{N_i+1} \prod_{j=1}^{N_i} dx_j \right) \dots \left( dz_{N_i+1} \prod_{j=1}^{N_i} dz_j \right) e^{-\beta U_{N_i+1}}$$

$$Z(\mathbf{X}) = \int_{\Omega} \int_{x'_{N_i+1}} \int_{y'_{N_i+1}} \int_{z'_{N_i+1}} dx'_{N_i+1} dy'_{N_i+1} dz'_{N_i+1} \int_{x_1} \dots \int_{z_{N_i}} d\Omega \left( \prod_{j=1}^{N_i} dx'_j \right) \dots \left( \prod_{j=1}^{N_i} dz'_j \right) e^{-\beta U_{N_i+1}} \quad (\text{C.11})$$

Na eq. C.11 podemos reconhecer a eq. C.10, e considerando a integral multidimensional ao longo das direções  $x$ ,  $y$  e  $z$  da molécula  $N_i + 1$  como o volume  $V$  (integrando cada direção de 0 a  $V^{1/3}$  numa caixa cúbica, por exemplo, ideal para o sistema de coordenadas cartesiano escolhido), temos que:

$$Z(\mathbf{X}) = V \int_{\Omega} \int_{x_1} \dots \int_{x_{N_i}} \dots \int_{z_1} \dots \int_{z_{N_i}} d\Omega \left( \prod_{j=1}^{N_i} dx_j \right) \left( \prod_{j=1}^{N_i} dy_j \right) \left( \prod_{j=1}^{N_i} dz_j \right) e^{-\beta U_{N_i+1}}$$

$$Z(\mathbf{X}) = V Z'''(\mathbf{X})$$

$$\frac{Z'''(\mathbf{X})}{Z(\mathbf{X})} = \frac{1}{V} \quad (\text{C.12})$$

A eq. C.12 pode ser usada para mostrar que o trabalho necessário para que uma molécula amostrasse o volume  $V$  em um sistema de  $N_i + 1$  partículas é tal que:

$$\mu_i - \mu_i''' = -kT \ln Q(N_i + 1) + kT \ln Q'''(N_i + 1) = kT \ln \left[ \frac{Q'''(N_i + 1)}{Q(N_i + 1)} \right]$$

$$\mu_i - \mu_i''' = kT \ln \left[ \frac{q_i^{N_i+1} Z'''(\mathbf{X})}{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3(N_i+1)}} \frac{(8\pi^2)^{N_i+1} (N_i + 1)! \Lambda_i^{3(N_i+1)}}{q_i^{N_i+1} Z(\mathbf{X})} \right]$$

$$= kT \ln \left[ \frac{Z'''(\mathbf{X})}{Z(\mathbf{X})} \right]$$

$$\mu_i - \mu_i''' = kT \ln \left( \frac{1}{V} \right) = -kT \ln V \quad (\text{C.13})$$

E assim fica estabelecida a relação entre o termo  $-kT \ln V$  e o trabalho de uma molécula amostrar todo o volume (espacial) delimitado pelo sistema.

## APÊNDICE D – POTENCIAL QUÍMICO E ENERGIA DE LIGAÇÃO

Por relações termodinâmicas convencionais, o potencial químico (por molécula) da espécie X é tal que:

$$\mu_X = \left( \frac{\partial G}{\partial N_X} \right)_{p,T,N_{Z \neq X}} = \left( \frac{\partial A}{\partial N_X} \right)_{V,T,N_{Z \neq X}} = -T \left( \frac{\partial S}{\partial N_X} \right)_{V,U,N_{Z \neq X}} \quad (\text{D.1})$$

onde  $G$  é a energia de Gibbs,  $A$  a energia de Helmholtz,  $S$  a entropia,  $U$  a energia interna,  $N$  o número de moléculas,  $V$  o volume,  $p$  a pressão e  $T$  a temperatura.

Considere um sistema com apenas um componente – de maneira que podemos retirar o subscrito X na notação – no ensemble canônico, isto é, num sistema com número fixo de  $N$  espécies idênticas (indistinguíveis) ocupando um volume constante  $V$  numa temperatura constante  $T$ . A função termodinâmica natural neste ensemble (o potencial termodinâmico) é a energia de Helmholtz e o potencial químico pode ser expresso por:

$$\mu(N, V, T) = \left( \frac{\partial A(N, V, T)}{\partial N} \right)_{V,T} = \lim_{dN \rightarrow 0} \left[ \frac{A(T, V, N + dN) - A(T, V, N)}{dN} \right] \quad (\text{D.2})$$

Onde a segunda igualdade é a versão em termos de diferenças finitas da derivada caso  $N$  seja tratada como contínua. Este procedimento pode ser justificado porque a energia de Helmholtz é uma função extensiva e, portanto, possui a seguinte propriedade:  $A(T, \alpha V, \alpha N) = \alpha A(T, V, N)$  para qualquer  $\alpha \geq 0$ . Definindo  $\alpha = \frac{1}{dN}$ ,  $M = \frac{N}{dN} = \alpha N$ , e  $Y = \frac{V}{dN} = \alpha V$ , o limite  $dN \rightarrow 0$  pode ser substituído pelos limites  $M \rightarrow \infty$  e  $Y \rightarrow \infty$ , com  $\frac{M}{Y} = \frac{N}{V}$  constante, o que representa o limite termodinâmico. Então,

$$\begin{aligned} \mu(N, V, T) &= \lim_{dN \rightarrow 0} \left[ A \left( T, \frac{V}{dN}, \frac{N}{dN} + 1 \right) - A \left( T, \frac{V}{dN}, \frac{N}{dN} \right) \right] \\ \mu(N, V, T) &= \lim_{\substack{Y \rightarrow \infty \\ M \rightarrow \infty \\ \frac{M}{Y} = \frac{N}{V} = \rho = \text{constante}}} [A(T, Y, M + 1) - A(T, Y, M)] \end{aligned} \quad (\text{D.3})$$

o que significa que para calcular o potencial químico é suficiente conhecer a mudança na energia de Helmholtz com a inserção de uma molécula. Portanto, no limite termodinâmico:

$$\mu(N, V, T) = A(T, V, N + 1) - A(T, V, N) \quad (\text{D.4})$$

No ensemble canônico, a energia de Helmholtz pode ser expressa por:

$$A(N, V, T) = -\beta^{-1} \ln Q_N(V, T) \quad (\text{D.5})$$

onde  $\beta = 1/(kT)$  com  $k$  sendo a constante de Boltzmann e  $Q_N(V, T)$  é a função de partição canônica clássica. Então, para  $N$  suficientemente grande de modo a garantir o limite termodinâmico, o potencial químico é dado por:

$$\mu(N, V, T) = -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{Q_{N+1}(V, T)}{Q_N(V, T)} \right] \quad (\text{D.6})$$

A função de partição canônica clássica pode ser escrita como:

$$Q_N(V, T) = \frac{q^N}{(8\pi^2)^N \Lambda^{3N} N!} \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}^N)} = \frac{q^N Z_N}{(8\pi^2)^N \Lambda^{3N} N!} \quad (\text{D.7})$$

sendo  $q$  a função de partição interna da molécula (incluindo graus de liberdade rotacionais, vibracionais, eletrônicos, nucleares, etc.),  $\Lambda = h/\sqrt{2\pi m k_B T}$  é o comprimento de onda térmico de de Broglie da molécula com massa  $m$ ,  $\mathbf{X}_i = (\mathbf{R}_i, \boldsymbol{\Omega}_i)$  é o conjunto das coordenadas do centro de massa ( $\mathbf{R}_i$ ) e orientação ( $\boldsymbol{\Omega}_i$ ) da molécula  $i$ ,  $U_N(\mathbf{X}^N)$  é a energia potencial de uma configuração específica descrita pelos vetor  $\mathbf{X}^N = \mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_N$ , e  $Z_N$  a integral configuracional,

$$Z_N = \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}^N)} \quad (\text{D.8})$$

Assumindo que a molécula inserida é idêntica e indistinguível das  $N$  moléculas do sistema, a função de partição do sistema com a molécula inserida é

$$Q_{N+1}(V, T) = \frac{q^{N+1}}{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda^{3(N+1)} (N+1)!} \int_{\mathbf{X}_0} \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}_0 d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_N e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_0)}$$

$$Q_{N+1}(V, T) = \frac{q^{N+1} Z_{N+1}}{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda^{3(N+1)} (N+1)!} \quad (\text{D.9})$$

onde  $U_{N+1}(\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_0)$  é a energia potencial numa configuração específica  $(\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_0)$  com a molécula inserida na posição  $\mathbf{R}_0$  e orientação  $\mathbf{\Omega}_0$ .

Como resultado,

$$\mu(N, V, T) = -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{\frac{q^{N+1} Z_{N+1}}{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda^{3(N+1)} (N+1)!}}{\frac{q^N Z_N}{(8\pi^2)^N \Lambda^{3N} N!}} \right]$$

$$= -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{qV}{\Lambda^3 (N+1)} \right] - \beta^{-1} \ln \left[ \frac{1}{(8\pi^2)V} \frac{Z_{N+1}}{Z_N} \right] \quad (\text{D.10})$$

onde a razão entre as integrais configuracionais é

$$\frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{\int_{\mathbf{X}_0} \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}_0 d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_N e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_0)}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}^N)}} \quad (\text{D.11})$$

Realizando a seguinte transformação de coordenadas,

$$\mathbf{X}'_i = \mathbf{X}_i - \mathbf{X}_0, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (\text{D.12})$$

a energia  $U_{N+1}(\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_0)$  se torna uma função apenas das coordenadas relativas  $\mathbf{X}'^N = \mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N$ , não dependendo mais de  $\mathbf{X}_0$ . Portanto,

$$\frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{\int_{\mathbf{X}'_0} d\mathbf{X}'_0 \int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}}$$

$$\frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{\int_{\mathbf{R}'_0} d\mathbf{R}'_0 \int_{\Omega'_0} d\Omega'_0 \int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}}$$

$$\frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{V (8\pi^2) \int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}} \quad (\text{D.13})$$

onde a integração em  $d\mathbf{R}'_0$  fornece o volume  $V$  e nas orientações  $d\Omega'_0$  fornece  $8\pi^2$  para moléculas não-lineares.

A densidade de probabilidade no ensemble canônico nas coordenadas transformadas pode ser expresso como,

$$P_N(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) = \frac{e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}} \quad (\text{D.14})$$

e o argumento logaritmo do segundo termo no potencial químico (eq. D.10) se torna,

$$\frac{1}{(8\pi^2)V} \frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{1}{(8\pi^2)V} \frac{V (8\pi^2) \int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}}$$

$$\frac{1}{(8\pi^2)V} \frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \frac{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)} e^{\beta U_N(\mathbf{X}'^N)} e^{-\beta U_{N+1}(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}}$$

$$\frac{1}{(8\pi^2)V} \frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N \left[ \frac{e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}}{\int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N e^{-\beta U_N(\mathbf{X}'^N)}} \right] e^{-\beta [U_{N+1}(\mathbf{X}'^N) - U_N(\mathbf{X}'^N)]}$$

$$\frac{1}{(8\pi^2)V} \frac{Z_{N+1}}{Z_N} = \int_{\mathbf{X}'_1} \dots \int_{\mathbf{X}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N P_N(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) e^{-\beta [U_{N+1}(\mathbf{X}'^N) - U_N(\mathbf{X}'^N)]} \quad (\text{D.15})$$

Definindo a *energia de ligação*  $E_N$  da molécula num sistema com  $N$  moléculas como a diferença entre a energia potencial da molécula inserida em  $\mathbf{X}_0$  numa configuração  $(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N)$  das  $N$  moléculas na mesma configuração  $(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N)$  sem esta molécula, isto é:

$$E_N = U_{N+1}(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) - U_N(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) \quad (\text{D.16})$$

o potencial químico por ser expresso como,

$$\begin{aligned} \mu(N, V, T) &= -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{qV}{\Lambda^3(N+1)} \right] \\ &\quad - \beta^{-1} \ln \left( \int_{\mathbf{x}'_1} \dots \int_{\mathbf{x}'_N} d\mathbf{X}'_1 \dots d\mathbf{X}'_N P_N(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) e^{-\beta E_N} \right) \\ \mu(N, V, T) &= -\beta^{-1} \ln \left[ \frac{qV}{\Lambda^3(N+1)} \right] - \beta^{-1} \ln \langle e^{-\beta E_N} \rangle_N \end{aligned} \quad (\text{D.17})$$

onde  $\langle \dots \rangle_N$  representa a média no ensemble canônico sob todas as configurações das  $N$  moléculas idênticas do sistema.

#### Considerações adicionais:

- 1) A expressão para o potencial químico na eq. D.17 é exata dentro da mecânica estatística clássica de equilíbrio e no limite termodinâmico.
- 2) O primeiro termo na eq. D.17 corresponde à contribuição do gás ideal, com densidade em número  $(N+1)/V$ ,  $\mu_{\text{id}}$ , o que torna o segundo termo a contribuição de excesso ao potencial químico,  $\mu_{\text{ex}}$ .
- 3) A energia de ligação  $E_N$  definida na eq. D.16 é uma função potencial de muitos corpos, porque quando a molécula é inserida no sistema, as interações entre as  $N$  moléculas na configuração  $(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N)$  diferem das interações entre as mesmas  $N$  moléculas na mesma configuração  $(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N)$  na ausência da molécula inserida. Portanto, não é necessário evocar a aproximação de potencial de pares para obter a expressão para o potencial químico na eq. D.17 como realizado na Eq. (3.51), página 88, da seguinte referência: (BEN-NAIM, 2006).
- 4) Dentro da aproximação de potenciais de pares, a energia potencial pode ser escrita como

$$\begin{aligned}
U_{N+1}^{\text{pw}}(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) &= \sum_{i=0}^N \sum_{j>i}^{N+1} u(\mathbf{X}'_i, \mathbf{X}'_j) = \sum_{i=1}^N u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}'_i) + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N u(\mathbf{X}'_i, \mathbf{X}'_j) \\
U_{N+1}^{\text{pw}}(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N) &= \sum_{i=1}^N u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}'_i) + U_N^{\text{pw}}(\mathbf{X}'_1, \dots, \mathbf{X}'_N)
\end{aligned} \tag{D.18}$$

onde  $u(\mathbf{X}'_i, \mathbf{X}'_j)$  é o potencial de pares entre as moléculas  $i$  e  $j$  nas coordenadas transformadas e a molécula adicionada não afeta a interação entre as  $N$  moléculas do sistema. Portanto, a energia de ligação da molécula em  $\mathbf{X}_0$  é

$$E_N^{\text{pw}} = \sum_{i=1}^N u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}'_i) \tag{D.19}$$

Logo, ela não depende das interações entre as  $N$  moléculas do sistema.

## APÊNDICE E – SEPARAÇÃO DA ENERGIA DE LIGAÇÃO EM CONTRIBUIÇÃO DE CAVIDADE E NÃO-CAVIDADE

Primeiro, consideremos o pseudo-potencial original (isto é, sem a separação) de  $i$  em  $\alpha$  (no ensemble isotérmico-isobárico):

$$e^{-\beta\mu_i^*} = q_i \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N/V) e^{-\beta E_i} = q_i \langle e^{-\beta E_i} \rangle_N \quad (\text{E.1})$$

Aqui  $q_i$  é a função de partição interna desta espécie molecular, e no sistema inicialmente sem esta existem  $N$  moléculas e a probabilidade associada com uma dada configuração  $\mathbf{X}^N$  em tal sistema (dado um volume  $V$ ) é  $P(N/V)$ , descrita como:

$$P(N/V) = \frac{e^{-\beta U_N}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \quad (\text{E.2})$$

Portanto, o valor esperado de  $e^{-\beta E_i}$  amostrado em tal ensemble de  $N$  moléculas é  $\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N$ . Se definirmos a energia de ligação  $E_i$  como  $U_{N+i} - U_N$  (como na eq. 4.3.2), com  $U_{N+i}$  e  $U_N$  referindo-se a energia potencial do sistema com  $i$  inserida e sem ela, respectivamente, e:

$$E_c := U_{N+c} - U_N \quad (\text{E.3})$$

$$E_{nc} := U_{N+i} - U_{N+c} \quad (\text{E.4})$$

Expressando  $U_{N+c}$  como a energia potencial do sistema após a criação da cavidade, pode-se ver que:

$$\begin{aligned} E_i &= U_{N+i} - U_N = U_{N+i} - U_{N+c} + U_{N+c} - U_N \\ E_i &= E_c + E_{nc} \end{aligned} \quad (\text{E.5})$$

Observe que não é necessário usar a aproximação de potenciais de pares nestas etapas. Para avaliar estatisticamente as configurações do sistema com a cavidade criada, é necessário definir  $P(N + c/V)$ :

$$P(N + c/V) = \frac{e^{-\beta U_{N+c}}}{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N} \quad (\text{E.6})$$

Aqui  $X_c$  se refere à configuração da cavidade (apenas posição, para cavidades esféricas). Com esta informação podemos reescrever a eq. E.1:

$$\begin{aligned} \langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N, V) e^{-\beta E_i} = \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N \left( \frac{e^{-\beta U_N}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) e^{-\beta E_i} \\ \langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N \left( \frac{e^{-\beta U_N}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) e^{-\beta E_i} \right] \times \\ &\quad \times \left( \frac{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N}{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N} \right) \\ \langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N \left( \frac{e^{-\beta U_N}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) e^{-\beta E_c} e^{-\beta E_{nc}} \right] \\ &\quad \times \left( \frac{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N}{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N} \right) \\ \langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N \left( \frac{e^{-\beta E_c} e^{-\beta U_N}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) e^{-\beta E_{nc}} \right] \\ &\quad \times \left( \frac{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N}{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N \left( \frac{e^{-\beta U_{N+c}}}{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N} \right) e^{-\beta E_{nc}} \right] \\
&\quad \times \left( \frac{\int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta U_{N+c}} dX_c d\mathbf{X}^N}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) \\
\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N+c/V) e^{-\beta E_{nc}} \right] \\
&\quad \times \left[ \int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int \left( \frac{e^{-\beta U_{N+c}}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) dX_c d\mathbf{X}^N \right] \\
\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N+c/V) e^{-\beta E_{nc}} \right] \\
&\quad \times \left[ \int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta E_c} \left( \frac{e^{-\beta U_N}}{\int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta U_N}} \right) dX_c d\mathbf{X}^N \right] \\
\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \left[ \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N+c/V) e^{-\beta E_{nc}} \right] \times \left[ \int_{\mathbf{X}^N, X_c} \dots \int e^{-\beta E_c} P(N/V) dX_c d\mathbf{X}^N \right] \\
\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N \tag{E.7}
\end{aligned}$$

Uma vez que cavidades esféricas não possuem função de partição interna, a contribuição de sua formação para o pseudo-potencial químico é:

$$e^{-\beta \mu_c^*} = \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N \tag{E.8}$$

Na inserção da molécula na cavidade criada, o pseudo-potencial químico é tal que:

$$e^{-\beta \mu_{nc}^*} = q_i \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N+c/V) e^{-\beta E_{nc}} = q_i \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} \tag{E.9}$$

Usando eq. E.1 e E.7-E.9:

$$\langle e^{-\beta E_i} \rangle_N = \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N$$

$$\begin{aligned}
q_i \langle e^{-\beta E_i} \rangle_N &= q_i \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N \\
e^{-\beta \mu_i^*} &= e^{-\beta \mu_{nc}^*} e^{-\beta \mu_c^*} \\
\mu_i^* &= \mu_{nc}^* + \mu_c^*
\end{aligned} \tag{E.10}$$

Para moléculas rígidas com graus de liberdade internos,  $e^{-\beta \mu_{i,ig}^*} = q_i$ , onde  $\mu_{i,ig}^*$  é o pseudo-potencial químico da espécie  $i$  na fase gás ideal. Para uma cavidade esférica (sem graus de liberdade internos):  $e^{-\beta \mu_{c,ig}^*} = 0$ . A definição de energia Gibbs de solvatação de  $i$  na fase  $\alpha$  é:

$$\Delta G_i^* = \mu_i^* - \mu_{i,ig}^* \tag{E.11}$$

Usando esta definição, pode-se demonstrar a eq. 4.3.17:

$$\begin{aligned}
\mu_i^* - \mu_{i,ig}^* &= \mu_{nc}^* - \mu_{i,ig}^* + \mu_c^* - 0 \\
\mu_i^* - \mu_{i,ig}^* &= \mu_{nc}^* - \mu_{i,ig}^* + \mu_c^* - \mu_{c,ig}^* \\
\Delta G_i^* &= \Delta G_{nc}^* + \Delta G_c^*
\end{aligned}$$

Acreditamos que esta demonstração é mais geral que a exposição de Graziano (GRAZIANO, 2002) (pois não necessita de algumas das hipóteses por ele utilizadas). A parte atrativa na descrição de Graziano é dada por:

$$\begin{aligned}
\Delta G_{nc}^* = \mu_{nc}^* - \mu_{i,ig}^* &= -kT \ln q_i \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c} + kT \ln q_i \\
\Delta G_{nc}^* &= -kT \ln \langle e^{-\beta E_{nc}} \rangle_{N+c}
\end{aligned} \tag{E.12}$$

E equivalentemente para o termo de cavidade:

$$\Delta G_c^* = \mu_c^* - \mu_{c,ig}^* = -kT \ln \langle e^{-\beta E_c} \rangle_N \tag{E.13}$$

## APÊNDICE F – COEFICIENTE DE ATIVIDADE DE NÃO-CAVIDADE PARA SOLUTO EM SOLVENTE IMPLÍCITO

Nesta seção provaremos que o logaritmo do coeficiente de atividade de não-cavidade de  $i$  em  $\alpha$  (com a cavidade já formada em torno de  $i$ ) pode ser representado como uma expansão em  $\rho_i$  (densidade em número  $i$ ) com coeficientes  $\omega_2, \omega_3$ , etc, e que estes coeficientes representam interações entre pares de moléculas  $i$  para  $\omega_2$ , entre três moléculas de  $i$  para  $\omega_3$ , e assim sucessivamente. As hipóteses assumidas são: **1)** as adotadas na Termodinâmica de Solvatação (função de partição semi-clássica, funções de partição internas imutáveis em diferentes fluidos, etc.); **2)** Moléculas rígidas (graus de liberdade internos não amostrados); **3)** Aproximação de pequenas flutuações (SFA) e **4)** solvente implícito (ou, neste caso, aproximação de potenciais de pares, PAA).

Para desenvolver a demonstração, usaremos um potencial de  $n$ -corpos genérico (para  $n \geq 2$ )<sup>38</sup>:

$$u_n = \sum_{j=1}^{M-(n-1)} \sum_{k=j+1}^{M-(n-2)} \dots \sum_{m=\dots+1}^{M-1} u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_j, \mathbf{X}_k, \dots, \mathbf{X}_m) \quad (\text{F.1})$$

Então, para um potencial de 4 corpos, e para  $M = 5$ , por exemplo:

$$u_4 = \sum_{j=1}^{M-3} \sum_{k=j+1}^{M-2} \sum_{m=k+1}^{M-1} u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_j, \mathbf{X}_k, \mathbf{X}_m) = \sum_{j=1}^2 \sum_{k=j+1}^3 \sum_{m=k+1}^4 u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_j, \mathbf{X}_k, \mathbf{X}_m)$$

$$u_4 = u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \mathbf{X}_3) + u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \mathbf{X}_4) + u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_1, \mathbf{X}_3, \mathbf{X}_4) + u(\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_2, \mathbf{X}_3, \mathbf{X}_4)$$

Portanto, para um potencial de  $n$ -corpos existem  $(M-1)!/[M-1-(n-1)]!(n-1)!$  combinações, que corresponde ao número de termos nos somatórios (para  $n = 4$ ,  $(M-1)!/(M-4)!3! = (M-1)(M-2)(M-3)/3!$ , que equivale a 4 quando  $M = 5$ , no exemplo citado). Definimos este número como  $C_{M-1}^{n-1}$ .<sup>39</sup>

<sup>38</sup> Usamos  $n-1$  para considerar o fato de que o somatório referente aos potenciais de  $n$ -corpos dizem respeito apenas às configurações das  $n-1$  moléculas, uma vez que  $i$  está na configuração  $\mathbf{X}_0$ . São  $M-1$  moléculas cujas configurações são escolhidas para formar os termos dos potencial de  $n$ -corpos com a molécula em  $\mathbf{X}_0$ .

<sup>39</sup> Uma forma simplificada seria  $C_{M-1}^{n-1} = [(n-1)!]^{-1} \prod_{j=1}^{n-1} (M-j)$ , mas escolhemos manter a forma original para tornar as simplificações futuras mais simples.

$$C_{M-1}^{n-1} = \frac{(M-1)!}{(M-n)!(n-1)!} \quad (\text{F.2})$$

Usando as eqs. 4.3.28 e 4.3.31 para  $\gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}}$ :

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{ss,nc}} = \beta \langle u_2 \rangle_{M-1,\alpha} + \beta \langle u_3 \rangle_{M-1,\alpha} + \dots = \beta \sum_n \langle u_n \rangle_{M-1,\alpha} \quad (\text{F.3})$$

Procedendo pelo uso da eq. F.1:

$$\begin{aligned} \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} &= \beta \sum_n \int_{\mathbf{X}_0} \dots \int_{\mathbf{X}_{M-1}} u_n P(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1}) d\mathbf{X}_0 \dots d\mathbf{X}_{M-1} \\ \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} &= \beta \sum_n \int_{\mathbf{X}_0} \dots \int_{\mathbf{X}_{M-1}} \sum_{j=1}^{M-(n-1)} \dots \sum_{m=\dots+1}^{M-1} u(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_m) P(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1}) d\mathbf{X}_0 \dots d\mathbf{X}_{M-1} \end{aligned}$$

Uma vez que todas as  $M-1$  moléculas são equivalentes, há uma soma de  $C_{M-1}^{n-1}$  integrais, que se referem a um conjunto arbitrário de moléculas 1,2, etc:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \beta C_{M-1}^{n-1} \sum_n \int_{\mathbf{X}_0} \dots \int_{\mathbf{X}_{M-1}} u(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) P(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1}) d\mathbf{X}_0 \dots d\mathbf{X}_{M-1} \quad (\text{F.4})$$

A densidade de probabilidade das configurações de equilíbrio do sistema com  $M$  moléculas,  $P(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1})$ , pode ser usada para isolar a probabilidade de se encontrar a molécula central  $i$  na configuração  $\mathbf{X}_0$ , uma molécula idêntica 1 na configuração  $\mathbf{X}_1$ , e assim sucessivamente,  $P^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1})$ , usando o fato de que  $u(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1})$  depende de  $\mathbf{X}_0, \mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}$  apenas, sendo portanto uma constante nas integrações nas variáveis de  $\mathbf{X}_n$  a  $\mathbf{X}_{M-1}$ :

$$P^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) = \int_{\mathbf{X}_n} \dots \int_{\mathbf{X}_{M-1}} P(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1}) d\mathbf{X}_n \dots d\mathbf{X}_{M-1} \quad (\text{F.5})$$

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \beta \sum_n C_{M-1}^{n-1} \int_{\mathbf{X}_0} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) P^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) d\mathbf{X}_0 \dots d\mathbf{X}_{n-1} \quad (\text{F.6})$$

Dado que  $P(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{M-1})$  é integrada em  $\mathbf{X}_n, \dots, \mathbf{X}_{M-1}$ , é uma função de  $\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}$ , o que pode ser observado na notação de  $P^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1})$  nas eqs. F.5 e F.6. Também,  $P^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) d\mathbf{X}_0 \dots d\mathbf{X}_{n-1}$  é a probabilidade de se encontrar uma molécula central *i específica* entre  $\mathbf{X}_0$  e  $\mathbf{X}_0 + d\mathbf{X}_0$  e outra do mesmo tipo entre  $\mathbf{X}_1$  e  $\mathbf{X}_1 + d\mathbf{X}_1$ , e assim sucessivamente (até o momento em que  $n$  moléculas são escolhidas). Há uma função correlata  $\rho^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1})$ , que mede a probabilidade de se encontrar *qualquer* molécula *i* em  $\mathbf{X}_0$ , outra qualquer em  $\mathbf{X}_1$ , etc. A relação entre elas é (MCQUARRIE, 2000, p. 258):

$$\rho^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) = \frac{(M-1)!}{(M-1-n)!} P^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) \quad (\text{F.7})$$

A partir da qual podemos escrever<sup>40</sup>:

$$\begin{aligned} \ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} &= \sum_n \frac{\beta}{(M-n)(n-1)!} \int_{\mathbf{X}_0} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) \rho^{(n)}(\mathbf{X}_0, \dots, \mathbf{X}_{n-1}) d\mathbf{X}_0 \dots d\mathbf{X}_{n-1} \quad (\text{F.8}) \end{aligned}$$

Para uma dada configuração específica  $\mathbf{X}_0$  (isto é, relativo à esta), temos  $u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$  e  $\rho^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$ , que não são mais funções de  $\mathbf{X}_0$ , e podemos integrar  $\int_{\mathbf{X}_0} d\mathbf{X}_0$ , fornecendo  $V$  para espécies esféricas, e  $8\pi^2 V$  para moléculas não-lineares em geral. De uma maneira geral, a integração dos ângulos de Euler leva a  $\Omega$ , com  $\Omega = 1$ ,  $\Omega = 4\pi^2$  e  $\Omega = 8\pi^2$  para espécies esféricas, lineares e não-lineares, respectivamente (GUBBINS, 1985, p. 157,160). Consequentemente:

---

<sup>40</sup>  $\frac{C_{M-1}^{n-1}(M-1-n)!}{(M-1)!} = \frac{(M-1-n)!}{(M-n)!(n-1)!} = \frac{(M-1-n)!}{(M-n)(M-1-n)!(n-1)!} = \frac{1}{(M-n)(n-1)!}$

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \sum_n \frac{\Omega \beta V}{(M-n)(n-1)!} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0) \rho^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1} / \mathbf{X}_0) d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{n-1} \quad (\text{F.9})$$

Podemos relacionar  $\rho^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$  com a respectiva função de correlação de  $n$ -corpos  $g^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$ , que mede (em certo sentido) como a presença de  $i$  em  $\mathbf{X}_0$  modifica o espaço configuracional de qualquer outro grupo de  $n$  moléculas comparado com o caso no qual a molécula  $i$  está ausente. A relação é  $\rho^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0) = (\rho_i/\Omega)^n g^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0)$  (BEN-NAIM, 2006, p. 32; GUBBINS, 1985, p. 164). Importante notar que para esferas,  $\rho^{(n)}(\mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_{n-1}/\mathbf{R}_0) = \rho_i^n g^{(n)}(\mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_{n-1}/\mathbf{R}_0)$  (MCQUARRIE, 2000, p. 258):

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \sum_n \frac{\Omega^{1-n} \beta V \rho_i^n}{(M-n)(n-1)!} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0) g^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1} / \mathbf{X}_0) d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{n-1} \quad (\text{F.10})$$

Assumir  $M \gg n$  é razoável, uma vez que não é necessário incluir o efeito de potenciais de  $n$ -corpos para  $n$  muito grande para descrever as propriedades de um fluido (raramente  $n$  ultrapassa 3). Usando  $\rho_i = M/V$ :

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \sum_n \frac{\Omega^{1-n} \beta \rho_i^{n-1}}{(n-1)!} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0) g^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1} / \mathbf{X}_0) d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{n-1} \quad (\text{F.11})$$

Com esta equação finalizamos a prova das eqs. 4.3.32 e 4.3.33:

$$\ln \gamma_{i,\alpha}^{\text{nc}} = \sum_n \omega_n \rho^{n-1}$$

$$\omega_n = \frac{\beta}{\Omega^{n-1} (n-1)!} \int_{\mathbf{X}_1} \dots \int_{\mathbf{X}_{n-1}} u(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0) g^{(n)}(\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_{n-1}/\mathbf{X}_0) d\mathbf{X}_1 \dots d\mathbf{X}_{n-1}$$

## APÊNDICE G – COEFICIENTES DE ATIVIDADE DE CAVIDADE E NÃO-CAVIDADE PARA SOLUÇÕES ELETROLÍTICAS

Separaremos o potencial químico associado à inserção de íons A e B em um sistema com outras  $N$  espécies (sistema- $N$ , com composição arbitrária, tais como uma solução eletrolítica de AB, por exemplo),  $\mu_{AB}$ , numa combinação de dois processos, um que insere B, e então outro que insere A, no sistema- $N$ . O potencial químico, no limite termodinâmico, pode ser escrito como uma diferença entre energias de Gibbs do sistema após a inserção de uma das espécies e a energia de Gibbs do sistema antes disso (no ensemble NpT). Se o sistema inicialmente contém  $N$  espécies de identidade ignorada:

$$\mu_{AB} = G_{N+A+B} - G_N \quad (\text{G.1})$$

Onde  $G_{N+A+B}$  é a energia de Gibbs do sistema com A e B adicionados e as  $N$  espécies restantes, e  $G_N$  é a energia de Gibbs do sistema- $N$ . O processo da inserção de A e B pode ser como uma inserção de B e posterior inserção de A se adicionarmos de maneira apropriada a energia de Gibbs associada ao estado intermediário,  $G_{N+B}$ :

$$\mu_{AB} = (G_{N+A+B} - G_{N+B}) + (G_{N+B} - G_N) = \mu_{A/B} + \mu_B \quad (\text{G.2})$$

Aqui  $\mu_B$  se refere à transferência de B ao sistema- $N$ , e  $\mu_{A/B}$  está relacionado à inserção de A neste sistema com B, o sistema- $(N + B)$ . Para investigar a forma destes potenciais químicos, é necessário obter a função de partição no ensemble isobárico-isotérmico (com número de partículas, temperatura e pressão constantes) para cada caso, relacionada à  $G_{N+A+B}$ ,  $G_{N+B}$ ,  $G_N$  e às respectivas energias potenciais  $U_{N+A+B}$ ,  $U_{N+B}$  e  $U_N$  por:

$$e^{-\beta G_N} = \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{x}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_N + pV]}}{(8\pi^2)^N \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3N_B} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! N_B! N_S!} \quad (\text{G.3})$$

$$e^{-\beta G_{N+B}} = \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+B}+pV]}}{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! (N_B + 1)! N_S!} \quad (\text{G.4})$$

$$e^{-\beta G_{N+A+B}} = \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A+1} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_A, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_A d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+A+B}+pV]}}{(8\pi^2)^{N+2} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3(N_A+1)} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! (N_A + 1)! (N_B + 1)! N_S!} \quad (\text{G.5})$$

Aqui estamos assumindo que o sistema- $N$  é composto por  $N_{AB} = \zeta(N - N_S)$  pares AB,  $N_A$  espécies A e  $N_B$  espécies B, com  $N_A = N_B = (N - N_{AB} - N_S)/2$ , e  $N_S$  moléculas de solvente. Portanto, não se impõe que o sal seja completamente dissociável, por se considerar seu grau de dissociação  $1 - \zeta$  ao tratar os pares AB como parte do sistema- $N$ . Para um sal altamente dissociável, então  $\zeta = 0$  e  $N_A = N_B = (N - N_S)/2$ . Ao distinguir o par iônico AB de A e B, também consideramos as funções de partição internas de maneira distinta,  $q_{AB}$ ,  $q_A$  e  $q_B$ , respectivamente.  $C$  é uma constante não importante para as demonstrações posteriores, pois ela eventualmente será cancelada. As integrações no espaço configuracional podem ser feitas no sistema- $N$  (em  $\mathbf{X}^N$ ), sistema- $(N + B)$  (em  $\mathbf{X}^N$  e  $\mathbf{X}_B$ ) e sistema- $(N + A + B)$  (em  $\mathbf{X}^N$ ,  $\mathbf{X}_A$  e  $\mathbf{X}_B$ ).

É importante também expressar a energia de Gibbs de sistemas nos quais ou B está imóvel no sistema- $N$  (isto é, B possui posição e orientação fixos,  $\mathbf{X}_B$ ), ou A está fixo no sistema- $(N + B)$  (em uma configuração  $\mathbf{X}_A$ )<sup>41</sup>:

$$e^{-\beta G_{N+B/X_B}} = \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_{N+B}+pV]}}{(8\pi^2)^N \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3N_B} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! N_B! N_S!} \quad (\text{G.6})$$

$$e^{-\beta G_{N+A+B/X_A}} = \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A+1} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+A+B}+pV]}}{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! (N_B + 1)! N_S!} \quad (\text{G.7})$$

Com estas equações podemos demonstrar expressões para  $\mu_B$  e  $\mu_{A/B}$ . No primeiro caso:

<sup>41</sup> Para uma compreensão mais aprofundada da construção destas funções de partição, consultar Ben-Naim (BEN-NAIM, 1978, 1985).

$$\begin{aligned}
e^{-\beta\mu_B} &= \frac{e^{-\beta G_{N+B}}}{e^{-\beta G_N}} \\
&= \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+B}+pV]}}{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! (N_B+1)! N_S!} \right) \\
&\quad \times \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_N+pV]}}{(8\pi^2)^N \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3N_B} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! N_B! N_S!} \right)^{-1}
\end{aligned}$$

Multiplicando  $e^{-\beta[U_{N+B}+pV]}$  por  $e^{-\beta[U_N+pV]} e^{\beta[U_N+pV]}$  e definindo:

$$P(N, V) = \frac{e^{-\beta[U_N+pV]}}{\int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_N+pV]}} \quad (\text{G.8})$$

É possível escrever:

$$e^{-\beta\mu_B} = \frac{q_B}{8\pi^2 \Lambda_B^3 (N_B+1)} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B P(N, V) e^{-\beta[U_{N+B}-U_N]} \quad (\text{G.9})$$

Neste ponto podemos explicitamente definir a diferença  $U_{N+B} - U_N$  como a energia de ligação de B no sistema- $N$ ,  $E_B$ :

$$E_B := U_{N+B} - U_N \quad (\text{G.10})$$

Fazendo corretamente a mudança de variáveis tornando as configurações das moléculas do sistema relativas à  $\mathbf{X}_B$ , e decompondo  $P(N, V)$  numa probabilidade condicional (introduzindo  $P(N/V)$ , a densidade de probabilidade para uma configuração do sistema- $N$  dado um volume específico  $V$ ), a eq. G.9 é simplificada:

$$\begin{aligned}
e^{-\beta\mu_B} &= \frac{q_B \langle V \rangle}{\Lambda_B^3 (N_B+1)} \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N/V) e^{-\beta E_B} = \frac{q_B \langle V \rangle \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_B^3 (N_B+1)} \\
e^{-\beta\mu_B} &\cong \frac{q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_B^3 \rho_B} \quad (\text{G.11})
\end{aligned}$$

Seguindo o mesmo procedimento para  $\mu_{A/B}$ :

$$\begin{aligned}
 e^{-\beta\mu_{A/B}} &= \frac{e^{-\beta G_{N+A+B}}}{e^{-\beta G_{N+B}}} \\
 &= \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A+1} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_A, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_A d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+A+B+pV}]} }{(8\pi^2)^{N+2} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3(N_A+1)} \Lambda_B^{3(N_B+1)} N_{AB}! (N_A+1)! (N_B+1)! N_S!} \right) \\
 &\times \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+B+pV}]} }{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! (N_B+1)! N_S!} \right)^{-1}
 \end{aligned}$$

Multiplicando  $e^{-\beta[U_{N+A+B+pV}]}$  por  $e^{-\beta[U_{N+B+pV}]} e^{\beta[U_{N+B+pV}]}$  e definindo:

$$P(N+B, V) = \frac{e^{-\beta[U_{N+B+pV}]}}{\int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}_B d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_{N+B+pV}]}} \quad (\text{G.12})$$

Temos:

$$e^{-\beta\mu_{A/B}} = \frac{q_A}{8\pi^2 \Lambda_A^3 (N_A+1)} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_A, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_A d\mathbf{X}_B P(N+B, V) e^{-\beta E_{A/B}} \quad (\text{G.13})$$

Com a energia de ligação de A no sistema-(N+B) definida:

$$E_{A/B} := U_{N+A+B} - U_{N+B} \quad (\text{G.14})$$

Desenvolvendo o mesmo procedimento para configurações com relação à  $\mathbf{X}_A$  e usando a decomposição em termos de probabilidade condicional ao volume de  $P(N+B, V)$ , temos:

$$e^{-\beta\mu_{A/B}} = \frac{q_A \langle V \rangle}{\Lambda_A^3 (N_A+1)} \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B P(N+B/V) e^{-\beta E_{A/B}} = \frac{q_A \langle V \rangle \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B}}{\Lambda_A^3 (N_A+1)}$$

$$e^{-\beta\mu_{A/B}} \cong \frac{q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B}}{\Lambda_A^3 \rho_A} \quad (\text{G.15})$$

Expressando o potencial químico  $\mu_{AB} = \mu_{A/B} + \mu_B$  (eq. G.2):

$$\begin{aligned} \mu_{AB} &= -kT \ln \left( \frac{q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B}}{\Lambda_A^3 \rho_A} \right) - kT \ln \left( \frac{q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_B^3 \rho_B} \right) \\ \mu_{AB} &= -kT \ln \left[ \frac{q_A q_B \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B} \right] \end{aligned} \quad (\text{G.16})$$

Usando a energia de Gibbs dos sistemas com configurações fixas, podemos definir os pseudo-potenciais químicos – tal como o trabalho associado à inserção de B numa posição e orientação fixos ( $\mathbf{X}_B$ ) no sistema- $N$ ,  $\mu_B^*$ , e o trabalho de inserção de A no sistema- $(N+B)$ ,  $\mu_{A/B}^*$  – e relacioná-los às médias na expressão para o potencial químico (eq. G.16):

$$\begin{aligned} e^{-\beta\mu_B^*} &= \frac{e^{-\beta G_{N+B/\mathbf{X}_B}}}{e^{-\beta G_N}} \\ &= \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_{N+B+pV}]} }{(8\pi^2)^N \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3N_B} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! N_B! N_S!} \right) \\ &\quad \times \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_{N+pV}]} }{(8\pi^2)^N \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3N_B} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! N_B! N_S!} \right)^{-1} \\ e^{-\beta\mu_B^*} &= q_B \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N, V) e^{-\beta E_B} = q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N \quad (\text{G.17}) \\ e^{-\beta\mu_{A/B}^*} &= \frac{e^{-\beta G_{N+A+B/\mathbf{X}_A}}}{e^{-\beta G_{N+B}}} \\ &= \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A+1} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+A+B+pV}]} }{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! (N_B+1)! N_S!} \right) \\ &\quad \times \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+B+pV}]} }{(8\pi^2)^{N+1} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3(N_B+1)} \Lambda_S^{3N_S} N_{AB}! N_A! (N_B+1)! N_S!} \right)^{-1} \end{aligned}$$

$$e^{-\beta\mu_{A/B}^*} = q_A \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_B P(N+B, V) e^{-\beta E_{A/B}} = q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \quad (\text{G.18})$$

Usando tais relações nas eqs. G.2, G.11 e G.15:

$$\begin{aligned} e^{-\beta\mu_{AB}} &= e^{-\beta\mu_{A/B}} e^{-\beta\mu_B} \\ e^{-\beta\mu_{AB}} &= \left( \frac{q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B}}{\Lambda_A^3 \rho_A} \right) \times \left( \frac{q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_B^3 \rho_B} \right) \\ e^{-\beta\mu_{AB}} &= \left( \frac{e^{-\beta\mu_{A/B}^*}}{\Lambda_A^3 \rho_A} \right) \times \left( \frac{e^{-\beta\mu_B^*}}{\Lambda_B^3 \rho_B} \right) \\ \mu_{AB} &= \mu_{A/B}^* + \mu_B^* + kT \ln(\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B) \end{aligned} \quad (\text{G.19})$$

Sendo esta a eq. 4.3.37, que implica que se calcularmos  $\mu_B^*$  no sistema- $N$  e  $\mu_{A/B}^*$  no sistema- $(N+B)$ , somos capazes de obter  $\mu_{AB}$ .

Agora investiguemos as condições em que a energia de ligação do sal  $AB$ ,  $E_{AB}$ , será equivalente à soma das energias de ligação de  $A$  e de  $B$  no sistema- $N$ ; isto é, da validade de:

$$E_{AB} = E_A + E_B \quad (\text{G.20})$$

Primeiramente, se usarmos a definição da energia de ligação como a diferença entre a energia potencial do sistema com a inclusão dos íons ( $U_{N+A+B}$ ) e a energia potencial antes que eles sejam inseridos,  $U_N$ :

$$E_{AB} := U_{N+A+B} - U_N \quad (\text{G.21})$$

Se o processo é feito em sequência, podemos definir a energia de ligação de  $A$  dado que  $B$  já está no sistema (eq. G.14),  $E_{A/B}$ , a energia de ligação de  $B$  após a inserção prévia de  $A$ ,  $E_{B/A}$ , e a energia de ligação de  $A$  no sistema- $N$ ,  $E_A$ :

$$E_{B/A} := U_{N+A+B} - U_{N+A} \quad (\text{G.22})$$

$$E_A := U_{N+A} - U_N \quad (\text{G.23})$$

Com as definições de  $E_A$  (eq. G.23),  $E_B$  (eq. G.10) e  $E_{AB}$  (eq. G.21), pode-se ver que (devido às eqs. G.14 e G.22):

$$E_{AB} = E_{A/B} + E_B \quad (\text{G.24})$$

$$E_{AB} = E_{B/A} + E_A \quad (\text{G.25})$$

O que significa que a ordem da inserção não importa, contanto que o estado final seja o mesmo, para determinar  $E_{AB}$ . Entretanto nosso interesse reside em verificar quais condições levam à aproximação  $E_{A/B} \cong E_A$  (que implica, pelas eqs. G.24 e G.25, que  $E_{B/A} \cong E_B$ ). Para fazê-lo, tornaremos explícitos os termos das energias potenciais  $U_{N+A+B}$ ,  $U_{N+A}$ ,  $U_{N+B}$  e  $U_N$ . Para a primeira destas energias:

$$U_{N+A+B} = u_{A-N} + u_{B-N} + u_{A-B} + U_{N-N} \quad (\text{G.26})$$

$$u_{A-N} = \sum_{i=1}^N u_2(\mathbf{X}_A, \mathbf{X}_i) + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N u_3(\mathbf{X}_A, \mathbf{X}_i, \mathbf{X}_j) + \dots \quad (\text{G.27})$$

$$u_{B-N} = \sum_{i=1}^N u_2(\mathbf{X}_B, \mathbf{X}_i) + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N u_3(\mathbf{X}_B, \mathbf{X}_i, \mathbf{X}_j) + \dots \quad (\text{G.28})$$

$$u_{A-B} = u_2(\mathbf{X}_B, \mathbf{X}_A) + \sum_{i=1}^N u_3(\mathbf{X}_A, \mathbf{X}_B, \mathbf{X}_i) + \dots \quad (\text{G.29})$$

$$U_{N-N} = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N u_2(\mathbf{X}_i, \mathbf{X}_j) + \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+1}^{N-1} \sum_{k=j+1}^N u_3(\mathbf{X}_i, \mathbf{X}_j, \mathbf{X}_k) + \dots \quad (\text{G.30})$$

Onde  $u_2(\mathbf{X}_i, \mathbf{X}_j)$  designa o potencial de pares entre as moléculas  $i$  e  $j$  cuja posição e orientação são expressos por  $\mathbf{X}_i$  e  $\mathbf{X}_j$ , respectivamente,  $u_3(\mathbf{X}_i, \mathbf{X}_j, \mathbf{X}_k)$  representa o potencial de três corpos entre as moléculas  $i$ ,  $j$  e  $k$ , e assim sucessivamente. Aqui  $u_{A-N}$  reflete as interações de A (numa configuração  $\mathbf{X}_A$ ) com todas as moléculas do sistema- $N$  (que pode ou não conter íons A e B); analogamente para  $u_{B-N}$  e as interações de B (na configuração  $\mathbf{X}_B$ ) com estas moléculas. As interações entre as moléculas A e B de prova possui uma representação separada, na forma da energia potencial  $u_{A-B}$ , e  $U_{N-N}$  representa

todas as interações entre espécies do sistema- $N$  (excluindo as inseridas A e B), isto é, entre íons, pares iônicos, moléculas de solvente, etc.

Uma aproximação que faremos é que as interações entre o par de íons de prova, A e B, são negligenciáveis em comparação com todas as possíveis interações que o sistema possui, dado que estes íons correspondem a apenas um par de moléculas, e o sistema macroscópico possui muito mais contribuições devido a outras moléculas e íons, incluindo interações entre outros pares A-B (que não os de prova). Ou seja,  $u_{A-N} + u_{B-N} + U_{N-N} \gg u_{A-B}$ , tornando a eq. G.26:

$$U_{N+A+B} = u_{A-N} + u_{B-N} + U_{N-N} \quad (\text{G.31})$$

Para continuar, separa-se as contribuições energéticas distintas em  $U_{N+B}$ :

$$U_{N+B} = u_{B-N} + U_{N-N} \quad (\text{G.32})$$

Então, pela definição de  $E_{A/B}$  (eq. G.14), e usando eqs. G.31 e G.32:

$$E_{A/B} = u_{A-N} \quad (\text{G.33})$$

Para obter  $E_A$  é necessário expressar  $U_N$  e  $U_{N+A}$ :

$$U_N = U_{N-N} \quad (\text{G.34})$$

$$U_{N+A} = u_{A-N} + U_{N-N} \quad (\text{G.35})$$

Portanto, das eqs. G.23 e G.33-G.35:

$$E_A = u_{A-N} = E_{A/B} \quad (\text{G.36})$$

E também  $E_B = E_{B/A}$ , como justificamos previamente, como uma consequência da eq. G.36. Portanto, ao negligenciar as interações entre os íons de prova A e B (mas não entre estes os outros íons no sistema- $N$ , e entre os íons de prova e o resto do sistema), chega-se à aproximação na eq. G.20 a partir das eqs. G.24 ou G.25.

Antes de proceder com o uso desta aproximação, é importante compreender o que ela implica em termos de independência estatística na inserção de A e B individualmente –

em uma dada ordem – dentro do sistema com  $N$  moléculas. Primeiro, considere a relação entre  $E_{AB}$  e  $\mu_{AB}$  (onde fazemos uso explícito da relação  $P(N, V) = P(N/V)P(V)$ , com  $P(V)$  sendo a probabilidade de que o sistema possua o volume  $V$ ):

$$\begin{aligned}
e^{-\beta\mu_{AB}} &= \frac{e^{-\beta G_{N+A+B}}}{e^{-\beta G_N}} \\
&= \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A+1} q_B^{N_B+1} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_A, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_A d\mathbf{X}_B e^{-\beta[U_{N+A+B}+pV]}}{(8\pi^2)^{N+2} \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3(N_A+1)} \Lambda_B^{3(N_B+1)} N_{AB}! (N_A+1)! (N_B+1)! N_S!} \right) \\
&\quad \times \left( \frac{C q_{AB}^{N_{AB}} q_A^{N_A} q_B^{N_B} q_S^{N_S} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N e^{-\beta[U_N+pV]}}{(8\pi^2)^N \Lambda_{AB}^{3N_{AB}} \Lambda_A^{3N_A} \Lambda_B^{3N_B} N_{AB}! N_A! N_B! N_S!} \right)^{-1} \\
e^{-\beta\mu_{AB}} &= \frac{q_A q_B}{(8\pi^2)^2 \Lambda_A^3 \Lambda_B^3 (N_A+1)(N_B+1)} \int_V dV \int_{\mathbf{X}^N, \mathbf{X}_A, \mathbf{X}_B} \dots \int d\mathbf{X}^N d\mathbf{X}_A d\mathbf{X}_B P(N, V) e^{-\beta E_{AB}} \\
e^{-\beta\mu_{AB}} &= \frac{q_A q_B}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 (N_A+1)(N_B+1)} \int_V V^2 P(V) dV \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N/V) e^{-\beta E_{AB}} \\
e^{-\beta\mu_{AB}} &= \frac{q_A q_B \langle V^2 \rangle}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 (N_A+1)(N_B+1)} \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N/V) e^{-\beta E_{AB}} \\
e^{-\beta\mu_{AB}} &= \frac{q_A q_B \langle V^2 \rangle \langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 (N_A+1)(N_B+1)} \cong \frac{q_A q_B \langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B} \tag{G.37}
\end{aligned}$$

Se usarmos a eq. G.2 ( $\mu_{AB} = \mu_{A/B} + \mu_B$ ) e substituirmos as eqs. G.11 (para  $\mu_B$ ), G.15 (para  $\mu_{A/B}$ ) e G.37 (para  $\mu_{AB}$ ), obtemos:

$$\begin{aligned}
e^{-\beta\mu_{AB}} &= e^{-\beta\mu_{A/B}} e^{-\beta\mu_B} \\
\frac{q_A q_B \langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B} &= \left( \frac{q_A \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B}}{\Lambda_A^3 \rho_A} \right) \times \left( \frac{q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_B^3 \rho_B} \right) \\
\langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N &= \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N \tag{G.38}
\end{aligned}$$

Eq. G.38 pode ser demonstrada de maneira mais direta, analogamente à demonstração da eq. G.7, mas usando os argumentos apresentados fornece uma melhor compreensão das relações que provamos até então neste Apêndice. Esta relação fornece uma maneira de ver o que é necessário para que  $\mu_{AB}$  seja equivalente à  $\mu_A + \mu_B$  ao invés

de  $\mu_{A/B} + \mu_B$ . Como discutido,  $E_{AB} = E_A + E_B$  é uma destas condições, mas estatisticamente também é necessário que  $P(N + B/V) \cong P(N/V)$  para obter:

$$\langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N = \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N \cong \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N \quad (\text{G.39})$$

E de acordo com a definição de  $E_A$  (relativa à inserção de A no sistema- $N$ ), sua relação com  $\mu_A$  sendo (tal demonstração segue as mesmas etapas usadas na demonstração análoga para  $\mu_B$ ):

$$e^{-\beta \mu_A} = \frac{q_A \langle V \rangle}{\Lambda_A^3 (N_A + 1)} \int_{\mathbf{X}^N} \dots \int d\mathbf{X}^N P(N/V) e^{-\beta E_A} = \frac{q_A \langle V \rangle \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N}{\Lambda_A^3 (N_A + 1)}$$

$$e^{-\beta \mu_A} \cong \frac{q_A \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \rho_A} \quad (\text{G.40})$$

A partir destas equações, podemos ver que:

$$\langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N \cong \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N$$

$$\frac{q_A q_B \langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \Lambda_B^3 \rho_A \rho_B} \cong \left( \frac{q_A \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N}{\Lambda_A^3 \rho_A} \right) \times \left( \frac{q_B \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N}{\Lambda_B^3 \rho_B} \right)$$

$$e^{-\beta \mu_{AB}} \cong e^{-\beta \mu_A} e^{-\beta \mu_B}$$

$$\mu_{AB} \cong \mu_A + \mu_B$$

Uma vez que a inserção de B seguida pela de A leva ao mesmo sistema final que o resultante da inserção de A seguida pela de B, a mesma simetria que leva a  $E_{AB} = E_{A/B} + E_B = E_{B/A} + E_A$  ocorre nos potenciais químicos:

$$\mu_{AB} = \mu_{A/B} + \mu_B = \mu_{B/A} + \mu_A \quad (\text{G.41})$$

Levando a:

$$\langle e^{-\beta E_{AB}} \rangle_N = \langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N = \langle e^{-\beta E_{B/A}} \rangle_{N+A} \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N$$

Portanto, a aceitação de que  $\langle e^{-\beta E_{A/B}} \rangle_{N+B} \cong \langle e^{-\beta E_A} \rangle_N$  (e  $P(N+B/V) \cong P(N/V)$ ) automaticamente leva à aceitação de  $\langle e^{-\beta E_{B/A}} \rangle_{N+A} \cong \langle e^{-\beta E_B} \rangle_N$  (e  $P(N+A/V) \cong P(N/V)$ ). Isto significa que a inserção de A (ou B) no sistema é apenas uma pequena perturbação no espaço configuracional que ela representa (lembrando que os íons de prova foram assim chamados por permitir a representação do espaço configuracional através das interações que as moléculas do sistema tem com tais espécies inseridas), não interferindo na energia de ligação do próximo íon a ser inserido.