

MODELOS CONTÍNUOS DO SOLVENTE: FUNDAMENTOS

Josefredo R. Pliego Jr.

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, CP 476, 88040-900 Florianópolis - SC, Brasil

Recebido em 25/2/05; aceito em 1/7/05; publicado na web em 8/2/06

CONTINUUM SOLVATION MODELS: FUNDAMENTALS. Continuum solvation models are nowadays widely used in the modeling of solvent effects and the range of applications goes from the calculation of partition coefficients to chemical reactions in solution. The present work presents a detailed explanation of the physical foundations of continuum models. We discuss the polarization of a dielectric and its representation through the volume and surface polarization charges. The Poisson equation for a dielectric was obtained and we have also derived and discuss the apparent surface charge method and its application for free energy of solvation calculations.

Keywords: solvent effect; computational chemistry; continuum model.

INTRODUÇÃO

Grande parte da Química, incluindo reações sintéticas, e toda a Bioquímica, ocorre em fase líquida. Há muito tempo é conhecido que o solvente afeta não só a velocidade das reações, mas também pode mudar completamente o produto de uma reação¹. Um exemplo marcante do efeito do solvente é a reação do formiato de metila com o íon hidróxido, cuja cinética aumenta por várias ordens de magnitude quando passamos da fase líquida para a gasosa²⁻⁶. Neste mesmo processo, o mecanismo B_{AC}2, típico de reações de ésteres em solução, deixa de ser o caminho principal em fase gasosa para dar lugar a uma reação de descarboxilação conhecida como reação de Riveros⁷.

Nas últimas décadas, com o forte desenvolvimento dos cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, tornou-se possível investigar uma série de propriedades moleculares de interesse para o químico por primeiros princípios⁸⁻¹¹. Entre elas, destacamos estrutura molecular, análise conformacional, espectros vibracional e eletrônico, interações intermoleculares, reatividade química e mecanismos de reações químicas. Durante as décadas de 70 e 80, grandes avanços foram feitos para descrever moléculas em fase gasosa. Também desta época datam os esforços pioneiros para descrever a solvatação por modelagem computacional. Entretanto, foi na década de 90 que houve um forte crescimento na atividade de pesquisa de modelos para descrever o efeito do solvente¹²⁻⁴², e este esforço prossegue em nossos dias⁴³⁻⁵¹. De fato, o interesse na modelagem computacional do fenômeno de solvatação extrapola as aplicações em química sintética, atingindo outras áreas de enorme importância, como bioquímica e desenvolvimento de fármacos.

Entre as abordagens que têm se destacado para descrever a termodinâmica de solvatação, os modelos em que o solvente é descrito como um contínuo dielétrico têm sido os mais utilizados^{12,29,44}. Mesmo parecendo, à primeira vista, uma aproximação um tanto limitada, a facilidade de utilização, disponibilidade e relativo sucesso destes modelos fez com que se tornassem os métodos mais populares. Atualmente, em um grande número de trabalhos publicados, esta abordagem vem sendo o método escolhido. Além disso, continuam os esforços de pesquisa envolvendo tanto o desenvolvimento do algoritmo computacional como a parametrização destes modelos para diferentes solventes^{13,17,28,52-57}.

Entretanto, apesar da popularidade dos modelos contínuos, não é fácil encontrar na literatura um texto didático, datado e crítico dos fundamentos teóricos desta abordagem. Este trabalho visa justamente preencher esta lacuna. Nossa intenção é apresentar uma descrição física e matemática do modelo, de forma que possa ser útil para estudantes de química teórica, físico-química ou químicos de outras áreas com interesse na compreensão do modelo.

ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO

Para descrevermos o efeito do solvente, é necessário primeiramente definirmos um parâmetro que represente o grau de interação soluto-solvente. Também é importante que esta propriedade se relacione de forma clara com o potencial químico do soluto. Existem diversas maneiras de se definir propriedades relacionadas à solvatação. Entretanto, a definição que melhor descreve a interação soluto-solvente foi proposta por Ben-Naim⁵⁸⁻⁶⁰, sendo chamada simplesmente de energia livre de solvatação e representada como ΔG_{sol}^* . Esta propriedade termodinâmica pode ser definida por uma expressão algébrica simples. Para isto, vamos imaginar que o soluto se encontra em equilíbrio entre as fases gasosa e líquida, ou seja, o soluto A tem uma concentração $[A]_g$ em fase gasosa e $[A]_{\text{sol}}$ em fase líquida (solução). Neste caso, podemos escrever a seguinte Equação de equilíbrio:



que leva a relação:

$$\frac{[A]_{\text{sol}}}{[A]_g} = e^{-\Delta G_{\text{sol}}^*/RT} \quad (2)$$

A Equação 2 define ΔG_{sol}^* . A energia livre de solvatação é uma medida da afinidade do soluto com o solvente e pode ser determinada diretamente por medidas experimentais para espécies neutras. Para relacionar ΔG_{sol}^* com o potencial químico do soluto em fase líquida, vamos escrever o potencial químico do soluto em cada fase da seguinte forma:

$$\mu_{\text{sol}}(A) = \mu_{\text{sol}}^*(A) + RT \ln[A]_{\text{sol}} \quad (3)$$

*e-mail: josef@qmc.ufsc.br

$$\mu_g(A) = \mu_g^*(A) + RT \ln[A]_g \quad (4)$$

No equilíbrio, temos que:

$$\mu_{\text{sol}}(A) - \mu_g(A) = 0 \quad (5)$$

e combinando as Equações 2 a 5, é evidente que:

$$\mu_{\text{sol}}^*(A) - \mu_g^*(A) = \Delta G_{\text{sol}}^*(A) \quad (6)$$

Por fim, utilizando a Equação 6 em 3, obtemos:

$$\mu_{\text{sol}}(A) = \mu_g^*(A) + \Delta G_{\text{sol}}^*(A) + RT \ln[A]_{\text{sol}} \quad (7)$$

A Equação 7 é a expressão do potencial químico da espécie A em função do potencial químico padrão de A como um gás ideal a 1 mol L⁻¹, da energia livre de solvatação e do termo de concentração do soluto. Esta expressão vale para qualquer espécie: moléculas neutras, íons e, também, para o potencial químico do solvente. É evidente que, com o uso da Equação 7 e o conhecimento da energia livre do soluto em fase gasosa e sua energia livre de solvatação, podemos descrever reações químicas em fase líquida de forma quantitativa.

Em geral, a energia livre de solvatação de espécies neutras em água e solventes orgânicos varia em torno de 2 a -10 kcal mol⁻¹, enquanto que no caso de íons monovalentes varia de -50 a -100 kcal mol⁻¹. A Tabela 1 mostra os valores experimentais⁶¹ de ΔG_{sol}^* de algumas espécies químicas.

Tabela 1. Energia livre de solvatação de algumas espécies neutras e íons em água e DMSO^a

espécie	ΔG_{sol}^* (H ₂ O)	ΔG_{sol}^* (DMSO)
H ₂ O	-6,3	-6,3
CH ₃ OH	-5,1	-5,1
CH ₃ COOH	-6,7	(-7,0)
CH ₃ COCH ₃	-3,9	-3,8
OH ⁻	-105,0	-79,0
CH ₃ O ⁻	-95,2	-72,1
CH ₃ COO ⁻	-77,3	-62,7
CH ₃ COCH ₂ ⁻	-75,6	-60,9
PhO ⁻	-71,3	-56,7
Cl ⁻	-74,6	-65,0

a - Unidades de kcal mol⁻¹. Valores obtidos da ref. 61.

INTERAÇÃO SOLUTO-SOLVENTE E O VETOR DE POLARIZAÇÃO

Uma vez tendo definida a grandeza termodinâmica que mede o grau de interação soluto-solvente, o próximo passo é relacionar esta interação, em nível molecular, com ΔG_{sol}^* . Vamos considerar a situação real, ou seja, uma molécula de soluto imersa em um solvente. Um exemplo seria a molécula de formaldeído em solução aquosa, mostrada na Figura 1. As moléculas de água movimentam-se em torno do formaldeído, interagindo com este através de forças intermoleculares. Estas forças podem ser classificadas como eletrostática (incluindo polarização), dispersão e repulsão de troca. Nos modelos em que o solvente é representado como um contínuo dielétrico, as forças eletrostáticas são representadas por este contínuo. As demais interações, quando incluídas, são através de modelos empíricos ou abordagens também aproximadas, os

quais não serão discutidos neste artigo. Iremos nos concentrar somente nas interações eletrostáticas, usualmente as mais importantes para descrever o efeito do solvente (entretanto, ver ref. 62).

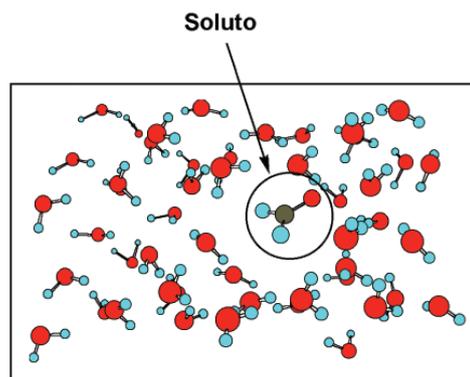


Figura 1. Molécula de formaldeído solvatada em solução aquosa

Ao representar o solvente por um contínuo dielétrico, substituímos as moléculas explícitas do solvente por dipolos pontuais. Consideramos que cada molécula do solvente tem um momento de dipolo, $\vec{\mu}_i$, e a contribuição eletrostática surge da interação do dipolo do solvente com a distribuição de carga do soluto. A Figura 2 seria uma representação do formaldeído solvatado por dipolos. Se considerarmos uma pequena região de volume ΔV , contendo n moléculas do solvente, podemos definir um vetor \vec{P} , denominado vetor de polarização⁶³, pela relação:

$$\vec{P} = \frac{1}{\Delta V} \sum_{i=1}^n \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad (8)$$

sendo que $\vec{\mu}_i$ corresponde ao momento de dipolo da molécula i do solvente, e $\langle \rangle$ significa uma média térmica. Em outras palavras, o vetor \vec{P} é um dipolo médio por unidade de volume. Deste modo, ao definirmos o vetor \vec{P} , nossa intenção é substituir os dipolos discretos por um campo vetorial contínuo, representado por \vec{P} . Entretanto, pelo fato de as dimensões do solvente serem similares às do soluto, tal vetor não seria uma boa representação dos dipolos discretos (solvente) para descrever a interação com o soluto. Na realidade, o vetor \vec{P} é adequado para uma descrição macroscópica do dielétrico. O modelo contínuo ignora esta questão e assume que um vetor \vec{P} pode, de fato, representar os dipolos discretos.

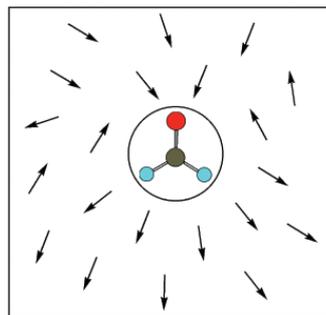


Figura 2. Molécula de formaldeído solvatada por dipolos

Como próximo passo, temos que determinar o vetor \vec{P} de uma forma simples, sem a utilização da Equação 8. O modelo contínuo assume que o vetor \vec{P} segue a aproximação de resposta linear⁶³, ou seja, na presença de um campo elétrico \vec{E} , o vetor de polarização segue a relação:

$$\vec{P} = \chi \vec{E} \quad (9)$$

sendo χ a susceptibilidade elétrica do meio. Neste ponto, o comportamento macroscópico do dielétrico é introduzido com a constante χ . O vetor \vec{E} é gerado pelas cargas do soluto e pelos dipolos do solvente, representado por \vec{P} .

Na representação discreta do solvente, como na Figura 1, as moléculas explícitas do solvente e do soluto têm seu volume próprio. No modelo contínuo, é necessário definir uma cavidade para acomodar o soluto. Em torno deste fica o contínuo dielétrico. Para definir a cavidade, usam-se atualmente esferas centradas sobre os átomos, que se sobrepoem, formando uma cavidade com forma realista. A Figura 3 mostra a molécula de formaldeído em uma cavidade deste tipo, imersa no contínuo dielétrico.

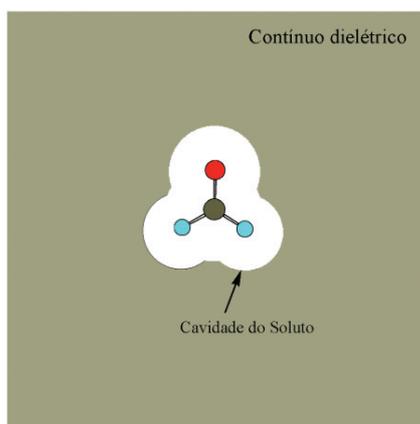


Figura 3. Molécula de formaldeído imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico

Vamos agora determinar como seria o potencial eletrostático $\phi_{\text{dip}}(\vec{R})$ gerado pelo contínuo dielétrico em um ponto \vec{R} . Para um dipolo $\vec{\mu}$ localizado na posição \vec{r} , o potencial eletrostático $\phi_{\text{dip}}(\vec{R})$ gerado no ponto \vec{R} é

$$\phi_{\text{dip}}(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\vec{\mu} \cdot (\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} \quad (10)$$

No caso do contínuo dielétrico, integramos sobre todo o espaço onde o contínuo se encontra para obter o potencial eletrostático ϕ_d gerado pelo dielétrico :

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\vec{P} \cdot (\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} dV_r \quad (11)$$

Apesar da Equação 11 apresentar de forma correta o potencial eletrostático gerado pelo contínuo dielétrico, ela seria mais útil se transformada em uma forma que envolvesse cargas ao invés de dipolos. Uma transformação deste tipo é possível, e para isto vamos usar a seguinte relação:

$$\vec{\nabla}_r \cdot \left[\frac{\vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} \right] = \frac{\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} + \vec{P} \cdot \frac{(\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} \quad (12)$$

Reescrevendo a Equação 12 e substituindo na Equação 11, obtemos:

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \vec{\nabla}_r \cdot \left[\frac{\vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} \right] dV_r - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad (13)$$

Considerando que o contínuo dielétrico é delimitado pelas superfícies S_1 , que contém o soluto, e a superfície S_2 , que delimita o contínuo e o meio exterior (Figura 4), podemos aplicar o teorema da divergência na primeira integral da Equação 13, obtendo:

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1+S_2} \frac{\vec{P} \cdot \vec{n}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{-\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad (14)$$

Como arranjo final, vamos definir:

$$\sigma_s = \vec{P} \cdot \vec{n} \quad (15)$$

$$\sigma_v = -\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P} \quad (16)$$

de forma que a Equação (14) pode ser reescrita como:

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1+S_2} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\sigma_v(\vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad (17)$$

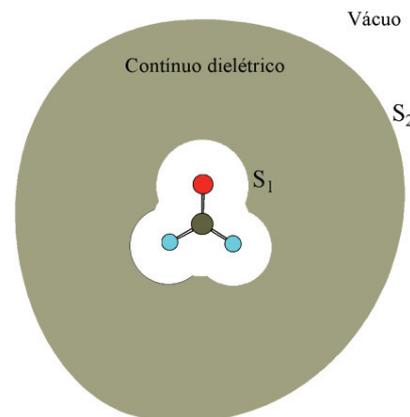


Figura 4. Superfícies delimitantes: cavidade do soluto (S_1) e contorno dielétrico-vácuo (S_2)

Vamos agora interpretar a Equação 17. No primeiro termo do lado direito, o qual corresponde a uma integral de superfície, σ_s é a densidade de carga superficial, com contribuições das superfícies S_1 e S_2 . Já no segundo termo, σ_v corresponde a uma densidade volumétrica de carga, de forma que esta integral estaria representando o potencial eletrostático gerado por estas cargas localizadas dentro do dielétrico. Deste modo, o potencial eletrostático produzido por dipolos e definido pela Equação 11 pode ser representado pela Equação 17, na forma de densidade de carga de volume e superfície. Este resultado é muito interessante e útil para mais desenvolvimento teórico.

EQUAÇÃO DE POISSON

Na seção anterior, mostramos que o potencial eletrostático gerado por um contínuo dielétrico pode ser representado por densidades de carga. Entretanto, a determinação destas cargas depende de conhecermos o vetor de campo elétrico \vec{E} . Nesta seção, vamos derivar uma equação diferencial cuja solução leva ao conhecimento do vetor \vec{E} .

Considerando que a resposta do dielétrico pode ser representada por cargas de polarização, podemos aplicar o teorema de Gauss da eletrostática para qualquer região dentro do contínuo dielétrico, considerando as *cargas reais* (também denominadas de cargas externas) e as cargas de polarização. O teorema de Gauss estabelece que, em uma superfície fechada, a integral de superfície do campo elétrico é igual à carga total Q dentro da superfície dividido por ϵ_0 , como na Equação abaixo:

$$\oint \vec{E} \cdot \vec{n} dA_r = \frac{Q}{\epsilon_0} \quad (18)$$

Desde que a carga total é dada pela integral da densidade de carga externa (ρ) e de densidade de carga de polarização (σ_v), teremos:

$$\oint (\vec{E}\epsilon_0) \cdot \vec{n} dA_r = \int \rho(\vec{r}) dV_r + \int \sigma_v(\vec{r}) dV_r \quad (19)$$

que pode ser escrito como:

$$\oint (\vec{E}\epsilon_0) \cdot \vec{n} dA_r = \int \rho(\vec{r}) dV_r - \oint \vec{P} \cdot \vec{n} dA_r \quad (20)$$

Rearranjando, obtêm-se:

$$\oint (\vec{E}\epsilon_0 + \vec{P}) \cdot \vec{n} dA_r = \int \rho(\vec{r}) dV_r \quad (21)$$

O vetor entre parênteses na primeira integral é denominado deslocamento elétrico (\vec{D}), e definimos a permissividade ϵ do meio como:

$$\epsilon = \epsilon_0 + \chi \quad (22)$$

de forma que:

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E} \quad (23)$$

e a Equação 21 pode ser reescrita da forma:

$$\oint \vec{D} \cdot \vec{n} dA_r = \int \rho(\vec{r}) dV_r \quad (24)$$

Podemos agora usar o teorema da divergência para transformar a integral de superfície acima em uma integral de volume. A Equação resultante é:

$$\int \vec{\nabla} \cdot \vec{D} dV_r = \int \rho(\vec{r}) dV_r \quad (25)$$

Por fim, podemos fazer o volume acima se tornar tão pequeno, de forma que os integrandos sejam praticamente constantes no reduzido volume de integração. Nesta situação limite, a Equação 25 pode ser escrita na forma de uma Equação diferencial:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho(\vec{r}) \quad (26)$$

Usando a Equação 23, e o fato de que o vetor \vec{E} é igual ao negativo do gradiente do potencial eletrostático total:

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi \quad (27)$$

chegamos a:

$$\nabla^2\phi(\vec{r}) = -\frac{\rho(\vec{r})}{\epsilon} \quad (28)$$

Esta expressão é conhecida como Equação de Poisson⁶³, e vale tanto dentro do dielétrico como no vácuo. Desde que ela vale para qualquer região do dielétrico, sua resolução pode ser utilizada para obter o potencial eletrostático total ϕ . Este potencial é a soma da contribuição do soluto (ϕ_s) com a contribuição do dielétrico (ϕ_d), ou seja, $\phi = \phi_s + \phi_d$. Desde que ϕ_s é obtido da distribuição de carga do soluto, ao encontrarmos ϕ podemos determinar ϕ_d . O potencial eletrostático gerado pelo dielétrico será usado adiante para calcular a energia livre de solvatação.

A solução da Equação 28 pode ser feita por métodos numéricos, como o método de diferença finita. Nesta abordagem, o espaço é discretizado e o potencial ϕ é obtido nos vários pontos de uma malha. Não é nosso objetivo aqui descrever as metodologias numéricas, mas o leitor interessado pode consultar trabalhos nesta direção^{34,64}.

A discussão sobre como obter ϕ poderia se encerrar aqui. Entretanto, há outra forma de obter o potencial eletrostático que é mais adequada para uso em cálculos quanto-mecânicos. Na seção seguinte, vamos ver esta outra abordagem, que é mais amplamente utilizada neste caso.

MÉTODO DAS CARGAS APARENTES DE SUPERFÍCIE

Na Equação 17, vimos que o potencial eletrostático gerado pelo dielétrico poderia ser representado por densidades de cargas distribuídas sobre o volume do dielétrico e sua superfície. Vamos agora mostrar que, no caso de dielétricos lineares, ou seja, que seguem a Equação 9, a integral de volume se anula. Além disso, ao fazermos a superfície S_2 tender para infinito, que corresponde à situação real, uma vez que o soluto tem dimensões atômicas e nosso sistema é macroscópico, somente a integral sobre a superfície S_1 na Equação 17 permanece. Para isto, vamos reescrever a Equação 17:

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{|\vec{R}-\vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_2} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{|\vec{R}-\vec{r}|} dA_r - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\vec{\nabla} \cdot \vec{P}}{|\vec{R}-\vec{r}|} dV_r \quad (29)$$

No caso de toda a densidade de carga da molécula estar dentro da cavidade, vamos ter $\rho = 0$. Aplicando isto na Equação 26 e usando o 9, teremos:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{P} = \frac{1}{\chi} \vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{1}{\epsilon\chi} \vec{\nabla} \cdot \vec{D} = 0 \quad (30)$$

Em outras palavras, a integral de volume em (29) se anula e o potencial eletrostático gerado pelo dielétrico torna-se:

$$\phi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{|\vec{R}-\vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_2} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{|\vec{R}-\vec{r}|} dA_r \quad (31)$$

Como próximo passo, tomamos o limite da superfície S_2 indo para infinito. Neste caso, podemos escrever:

$$\lim_{r \rightarrow \infty} \frac{|\sigma_s(\vec{r})|}{|\vec{R}-\vec{r}|} \leq \lim_{r \rightarrow \infty} \frac{A}{|\vec{R}-\vec{r}|^3} \quad (32)$$

onde A é uma constante. A igualdade deste limite ocorre se a cavidade tem uma carga líquida. Caso contrário, a função vai ainda mais rapidamente para zero. Pelo fato de a área na integral em (31) crescer proporcional a r^2 , a integral tende para zero. Desta forma, somente a integral em S_1 permanece, e podemos escrever:

$$\varphi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r \quad (33)$$

A Equação 33 é a que queríamos obter. Ela mostra que a interação do solvente (dielétrico) com o soluto pode ser representada através de cargas sobre a superfície da cavidade molecular. Estas cargas de polarização estão representadas na Figura 5, que mostra como exemplo uma molécula de formaldeído imerso no dielétrico.

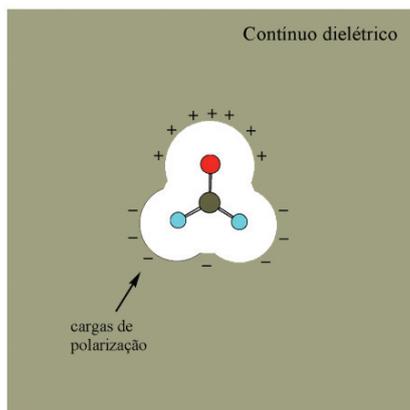


Figura 5. Representação da interação soluto-solvente através das cargas de polarização do dielétrico

Vamos agora obter uma expressão para cargas de polarização em termos do potencial eletrostático. Primeiro, vamos definir a constante dielétrica κ pela Equação:

$$\kappa = \frac{\epsilon}{\epsilon_0} = 1 + \frac{\chi}{\epsilon_0} \quad (34)$$

Usando as Equações 9, 15 e 34, e invertendo a direção do vetor \vec{n} , para fora da cavidade molecular, podemos escrever:

$$\sigma_s(\vec{r}) = (\kappa - 1)\epsilon_0(\vec{\nabla}\varphi \cdot \vec{n}) \quad (35)$$

Definindo a derivada direcional por:

$$\frac{d\varphi}{d\vec{n}} = \vec{\nabla}\varphi \cdot \vec{n} \quad (36)$$

a Equação 35 pode ser finalmente escrita na forma encontrada na literatura²⁹:

$$\sigma_s(\vec{r}) = (\kappa - 1)\epsilon_0 \frac{d\varphi}{d\vec{n}} \quad (37)$$

Pela Equação 37, as cargas de polarização originam-se do potencial eletrostático total, ou seja, da soma dos potenciais gerados pelo soluto e pelo dielétrico. Desta forma, não há como determinarmos diretamente as cargas de superfície, se não conhecermos o potencial total φ . O que conhecemos a priori são as cargas do soluto. Em outras palavras, ao mesmo tempo em que as cargas de polarização geram parte do potencial total φ , elas dependem deste para serem obtidas. Para resolver o impasse, é preciso uma abordagem iterativa e auto-consistente⁴¹. Neste procedimento, usa-se as cargas do soluto para obter o potencial eletrostático gerado por este (φ_s). Em seguida, fazemos $\varphi_1 = \varphi_s$, onde φ_1 é o potencial eletrostático total na primeira interação. Na etapa seguinte, geramos as cargas de superfície da primeira interação, σ_1 .

Temos agora uma aproximação às cargas de polarização, e obtemos o potencial total por $\varphi_2 = \varphi_s + \varphi_{d1}$, onde φ_{d1} é o potencial gerado pelo dielétrico através das cargas de superfície σ_1 . O processo é repetido até que as cargas de polarização e o respectivo potencial do dielétrico φ_d convirjam. Teremos assim o potencial total final $\varphi = \varphi_s + \varphi_d$. Conhecendo o potencial gerado pelo dielétrico, podemos calcular a interação soluto-solvente.

CÁLCULO DA ENERGIA LIVRE DE SOLVATAÇÃO

Com os resultados das seções anteriores, sabemos que a interação soluto-solvente depende do potencial φ_d gerado pelo dielétrico. Precisamos agora relacionar este potencial com a energia livre de solvatação. Para este fim, vamos observar a Equação 7. O primeiro e o terceiro termos do lado direito estão relacionados aos movimentos de translação e internos do soluto, bem como sua concentração. Se nós considerarmos nosso soluto sem movimento, fixo em uma região do espaço, seu potencial químico se reduz à energia livre de solvatação (segundo termo da Equação 7). Podemos agora considerar o processo de transferência, reversível, do soluto de uma posição fixa em fase gasosa para uma posição fixa em solução. A variação de energia livre de Gibbs no processo (ΔG) é igual a diferença de potencial químico padrão entre as fases líquida e gasosa, e também é igual ao trabalho (W) realizado sobre o sistema para realizarmos a transferência⁶⁰, ou seja:

$$\Delta G = \mu_{sol}^* - \mu_g^* = W = \Delta G_{sol}^* \quad (38)$$

Usando a Equação 38, podemos obter o ΔG_{sol}^* através do trabalho para transferir o soluto da fase gasosa para a fase líquida. Desde que estamos considerando apenas interações eletrostáticas, podemos calcular o trabalho para descarregar o soluto em fase gasosa e carregá-lo em solução. Para este fim, consideremos o processo de carregar o soluto como sendo função de um parâmetro λ que vai de 0 a 1. Neste processo, a densidade de carga do soluto vai de 0 até seu valor final $\rho(\vec{r})$ em cada ponto da cavidade molecular. Por simplicidade, vamos considerar o processo de carga como sendo uma função linear de λ , ou seja:

$$\rho(\vec{r}, \lambda) = \lambda\rho(\vec{r}) \quad (39)$$

Pela natureza do dielétrico, isto é, pelo fato da resposta ser linear, o potencial eletrostático total também varia linearmente com λ , de forma que podemos escrever:

$$\varphi(\vec{r}, \lambda) = \lambda\varphi(\vec{r}) \quad (40)$$

Vamos agora considerar o processo de carregar o soluto. Ao variarmos o parâmetro λ , vamos carregando o soluto continuamente. Se considerarmos um pequeno elemento de volume dV_r , o elemento dq de carga que o soluto recebe em uma variação $d\lambda$ será:

$$dq = (\rho(\vec{r}) dV_r) d\lambda \quad (41)$$

Se tomamos o processo de carregar todos os pontos do espaço ocupado pelo soluto, o trabalho dW realizado em uma variação $d\lambda$ da carga será a soma (ou integral) de todos os elementos de carga dq :

$$dW = \int \varphi(\vec{r}, \lambda) d\lambda \rho(\vec{r}) dV_r \quad (42)$$

Podemos agora substituir (40) em (42) e integrar em λ de 0 a 1 para obter o trabalho completo:

$$W = \int_0^1 \lambda d\lambda \int \varphi(\vec{r}) \rho(\vec{r}) dV_r \quad (43)$$

que leva a:

$$W = \frac{1}{2} \int \varphi(\vec{r}) \rho(\vec{r}) dV_r \quad (44)$$

A Equação 44 serve tanto para o vácuo como para a fase líquida. No primeiro caso, o potencial eletrostático é originado pela própria molécula, ou seja, $\varphi = \varphi_s$. Na fase líquida, o potencial eletrostático também terá a contribuição do dielétrico: $\varphi = \varphi_s + \varphi_d$. Podemos agora calcular a energia livre de solvatação pela relação:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = \Delta W = W_{\text{solução}} - W_{\text{gas}} \quad (45)$$

Usando a Equação 44, teremos:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = \frac{1}{2} \int (\varphi_s(\vec{r}) + \varphi_d(\vec{r})) \rho(\vec{r}) dV_r - \frac{1}{2} \int \varphi_s(\vec{r}) \rho(\vec{r}) dV_r \quad (46)$$

que leva a:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = \frac{1}{2} \int \varphi_d(\vec{r}) \rho(\vec{r}) dV_r \quad (47)$$

A Equação 47 mostra que a energia livre de solvatação é metade da energia de interação entre o dielétrico, representado pelas cargas de polarização de superfície, e a distribuição de carga da molécula.

UM EXEMPLO ANALÍTICO: O MODELO DE BORN

Podemos usar a teoria apresentada em um modelo simples: uma carga pontual no centro de uma esfera de raio r , conhecido como modelo de Born⁶⁵. Uma característica importante deste modelo é nos prover com informações quantitativas sobre como a energia livre de solvatação varia com a carga, o raio da cavidade e a constante dielétrica do meio.

Usando as Equações 23 e 24, podemos escrever:

$$4\pi r^2 \epsilon E = q \quad (48)$$

Rearranjando e considerando a relação de ϵ com a constante dielétrica κ , fica:

$$E = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\kappa} \frac{q}{r^2} \quad (49)$$

Combinando (27) e (35), teremos:

$$\sigma(\vec{r}) = -(\kappa - 1)\epsilon_0 E \quad (50)$$

Por fim, a substituição de (49) em (50) leva a:

$$\sigma(\vec{r}) = -\frac{q}{4\pi r^2} \left(1 - \frac{1}{\kappa}\right) \quad (51)$$

A Equação 51 fornece a densidade de carga de polarização na superfície do dielétrico. Para obtermos a energia livre de solvatação, precisamos agora obter o potencial eletrostático gerado por estas cargas na origem do sistema de coordenadas, onde se localiza a carga pontual. Usando a Equação 33, este potencial será:

$$\varphi_d(0) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1} \frac{\sigma_s(\vec{r})}{r} dA_r = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q}{r} \left(1 - \frac{1}{\kappa}\right) \quad (52)$$

Por fim, aplicando a Equação 52 na Equação 47, chegamos à famosa fórmula de Born:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = -\frac{1}{2} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q^2}{r} \left(1 - \frac{1}{\kappa}\right) \quad (53)$$

Esta fórmula estabelece uma relação simples entre a energia livre de solvatação com o raio da cavidade, a dimensão da carga e a constante dielétrica do solvente. Isto nos permite algumas discussões qualitativas sobre observações experimentais. Por ex., a dependência quadrática com a carga sugere que, ao se duplicar o valor desta, a energia livre de solvatação quadruplica. Esta forte dependência é de fato observada⁶⁶ quando comparamos íons de carga +1 com os de carga +2. Por outro lado, o aumento da cavidade em que a carga está inserida (aumento de r) faz diminuir sua solvatação. Isto explica porque reações S_N2 do tipo ânion-molécula são muito mais lentas em fase líquida que em fase gasosa^{67,68}. De fato, no estado de transição, a carga está dispersa em um volume maior, sendo este menos solvatado que o ânion reagente.

Entretanto, o modelo não explica uma observação importante: a aceleração de reações S_N2 quando mudamos de um solvente prótico para um solvente aprótico dipolar^{68,69}. De fato, quando a constante dielétrica é alta, sua variação praticamente não afeta a energia livre de solvatação, como pode ser verificado por inspeção da Equação 53. Esta falha do modelo se deve a interações específicas soluto-solvente, não descritas no modelo contínuo. Para modelar este efeito, é necessário definir cavidades que dependam do solvente e, em certos casos, incluir algumas moléculas explícitas do solvente, de forma que a especificidade da interação soluto-solvente seja incluída^{2,68,70,71}.

POLARIZAÇÃO DO SOLUTO: ENERGIA DE DEFORMAÇÃO ELETRÔNICA

Até agora, temos discutido moléculas com uma distribuição rígida de cargas. Alguns modelos contínuos consideram que a densidade de carga molecular é rígida e o formalismo acima é suficiente. Entretanto, a nuvem eletrônica molecular não é rígida e sofre deformação na presença das cargas de polarização do dielétrico. Em modelos contínuos implementados em cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, esta deformação da nuvem eletrônica é admitida e um termo a mais aparece na energia livre de solvatação: a deformação eletrônica. Se considerarmos que $\Psi^{(0)}$ é a função de onda do soluto em fase gasosa e $\Psi^{(s)}$ é a função de onda em solução, a energia de deformação eletrônica ou polarização molecular ΔE_p será:

$$\Delta E_p = \langle \Psi^{(s)} | \hat{H}^o | \Psi^{(s)} \rangle - \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}^o | \Psi^{(0)} \rangle \quad (54)$$

sendo \hat{H}^o o Hamiltoniano molecular, enquanto que $\Psi^{(0)}$ é uma autofunção de \hat{H}^o , $\Psi^{(s)}$ é uma autofunção do operador \hat{H}^s , o Hamiltoniano em solução dado por:

$$\hat{H}^s = \hat{H}^o + V_d(\vec{r}, \vec{R}) \quad (55)$$

O segundo termo é a energia potencial de interação das cargas de polarização do dielétrico com cada elétron (\vec{r}) e núcleo (\vec{R}) da molécula. A energia livre de solvatação envolve então duas etapas: deformação da molécula, onde sua nuvem eletrônica em fase gasosa assume a forma em solução, dada pela Equação 54, e solvatação da molécula polarizada no solvente (dielétrico). A Equação total é:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = \frac{1}{2} \langle \Psi^{(s)} | V_d(\vec{r}, \vec{R}) | \Psi^{(s)} \rangle + \Delta E_p \quad (56)$$

onde o primeiro termo é a interação da molécula de soluto (incluindo os núcleos) com o dielétrico, e o segundo termo é a energia de polarização molecular. Substituindo (54) em (56), obtemos a Equação final:

$$\Delta G_{\text{sol}}^* = \left\langle \Psi^{(s)} \left| \hat{H}^o + (1/2)V_d(\vec{r}, \vec{R}) \right| \Psi^{(s)} \right\rangle - \left\langle \Psi^{(0)} \left| \hat{H}^o \right| \Psi^{(0)} \right\rangle \quad (57)$$

DISCUSSÃO

Apresentamos acima o formalismo dos modelos contínuos, obtendo as equações básicas. Existem, entretanto, diferentes implementações do modelo, que variam conforme a definição da cavidade molecular, a distribuição de cargas, a solução do problema eletrostático e a inclusão ou não de polarização do soluto. Vamos discutir brevemente alguns destes modelos.

Provavelmente, o modelo contínuo mais conhecido é o PCM ("Polarizable Continuum Model"), desenvolvido por Tomasi e colaboradores^{19,39,41,47,72}. Nesta abordagem, a cavidade molecular é representada por esferas sobrepostas, uma para cada átomo, cujo raio depende da natureza do átomo. Para obtenção do potencial eletrostático gerado pelo dielétrico, é utilizado o método das cargas aparentes de superfície. A densidade eletrônica é determinada por cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, de forma que a polarização do soluto, é incluída. Além disso, a distribuição de cargas do soluto é contínua, sendo altamente realista.

Um problema que surge em modelos como o PCM é relacionado ao fato da nuvem eletrônica escapar para fora da cavidade. Como discutimos acima, o formalismo desenvolvido vale para sistemas onde toda a carga está dentro da cavidade. Se este não for o caso, então a Equação 30 não será válida, de forma que a polarização de volume deverá ser incluída. Chipman⁷³ desenvolveu um modelo contínuo onde este efeito é incluído. Porém, no método PCM, foi prática comum até recentemente incluir uma correção devido a estas cargas que escapam da cavidade. Entretanto, recentemente foi mostrado que o formalismo de equações integrais desenvolvido para o método PCM seria capaz de incluir parcialmente esta polarização de volume, de forma que ao se utilizar esta rotina computacional, nenhuma correção precisaria ser feita^{73,74}.

O programa Delphi³⁴ também usa cavidades esféricas centradas sobre os átomos. Entretanto, adota cargas pontuais centradas sobre os átomos, as quais não são polarizáveis. Isto torna o modelo menos realista que o PCM, mas o método é mais eficiente computacionalmente para tratar moléculas grandes, como proteínas. A obtenção do potencial eletrostático ϕ_d é feita por resolução numérica da Equação de Poisson.

Outro modelo de grande utilização é a série SMx desenvolvida por Cramer, Truhlar e colaboradores^{13,17,18}. Novamente, esferas centradas sobre os átomos são utilizadas para construir a cavidade molecular. Adotam-se cargas atômicas pontuais polarizáveis, ou seja, a carga de cada átomo é afetada pelo dielétrico. Entretanto, o cálculo da energia livre de solvatação é feito por um método aproximado, em que o modelo de Born é estendido para moléculas. A vantagem do modelo é o cálculo mais rápido da energia livre de solvatação. Entretanto, em um estudo recente⁷⁵, foi mostrado que esta aproximação não é muito acurada, apesar dos erros poderem ser minimizados por um ajuste adequado das cavidades.

MODELOS CONTÍNUOS VERSUS MODELOS DISCRETOS

Os modelos contínuos não são a única forma de descrever o efeito do solvente. A abordagem mais rigorosa é a simulação computacional de líquidos^{16,31,76}, onde moléculas do solvente

interagem explicitamente com o soluto, permitindo o tratamento de uma série de problemas de química em fase líquida^{31,51,67,77-81}. Durante vários anos, a interação soluto-solvente tem sido tratada por potenciais intermoleculares analíticos. Em anos mais recentes, tratamentos totalmente quanto-mecânico da interação soluto-solvente e solvente-solvente foram introduzidos e seu uso vem crescendo rapidamente⁴⁸. Entretanto, isto não elimina a utilidade dos modelos contínuos, cuja maior vantagem é o custo computacional mais baixo. Além disso, tem sido mostrado recentemente que modelos puramente contínuos são capazes de descrever reações ânion-molécula em solventes apróticos com um erro de poucas kcal mol⁻¹^{68,82}. Na realidade, mesmo em solventes próticos, onde há fortes interações soluto-solvente no caso de solutos iônicos, é possível o uso de modelos híbridos para se obter bons resultados. Nesta abordagem, umas poucas e selecionadas moléculas do solvente são adicionadas ao soluto, formando um cluster, e o sistema todo é solvatado pelo contínuo dielétrico⁵⁰. Foi mostrado que este método consegue atingir um alto grau de acuracidade na descrição de reações em fase líquida^{2,49,70}.

CONCLUSÃO

Foi apresentada uma discussão detalhada do formalismo envolvido na descrição da solvatação por modelos em que o solvente é considerado um contínuo dielétrico. Cada derivação foi feita passo a passo, de forma que o presente artigo poderá ser utilizado como material suplementar em cursos de química quântica e/ou química computacional.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelo suporte através do programa especial de estímulos a fixação de doutores (Profix), e à Dra. S. M. Resende pela leitura do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Reichardt, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VHC: Weinheim, Germany, 1988.
2. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *Chem. -- Eur. J.* **2002**, *8*, 1945.
3. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *Chem. -- Eur. J.* **2001**, *7*, 169.
4. Takashima, K.; Riveros, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6128.
5. Faigle, J. F. G.; Isolani, P. C.; Riveros, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2049.
6. Humphreys, H. M.; Hammett, L. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 521.
7. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 371.
8. Cramer, C. J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, John Wiley: 2002.
9. Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley: 1999.
10. Em *Modern Electronic Structure Theory - Parts I and II*; Yarkony, D. R., ed.; World Scientific: Singapore, 1995.
11. Levine, I. N.; *Quantum Chemistry*, Prentice Hall: New Jersey, 1991.
12. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161.
13. Li, J.; Zhu, T.; Hawkins, G. D.; Winget, P.; Liotard, D. A.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *Theor. Chem. Acc.* **1999**, *103*, 9.
14. Wood, R. H.; Yezdimer, E. M.; Sakane, S.; Barriocanal, J. A.; Doren, D. J.; *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 1329.
15. Hummer, G.; Pratt, L. R.; Garcia, A. E.; *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7885.
16. Levy, R. M.; Gallicchio, E.; *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1998**, *49*, 531.
17. Li, J.; Hawkins, G. D.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *288*, 293.
18. Giesen, D. J.; Hawkins, G. D.; Liotard, D. A.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *98*, 85.
19. Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J.; *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.
20. Day, P. N.; Jensen, J. H.; Gordon, M. S.; Webb, S. P.; Stevens, W. J.; Krauss, M.; Garner, D.; Basch, H.; Cohen, D.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1968.
21. Gao, J.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 298.

22. Hummer, G.; Pratt, L. R.; Garcia, A. E.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1206.
23. Hummer, G.; Szabo, A.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 2004.
24. Pappalardo, R. R.; Martinez, J. M.; Marcos, E. S.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11748.
25. Sitkoff, D.; Ben-Tal, N.; Honig, B.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 2744.
26. Tawa, G. J.; Martin, R. L.; Pratt, L. R.; Russo, T. V.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1515.
27. Stefanovich, E. V.; Truong, T. N.; *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *244*, 65.
28. Orozco, M.; Luque, F. J.; *Chem. Phys.* **1994**, *182*, 237.
29. Tomasi, J.; Persico, M.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
30. Wesolowski, T.; Warshel, A.; *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 5183.
31. Kollman, P. A.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2395.
32. Freitas, L. C. G.; Longo, R. L.; Simas, A. M.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 189.
33. Gao, J.; *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 537.
34. Nicholls, A.; Honig, B.; *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 435.
35. Jorgensen, W. L.; *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 184.
36. Straatsma, T. P.; Berendsen, H. J. C.; *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 5876.
37. Mezei, M.; *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 7084.
38. Jorgensen, W. L.; Ravimohan, C.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 3050.
39. Miertus, S.; Tomasi, J.; *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239.
40. Postma, J. P. M.; Berendsen, H. J. C.; Haak, J. R.; *Faraday Symp. Chem. Soc.* **1982**, *17*, 55.
41. Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J.; *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.
42. Claverie, P.; Daudey, J. P.; Langlet, J.; Pullman, B.; Piazzola, D.; Huron, M. J.; *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 405.
43. Asthagiri, D.; Pratt, L. R.; Ashbaugh, H. S.; *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 2702.
44. Luque, F. J.; Curutchet, C.; Munoz-Muriedas, J.; Bidon-Chanal, A.; Soteras, I.; Morreale, A.; Gelpi, J. L.; Orozco, M.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 3827.
45. Zacharias, M.; *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3000.
46. Huang, D. M.; Chandler, D.; *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 2047.
47. Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappeli, C.; Corni, S.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5697.
48. Tse, J. S.; *Ann. Rev. Phys. Chem.* **2002**, *53*, 249.
49. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 7434.
50. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 7241.
51. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 5155.
52. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *355*, 543.
53. Almerindo, G. I.; Tondo, D. W.; Pliego Jr., J. R.; *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 166.
54. Fu, Y.; Liu, L.; Li, R.; Liu, R.; Guo, Q.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 814.
55. Curutchet, C.; Orozco, M.; Luque, F. J.; *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1180.
56. Luque, F. J.; Bachs, M.; Aleman, C.; Orozco, M.; *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 806.
57. Luque, F. J.; Zhang, Y.; Aleman, C.; Bachs, M.; Gao, J.; Orozco, M.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 4269.
58. Ben-Naim, A.; Marcus, Y.; *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 2016.
59. Ben-Naim, A.; *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 792.
60. Ben-Naim, A.; *Solvation Thermodynamics*, Plenum Press: New York, 1987.
61. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1622.
62. Pliego Jr., J. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 227.
63. Reitz, J. R.; Milford, F. J.; Christy, R. W.; *Fundamentos da Teoria Eletromagnética*, Ed. Campus: Rio de Janeiro, 1982.
64. Grant, J. A.; Pickup, B. T.; Nicholls, A.; *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 608.
65. Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. I.; *Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach*, Ellis Horwood limited: Great Britain, 1995.
66. Marcus, Y.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2995.
67. Jorgensen, W. L.; *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 184.
68. Tondo, D. W.; Pliego Jr., J. R.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 507.
69. Parker, A. J.; *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 1.
70. Pliego Jr., J. R.; *Chem. Phys.* **2004**, *306*, 273.
71. Pliego Jr., J. R.; Riveros, J. M.; *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2520.
72. Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; *Int. J. Quantum Chem.* **1999**, *75*, 783.
73. Chipman, D. M.; *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 10129.
74. Cancas, E.; Mennucci, B.; *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 4744.
75. Curutchet, C.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Ruiz-Lopez, M. F.; Rinaldi, D.; Orozco, M.; Luque, F. J.; *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 284.
76. Allen, M. P.; Tildesley, D. J.; *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press: New York, 1989.
77. Pliego Jr., J. R.; de Almeida, W. B.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1031.
78. Pliego Jr., J. R.; de Almeida, W. B.; *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 3904.
79. Pliego Jr., J. R.; França, M. A.; de Almeida, W. B.; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 121.
80. Barlette, V. E.; Freitas, L. C. G.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 254.
81. Rocha, W. R.; Martins, V. M.; Coutinho, K.; Canuto, S.; *Theor. Chem. Acc.* **2002**, *108*, 31.
82. Almerindo, G. I.; Pliego Jr., J. R.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1821.