



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
CURSO DE MESTRADO EM QUÍMICA**

CÍCERO PEREIRA LEITE

**ESTUDO TERMOQUÍMICO DE TIOFENÓIS SUBSTITUÍDOS USANDO DFT E
QUIMIOMETRIA**

**CAMPINA GRANDE
2023**

CÍCERO PEREIRA LEITE

**ESTUDO TERMOQUÍMICO DE TIOFENÓIS SUBSTITUÍDOS USANDO DFT E
QUIMIOMETRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química teórica e computacional.

Orientador: Prof. Dr. Juracy Regis de Lucena Junior

**CAMPINA GRANDE
2023**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

L533e Leite, Cícero Pereira.
Estudo termoquímico de tiofenóis substituídos usando DFT e quimiometria [manuscrito] / Cícero Pereira Leite. - 2023.
75 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2023.

"Orientação : Prof. Dr. Juracy Regis de Lucena Junior, Coordenação do Curso de Licenciatura em Química - CCT. "

1. Tiofenóis substituídos. 2. DFT. 3. Efeitos químicos. 4. Efeito do substituinte. I. Título

21. ed. CDD 572

CÍCERO PEREIRA LEITE

ESTUDO TERMOQUÍMICO DE TIOFENÓIS SUBSTITUÍDOS USANDO DFT E
QUIMIOMETRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química teórica e computacional.

Aprovada em: 17/08/2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Juracy Régis de Lucena Júnior
(Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Ezequiel Fragoso Vieira Leitão
(Membro interno)
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)



Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues
(Membro Externo)
Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG)

Aos meus pais, Vicente e Francisca, a
minha esposa Ana Nery por todo amor e
paciência, aos meus filhos Arthur, Nany e
Carol, aos meus irmãos Carlos e Cláudio,
DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus por me dar forças para conseguir concluir essa etapa importante em minha vida em meio a tantos desafios e obstáculos.

Agradeço aos meus pais, Vicente e Francisca, que mesmo a distância nunca me deixaram faltar amor, carinho e muita oração, e sempre vibrando a cada conquista da minha vida.

Agradeço em especial a minha esposa Ana Nery, que é exemplo de amor, dedicação e companheirismo. Que nunca mediu esforços para me ajudar a conquistar meus objetivos. Saiba, você é fonte de inspiração para mim, te amo.

Agradeço aos meus filhos Arthur, Carol e Nany. Vocês são minha motivação diária para buscar sempre minha melhor versão de pai.

Agradeço aos meus irmãos Carlos e Cláudio, que mesmo a distância sei que estão torcendo por mim.

Ao Professor Dr. Juracy Régis de Lucena Júnior pela excelente orientação, incentivo e amizade. Sou muito grato pelos ensinamentos, compartilhamentos e trocas. Elas foram fundamentais para o resultado final desse trabalho.

Aos professores Dr. Ezequiel Fragoso Vieira Leitão e Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues, por aceitar fazer parte da banca e pelas contribuições neste trabalho.

Agradeço a professora Dra. Simone da Silva Simões pela colaboração neste trabalho com o tratamento quimiométrico usando a PCA (Análises de Componentes Principais) no tratamento dos meus dados.

Agradeço ao professor Dr. Manoel Tolentino (UFCG) e a Alexandre da Silva Lúcio aluno do mestrado (UFCG) pela colaboração neste trabalho com o tratamento dos meus dados usando o método das superfícies de resposta.

Agradeço ao PPGQ - UEPB na pessoa do secretário David Severo do Nascimento Júnior que sempre esteve disponível para nos atender, aos professores pela oportunidade, conhecimento e amizades adquiridas durante a pós-graduação.

“Os que confiam no senhor são como o Monte de Sião, que não se abala, mas permanece para sempre”

SI 125,1

RESUMO

Os compostos que contêm o grupo sulfidril (S–H) tem despertado interesse na comunidade científica por se tratar de reagentes de importância na bioquímica, na produção de fármacos e nas ciências ambientais, por sua ação oxidante, além de outras propriedades químicas. Os tiofenóis quando recebem substituintes retiradores de elétrons, tem o efeito de estabilização do monômero, com o aumento da força da ligação S–H. Para substituintes doadores de elétrons, ocorre a desestabilização do tiofenol, com a diminuição da força da ligação S–H. Os efeitos químicos que ocorrem no tiofenol substituído é investigado nesse trabalho, com três substituintes retiradores de elétrons e três doadores de elétrons. O estudo termoquímico experimental da reação de dissociação do hidrogênio do grupo sulfidril não é muito acessível pelo alto nível de toxicidade desses compostos, como também pela dificuldade técnica do acompanhamento dessa reação fotoquímica em sistemas calorimétricos. Portanto, o estudo das propriedades termoquímicas da clivagem da ligação S–H realizado pela teoria do funcional de densidade tem se destacado com publicações em revistas especializadas como importante alternativa de investigação desse tipo sistema. Esse trabalho tem o objetivo de estudar a termoquímica da reação de dissociação do hidrogênio do grupo S–H de dezoito tiofenóis substituídos, com os substituintes: flúor, bromo, cloro, metil, amino e o metóxi, nas posições *orto*, *meta* e *para*. A metodologia usada foi a Teoria do Funcional de Densidade com os funcionais híbridos B3LYP, ω b97X-D3 e B2PLYP-D3, associados a quatro conjuntos de funções de base de Pople. O efeito indutivo dos halogênios retiradores de elétrons do anel aromático foi bem descrito pela metodologia DFT. O NH₂-ArSH apresentou-se como a espécie menos estável dentre os tiofenóis substituídos. O efeito doador de elétrons do amino e do metóxi, a partir do efeito mesomérico, nas posições *orto* e *para* foram observados nos resultados teóricos obtidos nesse trabalho. O efeito da hiperconjugação do substituinte metil como doador de elétrons ao anel aromático não foi observado pelos cálculos obtidos.

Palavras-chave: tiofenóis substituídos; DFT; efeitos químicos; efeito do substituinte.

ABSTRACT

Compounds containing the sulfhydryl group (S–H) have aroused interest in the scientific community because they are important reagents in biochemistry, drug production and environmental sciences, due to their oxidizing action, in addition to other chemical properties. Thiophenols, when they receive electron-withdrawing substituents, have the effect of stabilizing the monomer, with an increase in the strength of the S–H bond. For electron-donating substituents, thiophenol destabilization occurs, with a decrease in the strength of the S–H bond. The chemical effects that occur in substituted thiophenol is investigated in this work, with three electron-withdrawing and three electron-donating substituents. The experimental thermochemical study of the hydrogen dissociation reaction of the sulfhydryl group is not very accessible due to the high level of toxicity of these compounds, as well as the technical difficulty of monitoring this photochemical reaction in calorimetric systems. Therefore, the study of the thermochemical properties of the cleavage of the S–H bond carried out by the theory of the density functional has been highlighted with publications in specialized magazines as an important alternative for the investigation of this type of system. This work aims to study the thermochemistry of the hydrogen dissociation reaction of the S–H group of eighteen substituted thiophenols, with the substituents: fluorine, bromine, chlorine, methyl, amino and methox, in the *ortho*, *meta* and *para* positions. The methodology used was Density Functional Theory with the hybrid functionals B3LYP, ω b97X-D3 and B2PLYP-D3, associated with four sets of Pople basis functions. The inductive effect of the electron-withdrawing halogens on the aromatic ring was well described by the DFT methodology. NH₂-ArSH was the least stable species among the substituted thiophenols. The electron donating effect of amino and methoxy, from the mesomeric effect, in the *ortho* and *para* positions were observed in the theoretical results obtained in this work. The effect of the hyperconjugation of the methyl substituent as an electron donor to the aromatic ring was not observed by the obtained calculations.

Keywords: substituted thiophenol; DFT; chemical effects; substitute effect.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Perfis de resposta de superfície gerados a partir de um modelo quadrático na otimização de duas variáveis. (a) máximo, (b) platô, (c) máximo fora da região experimental, (d) mínimo e (e) superfícies de sela.....	25
Figura 2 – A) Coordenadas (x_{i1} , x_{i2} , x_{i3}) da amostra i no espaço tridimensional. B) Representação gráfica da projeção dessa mesma amostra no subespaço A gerado pelas duas componentes principais, PC1 e PC2. T é o vetor de escores definido no plano das PC; t_{i1} e t_{i2} são as coordenadas (os escores) de i nesse plano e e_i é o vetor de resíduos, ortogonal ao plano.....	28
Figura 3 – Estrutura molecular otimizada dos isômeros do flúotiofenol, com o substituinte flúor localizado nas posições <i>orto</i> (a), <i>meta</i> (b) e <i>para</i> (c) no nível de cálculo DFT/B3LYP/6-31G+(p,d).....	35
Figura 4 – Superfícies calculadas para os isômeros do flúortiofenol em vários níveis de cálculos DFT.....	39
Figura 5 – Estrutura molecular otimizada dos isômeros do clortiofenol, com o substituinte flúor localizado nas posições <i>orto</i> (a), <i>meta</i> (b) e <i>para</i> (c) no nível de cálculo DFT/B3LYP/6-31G+(p,d).....	40
Figura 6 – Superfícies calculadas para os isômeros do clortiofenol em vários níveis de cálculos DFT.....	43
Figura 7 – Estrutura molecular otimizada dos isômeros do bromotiofenol, com o substituinte flúor localizado nas posições <i>orto</i> (a), <i>meta</i> (b) e <i>para</i> (c) no nível de cálculo DFT/B3LYP/6-31G+(p,d).....	44
Figura 8 – Superfícies calculadas para os isômeros do bromotiofenol em vários níveis de cálculos DFT.....	46
Figura 9 – Estrutura molecular da análise conformacional do confômero metiltiofenol nas posições <i>orto</i> (a), <i>meta</i> (b) e <i>para</i> (c). no nível de cálculo B3LYP /6-31G +(d).....	47
Figura 10 – Superfícies de respostas calculadas para os isômeros do metiltiofenol em vários níveis de cálculos DFT.....	50

Figura 11 – Estrutura molecular da análise conformacional do confômero aminotiofenol nas posições <i>orto</i> (a), <i>meta</i> (b) e <i>para</i> (c).....	51
Figura 12 – Superfícies de respostas calculadas para os isômeros do aminotiofenol em vários níveis de cálculos DFT.....	54
Figura 13 – Estrutura molecular da análise conformacional do confômero metoxtiofenol nas posições <i>orto</i> (a), <i>meta</i> (b) e <i>para</i> (c). no nível de cálculo B3LYP/6-31G +(d).....	55
Figura 14 – Superfícies de respostas calculadas para os isômeros do metóxi tiofenol em vários níveis de cálculos DFT.....	58
Figura 15 – Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B3LYP/6-31G ++(2p,3d) para os tiofenóis substituídos X-ArSH, com X=F, Cl, Br, CH ₃ , NH ₂ , OCH ₃ , com os substituintes nas posições <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i>	61
Figura 16 – Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo ωB97x-D/6-31G ++(2p,3d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH ₃ , NH ₂ , OCH ₃ , com os substituintes nas posições <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i>	63
Figura 17 – Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B2LYP-D3/6-31G ++(2p,3d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH ₃ , NH ₂ , OCH ₃ , com os substituintes nas posições <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i>	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Apresenta as variações de energia interna e a variação de entalpia para o tiofenol, obtidos com o método DFT com os funcionais B3LYP, ω b97X-D e B2PLYP-D3, empregando os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	34
Tabela 2 – Variações de energia interna e de entalpia para o flúortiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	37
Tabela 3 – Variações de energia interna e de entalpia para o clortiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	41
Tabela 4 – Variações de energia interna e de entalpia para o bromotiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	45
Tabela 5 – Variações de energia interna e de entalpia para o metiltiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	48
Tabela 6 – Variações de energia interna e de entalpia para o aminotiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	52
Tabela 7 – Variações de energia interna e de entalpia para o metóxitiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).....	56

Tabela 8 – Variação da energia de Gibbs para a reação de dissociação do hidrogênio do grupo sulfidril para os monômeros tiofenol substituído pelo flúor, cloro, bromo, amino, metil e metóxi nas posições *orto*, *meta* e *para*, calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d) 59

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo geral	15
2.1.1	<i>Objetivos específicos</i>	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1	Química Quântica Computacional.....	16
3.2	Equação de Schrödinger	16
3.3	Métodos de aproximação	17
3.3.1	<i>Modelo de aproximação Born-Oppenheimer</i>	17
3.3.2	<i>Método de Hartree-Fock</i>	19
3.3.3	<i>Método de Hartree-Fock Roothaan</i>	19
3.4	Conjunto de Funções de Base	20
3.5	Bases de Pople	21
3.6	Teoria do Funcional de Densidade	22
3.7	Método da Superfície de Resposta	23
3.8	Quimiometria	25
3.8.1	<i>Análise de Componentes Principais</i>	27
4	METODOLOGIA	30
4.1	Sistemas de interesse	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	Flúortiofenol	34
5.2	Clorotiofenol	40
5.3	Bromotiofenol	44
5.4	Metiltiofenol	47
5.5	Aminotiofenol	51
5.6	Metóxitiofenol	55
5.7	Energia livre de Gibbs de reação	59
5.8	Análise dos componentes principais (PCA)	61
6.0	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICE A – Figuras da PCA	72

1 INTRODUÇÃO

O interesse no estudo em compostos que contem enxofre e seus radicais, como por exemplo o tiofenol (ArSH) e do seu radical (ArS·) tem se intensificado pela importância na indústria química, na bioquímica, na indústria petrolífera e de gás, em síntese orgânica e na ciência ambiental (CHANDRA, 2003).

Os tiofenóis tem a sua estrutura molecular bem semelhante à dos fenóis, onde a única diferença é a troca do átomo de oxigênio do fenol pelo enxofre, gerando propriedades únicas ao tiofenol, como por exemplo uma maior toxicidade, propriedades antioxidantes e uma forte nucleofilicidade. Segundo Altarawneh e colaboradores (2012), a presença de átomos como enxofre, cloro e bromo ligados ao tiofenol levam essa espécie a apresentar propriedades tóxicas, podendo prejudicar a saúde humana e o meio ambiente.

Com o crescente interesse na reação de cisão homolítica da ligação S–H de vários grupos de pesquisa em vários países, sobretudo pelo (ArS·) que é produzido nessa reação, precursor de várias reações bioquímicas e de interesse na síntese de medicamentos, mas que o estudo termoquímico experimental dessa reação não é de fácil realização, justificando a necessidade de um estudo teórico-computacional para investigar as propriedades termodinâmicas e cinéticas da clivagem da ligação do grupo sulfidríla (LIM. *et al.*, 2019).

Inúmeras publicações sobre a energia de dissociação do hidrogênio da ligação S–H do tiofenol (Tf) são encontradas na literatura (REVA *et al.*, 2015; LIMA F. B. *et al.*, 2020). A presença de um substituinte no tiofenol (X-Tf, X = F, Br, Cl, CH₃, NH₂, OCH₃), podendo está localizado nas posições *orto*, *meta* e *para* influencia a termoquímica desta reação de dissociação. Se o substituinte é um doador de elétrons, como por exemplo o metil, amino e o metóxi, é sabido que a energia de dissociação diminui (FU. *et al.*, 2002). Para substituintes receptores de elétrons, por exemplo, o flúor, bromo e o cloro, a energia de dissociação aumenta (SANTOS *et al.*, 2002).

Diante o exposto, este trabalho tem o objetivo de encontrar um nível de cálculo adequado, alinhando precisão, com relação aos resultados experimentais, como também a demanda computacional no estudo termoquímico da reação de dissociação do hidrogênio da ligação S–H de dezoito tiofenóis substituídos, com três substituintes doadores de elétrons e três receptores de elétrons, nas posições *orto*,

meta e para. O método de estrutura eletrônica usado foi a Teoria do Funcional de Densidade. Três funcionais híbridos B3LYP, ω b97X-D3 e B2PLYP-D3 foram usados e associados a quatro conjuntos de funções de base de Pople, variando o número de funções difusa e de funções de polarização. O efeito do substituinte, o efeito do funcional híbrido, como também o efeito do conjunto de funções de base, com relação as propriedades termoquímicas, usando como parâmetros os resultados experimentais da literatura especializada, foram analisados e discutidos.

A metodologia da superfície de resposta e a análise de componentes principais foram utilizadas nesse trabalho como técnicas matemáticas e estatísticas ferramentas auxiliares para a interpretação dos resultados calculados para todo o sistema.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar a termoquímica da quebra da ligação S–H de tiofenóis substituídos usando a teoria do funcional de densidade.

2.1.1 *Objetivos específicos*

- Otimizar todas as geometrias moleculares de dezoito tiofenóis substituídos em 27 níveis de cálculos com a metodologia DFT, com três funcionais híbridos, com aproximações GGA, *meta*-GGA e duplo híbrido;
- Realizar o cálculo de frequência para todos os monômeros com o intuito de verificar se encontramos a estrutura de mínimo;
- Calcular a variação de entalpia, a variação de energia interna e a variação de energia livre de Gibbs da quebra da ligação S–H dos tiofenóis substituídos;
- Analisar o efeito do substituinte, o efeito da posição do substituinte no anel, o efeito do funcional híbrido da metodologia DFT e o efeito do conjunto de funções de base nas propriedades termoquímicas calculadas da quebra da ligação S–H dos tiofenóis substituídos;
- Comparar os resultados calculados com os resultados experimentais da literatura especializada;
- Utilizar a metodologia da superfície de resposta e a análise de componentes principais (PCA) para auxiliar na interpretação e otimização dos resultados calculados nessa pesquisa.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Química Quântica Computacional

A química quântica computacional já se consolidou nos últimos anos com uma área de pesquisa científica da físico-química. O surgimento de computadores modernos com cada vez processadores mais rápidos, aliados a um crescente aumento na capacidade de memória, contribuiu diretamente com o desenvolvimento dessa área. Resolver a equação de Schrödinger para calcular propriedades moleculares, usando métodos de estrutura eletrônica implementados em programas computacionais é o objetivo central dessa área da físico-química.

3.2 Equação de Schrödinger

No século XX, muitos questionamentos surgiram para descrever a composição da matéria. Em 1926, o físico austríaco Erwin Schrödinger desenvolveu uma equação matemática para descrever o comportamento do elétron, a partir de uma função de onda, fundando a mecânica ondulatória, usando os princípios de quantização da energia de Bohr e o caráter ondulatório do elétron já estudado por De Broglie (SOBRAL & MACHADO, 2019).

A equação de Schrödinger é fundamental para estudos quânticos de sistemas eletrônicos. A teoria quântica ondulatória parte de um sistema microscópico onde é utilizada a equação independente do tempo que pode ser representada de forma simplificada:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

onde H é o operador Hamiltoniano, Ψ é a função de onda que descreve o sistema e E é a energia total do sistema.

A equação em sua versão simplificada, aparenta ser muito básica, mas engloba toda a base essencial para definir o estado do sistema e as propriedades eletrônicas da matéria.

O operador Hamiltoniano (Eq. 2) é responsável no cálculo do valor de energia total (E) do sistema. Por sua vez, a energia total do sistema refere-se as energias

cinéticas dos elétrons e núcleos, e as repulsões intereletrônicas e internucleares que são importantes nos cálculos quânticos do sistema (CRAMER, 2002). O Hamiltoniano tem forma não relativista:

$$H = T_N + T_e + V_{NN} + V_{Ne} + V_{ee} \quad (2)$$

Onde:

$$T_N = \sum_{A=1}^N \frac{P_A^2}{2M_A} = -\frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{\nabla_A^2}{M_A} \quad (3)$$

$$T_e = \sum_{i=1}^n \frac{P_i^2}{2M_e} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{\nabla_i^2}{M_e} \quad (4)$$

$$V_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (5)$$

$$V_{ee} = \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

sendo, T_N , o operador de energia cinética dos núcleos, T_e o operador de energia cinética dos elétrons, V_{NN} , V_{Ne} e V_{ee} os operadores de energia potencial de repulsão núcleo-núcleo, atração núcleo-elétron e repulsão elétron-elétron, respectivamente. P_A e P_i correspondem aos operadores diferenciais de momento linear de núcleos e elétrons, respectivamente, Z_A a carga do núcleo A, R_{iA} a distância entre o elétron i e núcleo, R_{AB} a distância entre o núcleo A e o núcleo B, r_{ij} a distância entre os elétrons i e j , M_A a massa do núcleo A e M_e a massa do elétron.

A equação de Schrödinger não possui solução analítica para sistemas multieletrônicos, justificado pela impossibilidade do cálculo matemático da integral referente ao operador V_{ee} .

3.3 Métodos de aproximação

3.3.1 Modelo de aproximação Born-Oppenheimer

Ao resolver a Equação de Schrödinger para sistemas multieletrônicos é necessário recorrer a métodos de aproximação. Pensando nisso a aproximação

proposta pelos físicos Born e Oppenheimer consiste numa divisão do hamiltoniano do sistema, ao qual permite separar o movimento nuclear do movimento eletrônico. O motivo de tal determinação se dá em relação a massa do elétron que é muito menor quando comparada a massa do núcleo e assim se adaptaria a qualquer disposição nuclear (BRAATEN *et al.*, 2014). Portanto, diferentemente inicialmente da equação de Schrödinger era aplicada sistema eletrônico e nuclear ao mesmo tempo, na aproximação de Born-Oppenheimer primeiro resolve-se a parte eletrônica para cada posicionamento fixo do núcleo e depois lida-se com o movimento nuclear.

Neste modelo o R refere-se as coordenadas nucleares enquanto que o r refere-se as coordenadas eletrônicas. Já o hamiltoniano H que é proposto na equação de Born-Oppenheimer apresenta os termos da energia cinética do núcleo e do elétron e as medidas e termos da interação eletrostática entre eles (Equação 7). (BRAATEN *et al.*, 2014; CEDERBAUM, 2008).

$$\mathcal{H} = T_N + T_e + V_{Ne} + V_{NN} + V_{ee} \quad (7)$$

Para este modelo tem-se que o N indica núcleo e o “e” indica o elétron. A partir desta perspectiva Hamiltoniana e tratando em relação as coordenadas eletrônicas esse modelo após uma série de cálculos propõe, uma equação para a determinação do núcleo (Equação 8) e uma para os elétrons (Equação 8) (BRAATEN *et al.*, 2014; VALEEV & SHERRILL, 2003).

Para os elétrons:

$$(T_e + V_{Ne} + V_{NN} + V_{ee})\Psi_e(r; R) = H_e\Psi_e(r; R) = E(R)\Psi_e(r; R) \quad (8)$$

Para o núcleo:

$$[T_n + E(R)]\Psi_N(R) = H_N\Psi_N(R) = E\Psi_N(R) \quad (9)$$

A partir destas equações é possível determinar a energia eletrônica a partir de valores fixos em R . Além disso, a energia eletrônica $E(R)$ permite determinar o potencial de movimentação do núcleo (COMBES *et al.*, 1981). Desta forma, o objetivo agora é buscar soluções para a equação eletrônica. Por fim a resolução da

equação para os núcleos permite conduzir aos modos de vibração e rotação das moléculas.

3.3.2 Método de Hartree-Fock

Portanto, buscando-se soluções para as proposições postuladas pela aproximação de Born-Oppenheimer frente a equação eletrônica foi desenvolvido o método Hartree-Fock para a solução de sistemas multieletrônicos. Hartree propõe representar a função eletrônica atômica como um produto de n funções monoelétrônicas ao usar como justificativa a formulação de partículas independentes. Ainda considerando as contribuições de Hartree, a energia de correlação eletrônica seria calculada considerando a existência de um campo médio. A contribuição de Fock foi no sentido de contemplar o princípio de exclusão de Pauli e a indistinguibilidade dos elétrons a partir da representação do produto de Hartree através do determinante de Slater. Portanto, o método de Hartree-Fock e a aproximação de Born-Oppenheimer permitiram a realização dos primeiros cálculos para sistemas atômicos multieletrônicos a partir da solução aproximada da equação de Schrodinger (CUSTÓDIO, 2015; MONTE & VENTURA, 2011).

3.3.3 Equação Hartree-Fock- Roothaan

Em 1951 Roothaan propôs a combinação linear dos orbitais atômicos obtidos até então pelo método de Hartree-Fock com objetivo de obter uma representação matemática dos orbitais moleculares.

Esse método é conhecido como “Combinação Linear de Orbitais Atômicos” (LCAO, do inglês “Linear Combination of Atomic Orbitals”) e consiste no uso da combinação dos orbitais atômicos nas equações de Hartree-Fock, cujo os resultados são a obtenção dos dos orbitais moleculares canônicos e suas energias. A partir do método Hartree-Fock-Roothaan e da aproximação de Born-Oppenheimer a equação de Schoringer pôde ser aplicada a sistemas moleculares (LUCENA, 2008).

3.4 Conjunto de Funções de Base

A partir do método de Hartree-Fock-Roothaan, os orbitais moleculares são obtidos da combinação linear dos orbitais atômicos. A proposta de Roothaan se deve considerar que um orbital atômico ou molecular pode ser escrito através de uma expansão (SPACKMAN & MITCHELL, 2001).

Por sua vez, os coeficientes da expansão são representados pela combinação de m funções de base. Cada orbital atômico ou molecular terá seu próprio conjunto de coeficientes, que apresentará as propriedades características daquele orbital.

Cálculos *ab initio* são realizados expandindo-se os orbitais moleculares a partir de conjuntos de função da base. Quanto mais próximo do conjunto completo, melhor serão representados os orbitais moleculares e mais precisos serão os cálculos em qualquer nível de cálculo. Mas há de se considerar o custo computacional quando se deseja convergir o conjunto de função de base para o conjunto completo, uma vez que a demanda computacional cresce exponencialmente com relação ao número de funções de base utilizada. Portanto, a escolha adequada do conjunto de funções de base deverá ser considerada a precisão dos resultados, como também a viabilidade do custo computacional (SIMON, 2000).

As funções matemáticas de Slater foram as primeiras a serem utilizadas na construção dos primeiros conjuntos de funções de base, denominadas de funções orbitais de Slater (ou STO, do inglês Slater Type Orbitals). As funções gaussianas (ou GTO, do inglês Gaussian Type Orbitals) são também utilizadas na construção do conjunto de funções de base. A diferença na escolha do uso das funções de Slater e das funções gaussianas está associado a representação do sistema físico que é desejado para representar os orbitais moleculares e a viabilidade matemática na resolução de integrais de muitos centros. A função de Slater é aprovada para ser usada no primeiro requisito, representando bem os sistemas físicos desejados, com comportamento assintótico necessárias para representar a densidade eletrônica na região nuclear como sendo igual a zero, mas o requisito matemático a função de Slater não é adequada, por apresentar inviabilidade no cálculo de integrais de vários centros. Por sua vez, as funções gaussianas são reprovadas no primeiro requisito, não representando de forma satisfatória o sistema físico desejado, mas permite uma

resolução das integrais envolvidas nas equações integro-diferenciais com uma relativa facilidade.

Para resolver o problema da escolha do uso de funções de Slater (STO) ou funções gaussianas (GTO) na construção do conjunto de função de base, Pople e colaboradores propuseram usar o somatório de inúmeras funções gaussianas, cuja a função resultante representaria os orbitais moleculares aproximadamente a representação de uma função de Slater (BRAATEN *et al.*, 2014; VALEEV & SHERRILL, 2003).

Assim, uma única função GTO não é adequada para representar um orbital atômico, mas várias funções do tipo GTO poderá alcançar uma representação aceitável. Por exemplo, no nível de cálculo Hartree-Fock, para o átomo de oxigênio, um conjunto de nove funções e cinco p são suficientes para representar de forma satisfatória o sistema em questão, obtendo resultados com erro de 10 mH (mili-Hartree) com relação a energia exata Hartree-Fock. As nove funções se as quatro funções p são chamadas funções primitivas gaussianas e podem ser representação pela notação (9s5p).

O uso de funções gaussianas primitivas gera uma demanda computacional por conta do cálculo de integrais de um e dois centros. A solução para esse problema é o uso de combinação de funções gaussianas primitivas para formar um novo conjunto de funções denominadas de funções gaussianas contraídas (CGTO, do inglês Contracted Gaussian Type Orbitais).

A densidade eletrônica sofre alteração dependendo dos átomos que participam da ligação química. O uso de funções com um momento angular mais intenso representará de forma mais satisfatória o sistema molecular. Se o sistema molecular contém átomos do segundo e terceiro período da tabela periódica, no qual apenas orbitais s e p estão ocupados no estado fundamental, pode-se utilizar funções d. Essas funções são chamadas de funções de polarização.

Para representar átomos com densidade eletrônica mais extensa, mais alongada, usa-se funções de polarização.

3.5 Bases de Pople

A função de base de Pople 6-31G é uma base de valência triplo zeta e descreve os orbitais de caroço através da contração de seis gaussianas primitivas e

as valências por dois conjuntos independentes de gaussianas. Ao se adicionar funções difusas, usa-se a notação “+” para uma função difusa, indicando um conjunto de funções difusas *s* e *p* para átomos diferentes do hidrogênio. Ao se adicionar mais uma função difusa, usa-se a notação “++” com a segunda função difusa do tipo *s* para átomos de hidrogênio.

Funções de polarização são representadas no conjunto de funções de base de Pople por notação após a letra G. Por exemplo, a função de base representada por 6-31G+(d) é um base de valência duplo zeta com um conjunto de funções difusas *s* e *p* para átomos diferentes de hidrogênio e uma única função de polarização para átomos pesados.

3.6 Teoria do Funcional de Densidade

A Teoria do Funcional de Densidade (DFT, do inglês Density Functional Theory) é um método teórico que tem o objetivo de resolver a equação de Schrodinger através da densidade eletrônica r , um observável mecânico-quântico que descreve a distribuição de carga da molécula, com uma formulação mais intuitiva em termos da Química Descritiva (LUCENA, 2008).

O método DFT se propõe a calcular as propriedades moleculares sem a necessidade do conceito abstrato de função de onda multi-eletrônica, a partir de uma redução de forma significativa da dimensão do problema, além de incluir a correção eletrônica.

Apesar da primeira aplicação da densidade eletrônica para descrever propriedades físicas ter ocorrido em 1900, apenas três anos da descoberta do elétron por Thompson em 1897, bem anterior a mecânica quântica ondulatória de Schrodinger, a base quântica para a teoria DFT surgiu em 1964 através dos trabalhos de Hohenberg e Kohn sobre gás de elétrons não-homogêneos e com os trabalhos de Kohn e Sham (1965-1966) com o desenvolvimento de equações auto-consistentes, com a inclusão dos efeitos de troca e correlação, generalizados mais tarde por Levy (1979) e Lieb (1983) para sistemas conendo estados degenerados. As contribuições desses autores provaram a teoria exata de Thomas-Fermi para obtenção da energia de um átomo a partir do funcional da energia cinética e essa metodologia recebeu o nome de Teoria do Funcional de Densidade (LUCENA, 2008).

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) tem impactado grandemente a mecânica quântica, sendo uma das ferramentas mais utilizadas na investigação e na solução de problemas na química computacional. A DFT surgiu como uma alternativa aos tradicionais aos métodos *ab initio* para o estudo de problemas de muitos corpos. Como vantagem no seu uso, em comparação aos métodos *ab initio*, destaca-se maior velocidade na realização dos cálculos e uso menor da memória computacional. Já um dos maiores problemas enfrentados no método DFT está na natureza aproximada da energia de troca e de correlação, principalmente pela descrição dos orbitais. Por isso diversos esquemas foram desenvolvidos ao longo dos anos buscando formas de aproximadas do funcional para esta energia, sendo que atualmente há esforços contínuos de cálculos e modelos sendo proposto dentro deste campo, através do desenvolvimento de funcionais (GUIMARÃES, 2013; LUCENA, 2008).

De acordo com Lucena (2008), o funcional B3LYP, que é atualmente um dos funcionais de DFT mais utilizado. Este funcional de caráter híbrido e contém em sua formulação funcionais cuja energia de troca e correlação dependem não somente da densidade eletrônica, mas também do gradiente da densidade. Esse tipo de aproximação é conhecido como Aproximação do Gradiente Generalizado (do inglês Generalized Gradient Approximation, GGA). O B3LYP foi desenvolvido por Becke (indicado pela letra B), e um termo de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr (sigla LYP) e ainda possui três parâmetros empíricos escolhidos para otimizar sua performance (indicado pelo número 3).

Outra classe de funcionais são os que contém em sua construção a aproximação *meta*-GGA, sem dispersão ou com dispersão. Os funcionais híbridos *meta*-GGA se difere dos GGA's por ter mais uma parcela na expressão matemática do cálculo da energia de troca-correlação. Essa parcela é o laplaciano da densidade eletrônica ou a densidade da energia cinética. Um exemplo de um funcional híbrido da classe dos *meta*-GGA's e com dispersão para cálculos de interações de longa distância é o ω b97XD.

3.7 Método da Superfície de Resposta

A metodologia de superfície de resposta também conhecida como RSM é um conjunto de técnicas estatísticas e matemáticas úteis para desenvolver, melhorar e

otimizar processos em que uma resposta de interesse é influenciada por diversas variáveis e o objetivo é otimizar essa resposta. O RSM tem aplicação importante no projeto, desenvolvimento e formulação de novos produtos, bem como na melhoria do projeto de produtos existentes (BAS & BOYACI, 2007). Define o efeito das variáveis independentes, sozinhas ou em combinação, nos processos. Além de analisar os efeitos das variáveis independentes, esta metodologia experimental gera um modelo matemático que descreve os processos químicos ou bioquímicos (NOVAES *et al.*, 2017)

Alguns exemplos de aplicações RSM realizadas para otimização de processos bioquímicos são hidrólise de substratos pécticos, síntese enzimática de ésteres graxos, incorporação catalisada por lipase de ácido docosahexanenoico (DHA) em óleo de borragem, produção de protease alcalina de *Bacillus mojavensis* em um biorreator, síntese de butilgalactosídeo β -galactosidase de *Aspergillus oryzae*, biotransformação de 2-feniletanol em fenilacetaldéido em um sistema bifásico de batelada alimentada, reações de esterificação catalisadas por lipase, uso de pectinase no pré-tratamento de suco de mosambi para clarificação, produção de colesterol oxidase por *Rhodococcusequi* no. 23, produção de fitase por *Pichia anomala* e determinação de parâmetros de reação para ensaio de amido danificado (NOVAES *et al.*, 2018)

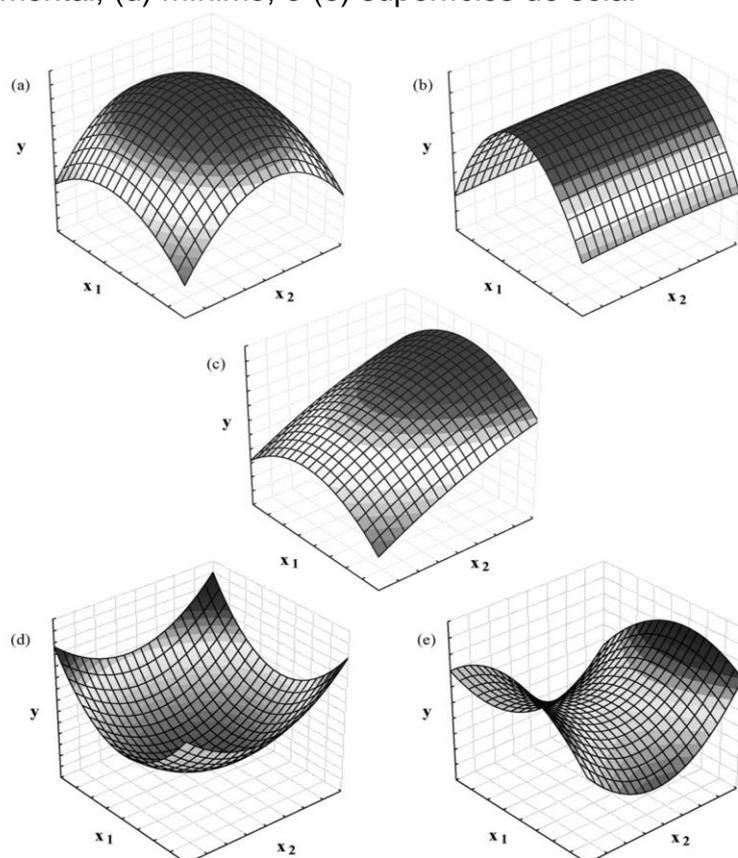
A visualização da equação do modelo predito pode ser obtida pelo gráfico de resposta de superfície. Esta representação gráfica é uma superfície n -dimensional no espaço $(n+1)$ dimensional. Normalmente, uma representação bidimensional de um gráfico tridimensional pode ser desenhada. Assim, se houver três ou mais variáveis, a visualização do gráfico só é possível se uma ou mais variáveis estiverem definidas para um valor constante (SILVA *et al.*, 2019).

Para avaliação gráfica tem-se a figura 1 a seguir que ilustra alguns perfis para o gráfico de superfície de resposta quadrática na otimização de duas variáveis. A Fig. 1(a e b) representa superfícies onde o ponto máximo está localizado dentro da região experimental. É interessante notar que, na superfície mostrada na Fig. 1(b), existe um platô em relação à variável x_2 , indicando que a variação de seus níveis não afeta o sistema estudado (BEZERRA *et al.*, 2019).

A superfície mostrada na Fig. 1(c) mostra que o ponto máximo está fora da região experimental e que é necessário deslocar, se possível, o projeto inicial para atingi-lo. A superfície mostrada na Fig. 1(d) apresenta um ponto mínimo, e a

mostrada na Fig. 1(e) apresenta um ponto de sela como ponto crítico (BEZERRA *et al.*, 2019). O ponto de sela é um ponto de inflexão entre um máximo relativo e um mínimo relativo. Se o objetivo é obter uma resposta máxima ou mínima para um sistema estudado, as coordenadas do ponto de sela não servem como valores ótimos. Novamente, é possível encontrar a região ótima através da inspeção visual das superfícies (NOVAES *et al.*, 2018).

Figura – 1 Perfis de resposta de superfície gerados a partir de um modelo quadrático na otimização de duas variáveis. (a) máximo, (b) platô, (c) máximo fora da região experimental, (d) mínimo, e (e) superfícies de sela.



Fonte: (BEZERRA *et al.*, 2019).

3.8 Quimiometria

A química sempre foi uma área repleta de descobertas e evoluções no sentido de novas invenções e utilização de princípios tecnológicos que ao longo dos séculos permitiram ao ser humano avançar e utilizar destes princípios para trazer melhorias do entendimento dos sistemas, dos organismos e da terra como um todo. Os avanços tecnológicos a partir da década de 1950 começaram a migrar em

direção a uma era computacional que se iniciava e buscava agregar cada vez mais com o avanço na química quântica e nas áreas adjacentes da química (RUSCHEL, 2017).

Uma das áreas que começou a ganhar destaque que surgiu na década de 70 foi a quimiometria que, por intermédio de ferramentas estatísticas e matemáticas, visava resolver problemas de classificação que na época eram designados como reconhecimento de padrões químicos. Dois nomes devem ser citados nesse contexto: Bruce Kowalski dos Estados Unidos (1944 – 2012) e Svante Wold da Suécia (1941 – 2022), reconhecidos como fundadores da quimiometria. (GRANATO *et al.*, 2018).

Entre as décadas de 80 e de 90 a quimiometria começou a ter grande destaque principalmente na área de química analítica que permitiu o desenvolvimento de métodos multivariados de calibração e também métodos multimodos (VERAS *et al.*, 2023). Entretanto, a área de reconhecimento de padrões foi a que mais se desenvolveu nos últimos quinze anos em que o principal objetivo não é fazer a determinação quantitativa de um composto de interesse com acurácia, mas, detectar falhas em processos industriais, determinar a origem ou autenticação de produtos industrializados, identificar *metabólitos* marcadores na medicina, dentre outros (FERREIRA, 2023).

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a quimiometria é uma ciência que relaciona medidas obtidas em sistemas ou por intermédio de processos químicos que interliga diretamente a matemática e a estatística para alcançar tais resultados (BRERETON *et al.*, 2018).

Em termos de Brasil, o tema quimiometria tem seu marco iniciado a partir do professor Kowalski em 1980, em sua visita na UNICAMP. Dessa data em diante a área se expandiu em número de pesquisadores e quantidade e qualidade de produtos (artigos, livros, patentes, processos, dentre outros) com aplicações nas mais diversas matrizes e espécies químicas e propriedades analisadas (LAVINE & WORKMAN, 2013).

Com os avanços promovidos na área da quimiometria e sua empregabilidade em setores de destaque como a espectrometria e a cromatografia, tem-se de forma geral que esta é uma área ampla com relativa identidade de explicação única para os mais diferentes pesquisadores que fizeram seu uso ao longo dos anos (BRERETON, 2015). Todavia é uma área marcada pelo avanço e construção de

novos sistemas e mecanismos que aceleraram ao longo dos anos a validação de diversos estudos e também auxiliaram na resolução de variados problemas (FERREIRA, 2023).

No tocante como a quimiometria atua é preciso entender que ela é um conjunto de ferramentas e aplicativos que podem ser aplicadas juntamente aos experimentos de origem química, ou seja, são fundamentos aliados a recursos de informática que permitem planejar de maneira mais adequada experimento e também analisa-los, com o objetivo de obter a máxima quantidade de informações, e se subdivide em: Técnicas de planejamento de experimentos, análise multivariada e calibração multivariada (GRANATO *et al.*, 2018).

Além disso, buscando avaliar a complexidade da área e todos os componentes envolvidos o autor Edenir R. Pereira Filho, autor do livro “Planejamento Fatorial em Química: Maximizando a obtenção de resultados”, a quimiometria é uma área da química que utiliza conhecimentos de matemática e estatística para a identificação de informações relevantes de um problema em estudo. E pode ser dividida em quatro vertentes: Análise exploratória de dados químicos com a utilização de HCA (Hierarchical Cluster Analysis) e PCA (Principal Component Analysis), calibração multivariada com a utilização da PCR (Principal Component Regression) e PLS (Partial Least Squares), além de modelos de classificação através de ferramentas como KNN (k-Nearest Neighbour), SIMCA (Soft Independent Modelling of Class Analogy) e PLS-DA (PLS for Discriminant Analysis) e planejamento fatorial para otimizar condições experimentais (LAVINE & WORKMAN, 2013).

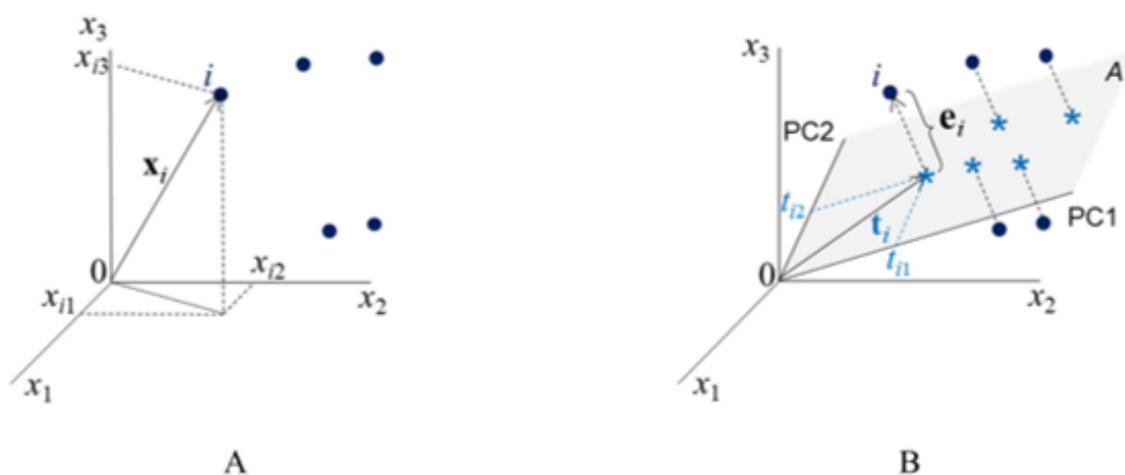
3.8.1 Análise de Componentes Principais

Dentre os métodos mais utilizados dentro da quimiometria, o PCA (PCA, do inglês, Principal Component Analysis) destaca-se como sendo um método de análise multivariada que é amplamente estudada e bastante conhecida. Contudo, a técnica de PCA é um método anterior a quimiometria. Karl Pearson propôs esse método em 1901, mas o tratamento formal é devido ao trabalho de Hotelling na década de 1930 (KURITA, 2019).

Esse é um método de projeção e que ao mesmo tempo faz a compressão dos dados. A Análise de Componentes Principais (PCA) é uma técnica quimiométrica

bem conhecida para análise exploratória de dados; basicamente projeta os dados em um hiperespaço reduzido, definido por componentes principais *ortogonais* (FERREIRA *et al.*, 2023). Para entender melhor, avalie a figura a seguir:

Figura – 2 A) Coordenadas (x_{i1} , x_{i2} , x_{i3}) da amostra i no espaço tridimensional. B) Representação gráfica da projeção dessa mesma amostra no subespaço A gerado pelas duas componentes principais, PC1 e PC2. T é o vetor de escores definido no plano das PC; t_{i1} e t_{i2} são as coordenadas (os escores) de i nesse plano e e_i é o vetor de resíduos, *ortogonal* ao plano



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Para se entender o impacto no PCA é preciso observar as coordenadas e relacionar com o espaço tridimensional da projeção e com base na construção matemática construir dados. Os círculos cheios nas Figuras 2A e 2B representam algumas das amostras de um conjunto de dados contendo I amostras para o qual foram medidas três propriedades (x_1 , x_2 e x_3). A amostra i destacada na Figura 2A tem coordenadas x_{i1} , x_{i2} e x_{i3} no espaço original, de dimensão (FERREIRA, 2023).

Ao fazer a análise de componentes principais, dois novos eixos, PC1 e PC2, cujas direções indicam a máxima dispersão dos dados, foram definidos gerando o subespaço A de dimensão 2, como indicado na Figura 1B (FERREIRA, 2023). As amostras são então projetadas nesse plano e obtém-se as estrelas. As coordenadas da amostra i no plano A são os seus escores, t_{i1} e t_{i2} (ABDI, 2010).

A distância ortogonal ao plano entre o círculo e a estrela é o resíduo que representa a informação eliminada resultante da análise de componentes principais

(KURITA, 2019). Ao definir o subespaço e efetuar a projeção das amostras no plano A, a dimensionalidade dos dados é reduzida de três para dois. Por esse motivo diz-se que esse é um método de projeção e também de compressão (XIE, 2019).

A análise de componentes principais resulta de uma transformação linear na matriz X representada pela expressão 11

$$X = TALA \quad (10)$$

$$T + E \quad (2) \quad (11)$$

em que T, L e E são as matrizes de escores, pesos e resíduos, respectivamente, e A é a dimensão do subespaço, i.e., o número de componentes principais retidas na decomposição de X. L é a matriz de pesos, cujos elementos indicam o quanto cada variável original contribuiu para gerar as PC (o novo sistema de eixos) (XIE, 2019).

Estas são combinações lineares das variáveis originais, com o primeiro componente principal tendo a maior variância, o segundo componente principal tendo a segunda maior variância e assim por diante. É assim possível selecionar um número de componentes significativos, de modo que a dimensão dos dados seja reduzida preservando a variação sistemática dos dados retidos nos primeiros componentes selecionados, enquanto o ruído é excluído, sendo representado nos últimos componentes. Portanto, o PCA aprimora e facilita a exploração de dados e a interpretação de conjuntos de dados multivariados (TEFAS & PITAS 2016).

4 METODOLOGIA

4.1 Sistemas de interesse

O sistema investigado nesta pesquisa é composto por dezoito tiofenóis substituídos. Os substituintes que estão sendo estudados são: flúor, cloro, bromo, representando os substituintes receptores de elétrons. Os substituintes metil, amino e metóxi estão sendo usados como doadores de elétrons. Foram calculadas as propriedades moleculares para o tiofenol e para os tiofenóis substituídos nas posições *orto*, *meta* e para com os substituintes citados anteriormente.

Os funcionais híbridos da DFT, B3LYP, ω B97X-D e o B2PLYP-D3 foram usados com cada um deles representando um dos tipos de aproximação para a determinação da energia de troca-correlação.

Foram usadas quatro conjuntos de funções de base de Pople, iniciando com o uso das funções 6-31G(d), 6-31G+(d) e 6-31G+(p,d), acrescentando funções difusas, funções de polarização e aumentando o número funções de valências, de dois para três conjuntos independentes de gaussianas, finalizando com a função de base 6-31G++(2p,3d).

Os cálculos foram realizados em um cluster de computadores do Laboratório de Modelagem Molecular e Reações Químicas (LMMRQ) do DQ/CCEN/UFPB, com o seguinte recurso computacional:

- 1 cluster com 02 processadores AMD Opteron 6344, cada processador possui 12 núcleos (24 núcleos total), 08 pentes de 8 GB de memória RAM (128 GB de memória RAM total) e 8 HDD's de 2 TB (6 HDDs de 2 TB em RAID 5 e 2 HDDs de 2 TB em RAID 0).

Inicialmente foram preparados os dados de entrada (inputs) para o cálculo da otimização da geometria de todas as espécies de tiofenóis substituídos no programa de visualização Gaussview versão 5.0. Em seguida foram realizados cálculos de otimização de todas as moléculas no programa Gaussian 09, versão D.01.

Para a construção da superfície de resposta modelo estatístico matemático, foi utilizado o Software Statistics versão 8.0, usando a função polinomial quadrática sem usar os termos de interação x e y, com o intuito de visualizar os resultados calculados da entalpia de reação de dissociação do hidrogênio do grupo sulfidril,

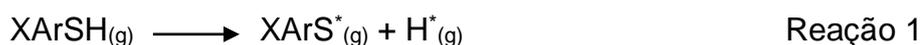
em vários níveis de cálculo, com um funcional híbrido B3LYP, ω b97x-D e B2LYP-D3 combinando-se com quatro diferentes conjuntos de funções de base 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G ++ (2p,3d), além do efeito da posição do substituintes no anel aromático, *orto*, *meta* e *para*.

Para o desenvolvimento dos modelos de análise em componentes principais utilizou-se o programa The Unscrambler ®, versão 9.7. A matriz de dados (19 linhas e 3 colunas) foi composta pelas respostas dos cálculos realizados nos 3 funcionais B2PLYP-D3/6-311G++(2p,3d) e o ω b97X-D3, nos 4 níveis de cálculo 6-31G(d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).

As respostas utilizadas foram ΔU_R^0 , ΔH_R^0 e ΔG_R^0 , para a molécula mãe o tiofenol e os 6 substituintes: flúor, cloro, bromo, metil, amino e metóxi, nas 3 posições *orto*, *meta* e *para*. O modelo PCA foi construído para cada funcional em cada nível de cálculo. Totalizando 12 modelos PCA. Para a validação interna foi utilizada a validação cruzada completa (full cross validation), considerando o máximo de 3 componentes principais. Para a análise exploratória dos dados foi utilizado o gráfico de escores de PC1 x PC2.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A discussão central desse tópico são os resultados dos cálculos a nível DFT, com os funcionais B3LYP, ω b97X-D3 e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G(+d), 6-31G(+d,p) e 6-31G++(2p,3d), da variação da entalpia e energia interna de reação da dissociação do hidrogênio da ligação S–H, a 298,15 K, em fase gasosa de tiofenóis substituídos (Reação 1).



Na reação 1, ArSH representa o tiofenol com X = F, Cl, Br, CH₃, NH₂ e OCH₃, com cada substituinte podendo ocupar as posições *orto*, *meta* ou *para*. A reação 1 como trata-se de uma reação de quebra de ligação, do tipo cisão homolítica, formando dois radicais como produto, necessita de energia das vizinhanças, portanto trata-se de uma reação endotérmica.

Segundo Rimarčík et al. (2011) a ligação mais fraca dos tiofenóis substituídos é a ligação S-H, que está associada a estabilização do monômero do tiofenol substituído, portanto, deverá influenciar no valor de entalpia e da energia interna do caminho de reação da cisão homolítica dessa ligação. Os substituintes usados nessa pesquisa são divididos em dois grupos. O primeiro grupo tem três substituintes retirador de elétrons: F, Cl e Br. O segundo grupo é formado por três substituintes doadores de elétrons: CH₃, NH₂ e OCH₃. A característica doadora ou receptora de elétrons do substituinte, aliada a posição do substituinte no anel aromático, afetarão as propriedades termodinâmicas da reação 1. Os efeitos químicos causados pela presença do substituinte no anel serão usados na discussão dos resultados dos cálculos das propriedades termodinâmicas supracitadas.

Inicialmente para certificar que as estruturas otimizadas resultantes eram a do mínimo global, realizou-se o estudo da análise conformacional de todas as espécies, cuja necessidade se justifica pela rotação livre do grupo sulfrídila com relação ao anel aromático.

O cálculo de frequência foi realizado para verificar se a espécie otimizada representava uma conformação de mínimo, com a ausência de frequências

imaginárias, como também para obter os resultados termoquímicos das espécies investigadas.

Em todos os seis tiofenóis substituídos (X-ArSH, X = F, Br, Cl, CH₃, NH₂, OCH₃), nas três de posição *orto*, *meta* ou *para* o grupo sulfidríla está no plano do anel na sua conformação de mínimo global.

Com o objetivo de se ter um referencial para discutir o efeito do substituinte e o efeito das posições dos substituintes no anel, foram realizados cálculos para a reação de dissociação do hidrogênio da ligação S–H do tiofenol (molécula de referência). Reva et al. (2015) em seus estudos também observou que a geometria otimizada do tiofenol é planar em todos os níveis de cálculo. Na tabela 1 são apresentados as entalpias e energias internas da reação 2 em vários níveis de cálculo.



Percebe-se que os parâmetros termoquímicos calculados para a reação do deslocamento do hidrogênio do grupo sulfidríla apresentam diferenças de valores da ordem de até 22 kJ/mol, seja pela mudança de nível do cálculo através da troca do funcional, seja pelo aumento do conjunto de funções de base.

De acordo com Bordewell et al. (1994) e Santos et al. (2002) realizaram medidas da entalpia dessa reação e obtiveram 331,0 kJ/mol e 349,4 kJ/mol, respectivamente. A diferença de 18,4 kJ/mol entre as duas medidas experimentais demonstra a dificuldade técnica de realizar essas medidas termoquímicas, justificado por ser uma reação fotoquímica de difícil controle experimental (SANTOS et al., 2002).

Ao comparar os resultados calculados neste trabalho com os da literatura, percebe-se que o nível de cálculo que melhor se aproximou dos resultados experimentais para o tiofenol foi o B2PLYP-D3/6-311G++(2p,3d), justificado, muito provavelmente pelo funcional híbrido com fator de dispersão e pelo maior conjunto de funções de base.

Tabela 1 – Apresenta as variações de energia interna e a variação de entalpia para o tiofenol, obtidos com o método DFT com os funcionais B3LYP, ω b97X-D e B2PLYP-D3, empregando os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G +(d), 6-31G +(p,d) e 6-31G ++(2p,3d).

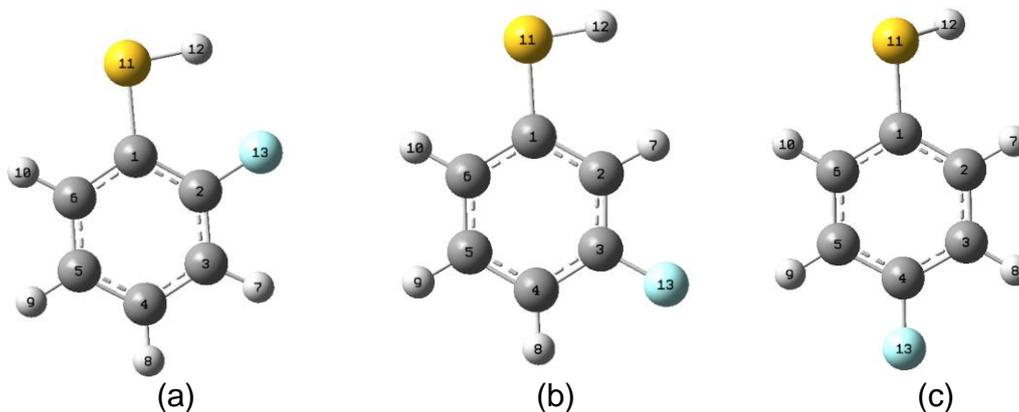
TIOFENOL			
		ΔU_R^0 (kJ/mol)	ΔH_R^0 (kJ/mol)
B3LYP6/6-31G	(d)	303,973	306,451
	(+d)	305,687	308,168
	(+d,p)	314,291	316,772
	(++2p,3d)	318,323	320,802
ω b97x-D/6-31G	(d)	312,799	315,281
	(+d)	313,965	316,444
	(+d,p)	322,624	325,105
	(++2p,3d)	325,943	328,421
B2PLYP-D3/6-31G	(d)	302,124	30,605
	(+d)	305,579	308,060
	(+d,p)	320,731	323,212
	(++2p,3d)	325,856	328,334

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

5.1 Flúortiofenol

A geometria otimizada do *orto* flúortiofenol, *meta* flúortiofenol e *para* flúortiofenol são apresentadas na figura 1, com a numeração como foi utilizada nos cálculos. Os três isômeros possuem geometria planar. O isômero *orto* está com o S–H posicionado de tal forma que o seu hidrogênio esteja mais próximo do flúor. Esse resultado poderá estar relacionado pela estabilidade conferida a molécula com a possibilidade da interação de ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo S–H e o flúor.

Figura – 3 Estrutura molecular otimizada dos isômeros do flúortiofenol, com o substituinte flúor localizado nas posições *orto* (a), *meta* (b) e *para* (c) no nível de cálculo DFT/B3LYP/6-31G+(p,d).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

O substituinte flúor no anel aromático, pelo seu caráter eletronegativo, comporta-se como retirador de elétrons do anel aromático. A retirada de elétrons do anel aromático causa diminuição da densidade eletrônica no grupo sulfidril. Essa diminuição de densidade de elétrons ocorre através do efeito indutivo causado pelo flúor. Por sua vez, a mudança na densidade eletrônica no grupo sulfidril provoca uma estabilidade na molécula do tiofenol substituído, resultando no aumento da força de todas as ligações, efeito maior podendo ser observado na força da ligação S–H (ATKINS & JONES *et al.*, 2011).

A tabela 2 apresenta os resultados calculados da energia interna e da entalpia de reação de dissociação do hidrogênio do grupo sulfidril do flúortiofenol, em vários níveis de cálculo DFT. Observa-se, nos resultados calculados, em todos os níveis de cálculo, que a metodologia teórica usada foi capaz de retratar o efeito indutivo causado pelo flúor no anel aromático, com resultados da energia de dissociação do hidrogênio da ligação S–H maiores aos valores quando comparados aos calculados para o tiofenol, no mesmo nível de cálculo, respectivamente. Como exemplo, no nível de cálculo B2PLYP-D3/6-311G ++(2p,3d), essa diferença foi de 6,82 kJ/mol. Os resultados nos demais níveis de cálculo, seguiram a mesma tendência, cuja diferença entre a energia de dissociação do *orto* flúortiofenol e do tiofenol entre 5 kJ/mol e 8 kJ/mol quando verificado na tabela 2 em todos os níveis de cálculo.

Como o efeito indutivo é puramente eletrostático, o flúor nas posições *meta* e *para* provocará uma estabilização menor, quando comparado com o flúor na posição

orto. Os resultados dos cálculos para os isômeros *meta* e *para* em todos os níveis de cálculo apresentaram valores coerentes com essa interpretação (Tabela 2).

Para o isômero *meta*, a diferença de entalpia de dissociação do hidrogênio calculada entre o tiofenol substituído e o tiofenol é de cerca 3,6 kJ/mol em média, para todos níveis de cálculo. Esse resultado demonstra que não houve mudanças consideráveis, pelo menos, quantitativamente para os parâmetros termoquímicos calculados com relação ao nível de cálculo, seja com relação aos três funcionais híbridos usados, como também os quatro conjuntos de funções de base na descrição do efeito indutivo provocado pelo flúor na posição *meta*.

O isômero *para* flúortiofenol, pela distância entre o substituinte e o grupo sulfidril, sendo essa distância de quatro carbonos sequenciais do anel, o efeito indutivo causado pelo flúor tenderá a ser de baixíssima intensidade (ATKINS & JONES *et al.*, 2011). Os resultados da tabela 2 das entalpias de dissociação do hidrogênio, quando comparados com a mesma energia para o tiofenol, nos mesmos níveis de cálculo, apresentaram uma diferença negativa, isto é, o valor das energias do *para* flúortiofenol foram subestimadas, apresentando valores menores que os calculados para o tiofenol.

Portanto, o efeito da posição do substituinte flúor foi descrito pela metodologia utilizada neste trabalho, em todos os níveis de cálculo, com exceção do isômero *para* que apesar de descrever do ponto de vista qualitativo esse efeito, quantitativamente apresentou valores subestimados.

Quanto ao efeito do conjunto de funções de base e dos diferentes funcionais híbridos, com e sem fatores de dispersão, verificou-se do ponto de vista qualitativo uma boa descrição do efeito indutivo do flúor como substituinte, resultado também descrito satisfatoriamente com relação ao efeito ao tamanho do conjunto de funções de base.

No que diz respeito a aspectos quantitativos, com relação as propriedades termoquímica obtidas experimentalmente e publicadas na literatura especializada, o aumento do nível de cálculo das propriedades termoquímicas citadas nesta pesquisa, conferem valores calculados mais coerentes com os resultados experimentais, quando comparado a um menor nível de cálculo, seja com uso de um funcional híbrido sem fator de dispersão, por exemplo, o funcional B3LYP, como também com um conjunto de função de base mais simples, 6-31G (d), No nível de cálculo B2PLY-D3/6-311G++(2p,3d), para o monômero *meta* flúortiofenol, a entalpia

da reação foi calculada e valor obtido foi igual a 331,71 kJ/mol, enquanto o valor experimental, de acordo com RIMARČÍK et al. (2011) foi de 337 kJ/mol. Para o *para* flúortiofenol, o valor calculado nesse trabalho foi de 322,56 kJ/mol e o valor experimental igual a 332 kJ/mol. (RIMARČÍK et al., 2011). O valor calculado subestimado pela metodologia DFT para o isômero *para* flúortiofenol, com uma diferença de cerca de 10 kJ/mol entre o valor experimental e o valor calculado, representa um erro relativo de 2,84%. Enquanto para os isômeros *meta*, o erro relativo é de 1,56%, com o diferencial de ter sido descrito o efeito indutivo do flúor de forma satisfatória.

Tabela 2 – Variações de energia interna e de entalpia para o flúortiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, wb97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).

		FLÚOR					
		ORTO		META		PARA	
		ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0
		(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)
B3LYP6 – 6-31G	(d)	309,344	311,828	307,42	309,901	298,66	301,142
	(+d)	313,29	315,772	309,271	311,749	301,28	303,762
	(+d,p)	322,141	324,622	317,822	320,303	309,8	312,28
	(++3d,2p)	324,903	327,381	321,506	323,984	313,16	315,643
wb97x-D – 6-31G	(d)	317,709	320,188	316,614	319,095	308,98	311,46
	(+d)	321,12	323,601	317,775	320,256	311,02	313,498
	(+d,p)	330,059	332,543	326,371	328,854	319,57	322,052
	(++3d,2p)	332,034	334,512	329,406	331,884	321	323,477
B2PLYP-D3 – 6-31G	(d)	307,656	310,137	305,621	308,105	297,51	299,99
	(+d)	313,692	316,176	309,344	311,825	302,09	304,571
	(+d,p)	328,915	331,396	324,425	326,906	317,11	319,586
	(++3d,2p)	332,677	335,156	329,24	331,719	320,09	322,564

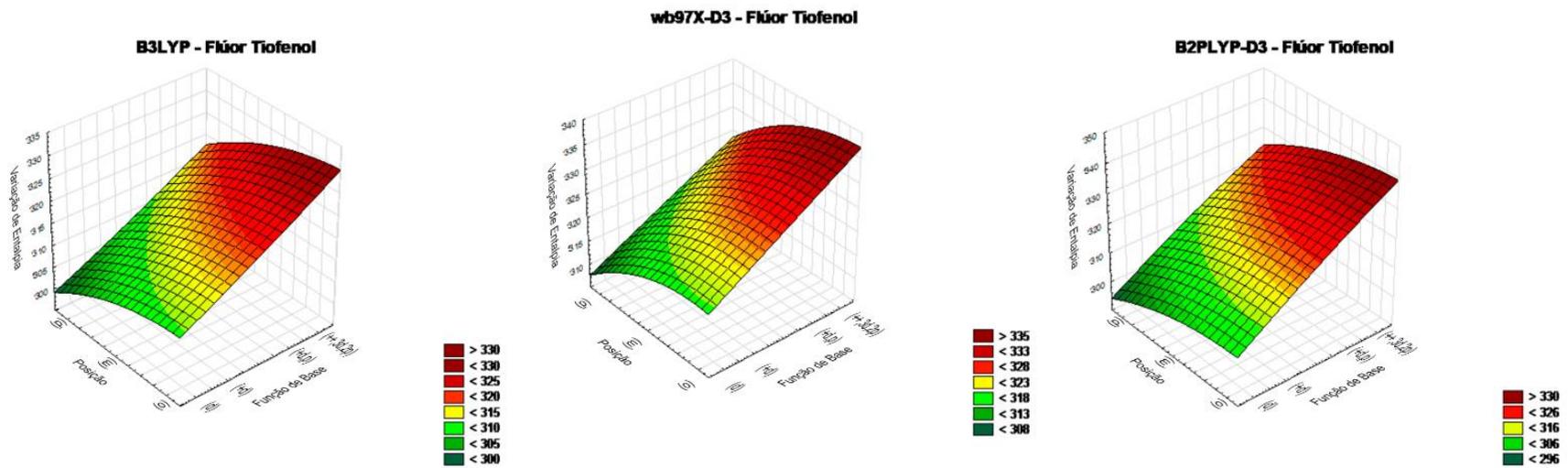
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Com o intuito de visualizar os resultados calculados da entalpia de reação de dissociação do hidrogênio do grupo sulfidril, em vários níveis de cálculo, com um funcional híbrido, combinando-se com quatro diferentes conjuntos de funções de base, além do efeito da posição do substituinte flúor no anel aromático, foi usada a metodologia da superfície de resposta com os valores calculados nos vários níveis de cálculos (variável x), com o flúor nas posições orto, meta e para (variável y). As superfícies de respostas foram obtidas individualmente para cada funcional híbrido.

Na função polinomial geradora da superfície de resposta não foi considerado o fator de interação entre as duas variáveis x e y . As superfícies de resposta para os isômeros do flúortiofenol calculadas para os funcionais B3LYP, ω b97x-D e B2LYP-D3 são apresentadas na Figura 4.

Observa-se nas três superfícies de respostas para o flúor (Figura 4), que os três funcionais foram capazes de descreverem o comportamento do efeito da posição do substituinte, de forma qualitativa, justificado pela superfície de resposta crescente no sentido convergente a posição *orto* do anel aromático e ao maior nível de cálculo, coerente na descrição do efeito indutivo provocado pelo substituinte retirador de elétrons do anel. O efeito do conjunto das funções de base é observado também nas três superfícies de resposta, indicando a necessidade de um conjunto de função de base mais robusto para se alcançar a resultados quantitativos mais satisfatório, como já citado em parágrafos anteriores a essa discussão. O conjunto de funções de base 6-31G++(2p,3d) apresentou para os três funcionais os valores de entalpia maiores e mais coerentes com os valores experimentais. Nas três superfícies de resposta em questão, o flúor na posição *orto* provoca um efeito indutivo mais forte, evidenciado ao comparar com os valores do tiofenol da tabela 1. Importante destacar que o uso de superfícies de resposta como método de tratamento matemático e estatístico dos resultados calculados neste trabalho está sendo usado pela primeira vez pelo nosso grupo de pesquisa e está sendo avaliado a sua aplicação.

Figura 4 – Superfícies calculadas para os isômeros do flúortiofenol em vários níveis de cálculos DFT.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

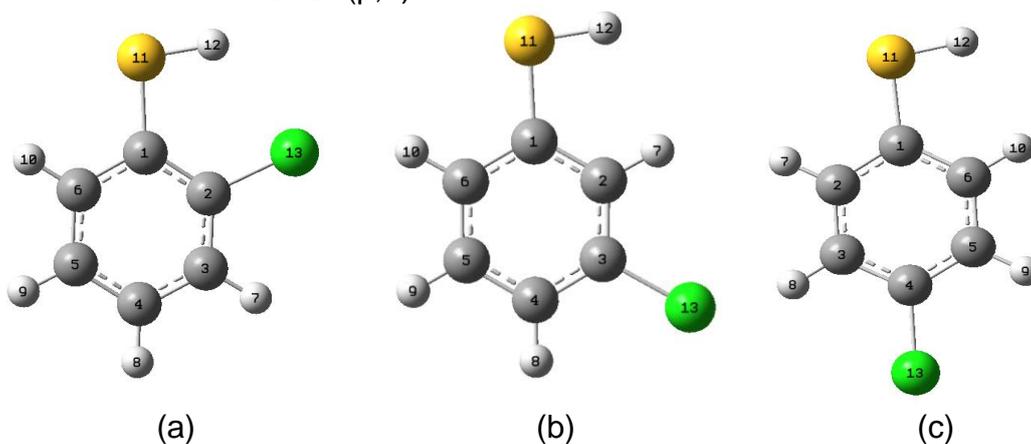
5.2 Clorotiofenol

O substituinte cloro, por ser menos eletronegativo comparado com o flúor, tenderá ser um retirador de elétrons, com menor intensidade que o flúor. Portanto, deverá estabilizar o monômero do tiofenol, pelo efeito indutivo, sobretudo nos isômeros *orto* e *meta*, já que o efeito indutivo perde força na posição *para*, mas não tão quanto o que ocorre quando o substituinte é o flúor.

Um outro efeito que deverá ser também considerado nos isômeros *orto* tiofenóis substituídos é o efeito estéreo, que no caso do cloro é maior que o efeito causado pelo flúor, isso justificado pelo raio atômico que é maior no cloro. A estabilização de ambos os tiofenóis substituídos poderá ter a contribuição da ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do S–H e o F, no *orto* flúortiofenol e entre o hidrogênio do S–H e o Cl no *orto* clorotiofenol. O efeito indutivo, o efeito estéreo e a ligação de hidrogênio intramolecular poderão contribuir na estabilização dos monômeros dos tiofenóis substituídos, quando comparados com o tiofenol.

A geometria otimizada dos isômeros do cloro tiofenol é planar, como o grupo S–H voltado para que o hidrogênio esteja mais próximo possível do substituinte, produzindo dessa forma, uma estrutura de maior estabilidade para os isômeros *orto* e *meta*. As geometrias otimizadas dos isômeros do clorotiofenol estão representadas na figura 5 com a mesma numeração utilizada nos cálculos.

Figura 5 – Estrutura molecular otimizada dos isômeros do clorotiofenol, com o substituinte flúor localizado nas posições *orto* (a), *meta* (b) e *para* (c) no nível de cálculo DFT/B3LYP/6-31G+(p,d).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

As energias internas e a entalpia de reação de dissociação do hidrogênio do grupo S–H dos isômeros do clorotiofenol, em vários níveis de cálculo estão apresentados na Tabela 3. De acordo com os maiores valores das entalpias de dissociação de todos os isômeros do clorotiofenol, quando comparados aos isômeros do flúortiofenol, percebe-se a maior estabilidade quando o substituinte é o cloro. Pelo efeito indutivo causado pela retirada de elétrons do flúor e do cloro, poderia se esperar a estabilidade maior para os isômeros do flúor como substituinte pela eletronegatividade maior do que o substituinte cloro. O flúor apresenta um comportamento anômalo por conta da sua alta eletronegatividade e pelo seu pequeno raio atômico, o que pode justificar esse resultado de menor estabilidade quando comparado ao cloro como substituinte. Outra possibilidade poderá está relacionado a ligação de hidrogênio intramolecular entre o cloro e o hidrogênio ser mais intensa que a ligação com o flúor, cuja justificativa é a menor distância entre o cloro e o hidrogênio do grupo S–H, quando comparada a distância entre o hidrogênio e o flúor.

Tabela 3 – Variações de energia interna e de entalpia para o clorotiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, wb97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G +(d), 6-31G +(p,d) e 6-31G ++(2p,3d).

		CLORO					
		ORTO		META		PARA	
		ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0
		(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)
B3LYP6 - 6-31G	(d)	312,46	314,94	307,62	310,1	302,64	305,122
	(+d)	314,03	316,51	309,03	311,51	303,82	306,304
	(+d,p)	323,04	325,53	317,58	320,06	312,33	314,811
	(++2p,3d)	326,67	329,15	321,54	324,02	315,79	318,266
wb97x-D - 6-31G	(d)	323,6	326,1	316,6	319,1	312,2	314,7
	(+d)	324,8	327,3	320	322,5	312,9	315,4
	(+d,p)	333,9	336,3	328,6	331,1	321,5	324
	(++2p,3d)	363,6	366	329,2	331,7(337) ^a	324,2	326,7(332) ^a
B2PLYP-D3 - 6-31G	(d)	313,58	316,06	306,03	308,51	303,83	306,309
	(+d)	314,82	317,3	309,34	311,82	304,43	306,908
	(+d,p)	330,29	332,77	324,42	326,9	319,45	321,934
	(++2p,3d)	335,32	337,8	329,63	332,11	324,02	326,494

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

^aRIMARČÍK, J. et al. Computational and Theoretical Chemistry, v. 967, n. 2, p. 273–283, 2011.

A entalpia experimental de dissociação do *meta* clorotiofenol foi de 337 kJ/mol e o valor calculado no nível de cálculo ω b97X-D/6-31G ++(2p,3d) foi igual a 331,7 kJ/mol. A entalpia experimental de dissociação do *para* clorotiofenol foi de 332 kJ/mol e o valor calculado no nível de cálculo ω b97X-D/6-31G ++(2p,3d) foi igual a 326,7 kJ/mol. Ao comparar os valores experimentais da literatura e os calculados neste trabalho, verifica-se uma ótima concordância.

O estudo do efeito do tamanho do conjunto de funções de base e o efeito da posição do substituinte no anel aromático poderá ser analisado a partir das superfícies de resposta das entalpias de reação calculadas em todos os níveis de cálculo que são apresentadas na figura 6.

A superfície de resposta com o funcional B3LYP apresenta aumento do valor da entalpia de dissociação no sentido do aumento do tamanho do conjunto de funções de base, evidenciando que com o aumento do nível de cálculo, melhor descrição termoquímica do sistema.

Quanto ao efeito da posição do cloro no anel aromático, o efeito indutivo é descrito pela superfície de resposta, apresentando a diminuição desse efeito químico com o aumento da distância entre o substituinte e o grupo S–H, podendo ser visto uma superfície de resposta crescente no sentido da posição *orto*.

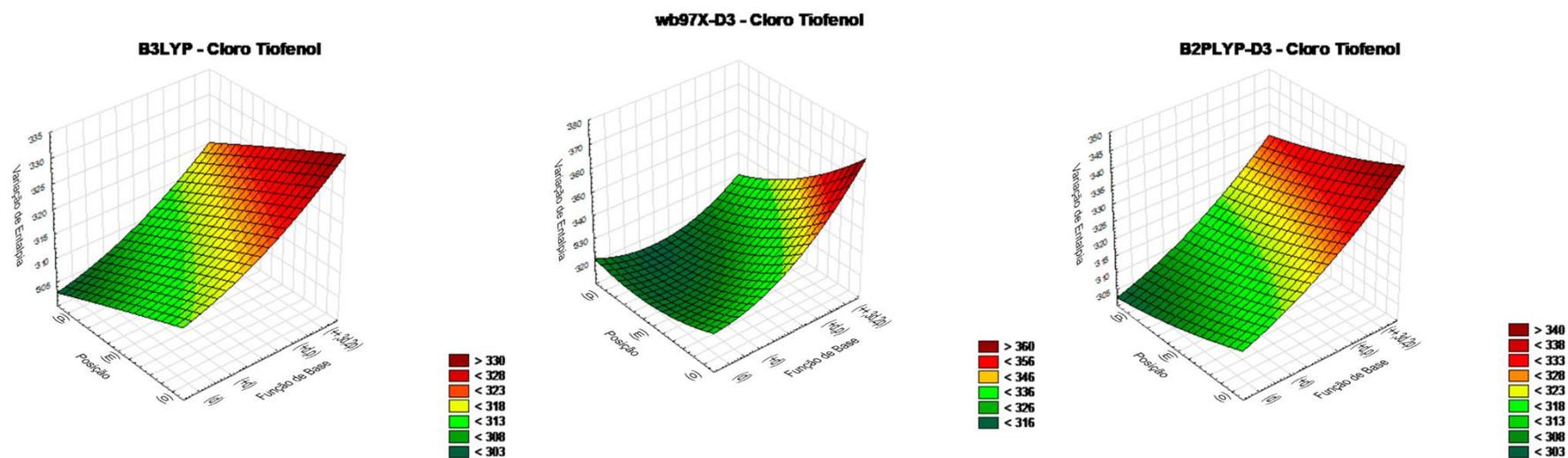
O efeito indutivo do cloro estabiliza o tiofenol e como consequência, pela mudança na densidade eletrônica do grupo sulfidríla, fortalece a ligação entre o enxofre e o hidrogênio. Esse comportamento é evidenciado pelos valores de entalpias de dissociação maiores no clorotiofenol, quando comparados as mesmas entalpias no tiofenol.

Portanto, o funcional B3LYP descreve satisfatoriamente, do ponto de vista qualitativo, o efeito eletrostático indutivo causado pelo substituinte cloro.

As superfícies de resposta para os dois funcionais híbridos com fatores de dispersão podem ser observadas na figura 6. Ambas superfícies descrevem o efeito indutivo do cloro no anel aromático, apresentando a diminuição desse efeito eletrostático com o aumento da distância entre o substituinte e o grupo S–H.

O efeito do tamanho do conjunto de funções de base também é evidenciado nas superfícies de resposta dos funcionais ω b97X-D e B2PLYP-D3 (Figura 6). Com o aumento do nível de cálculo, as superfícies apresentam o comportamento crescente, convergindo ambas superfícies no sentido de maior tamanho do conjunto de funções de base e da posição *orto*.

Figura 6 – Superfícies calculadas para os isômeros do clorotiofenol em vários níveis de cálculos DFT.

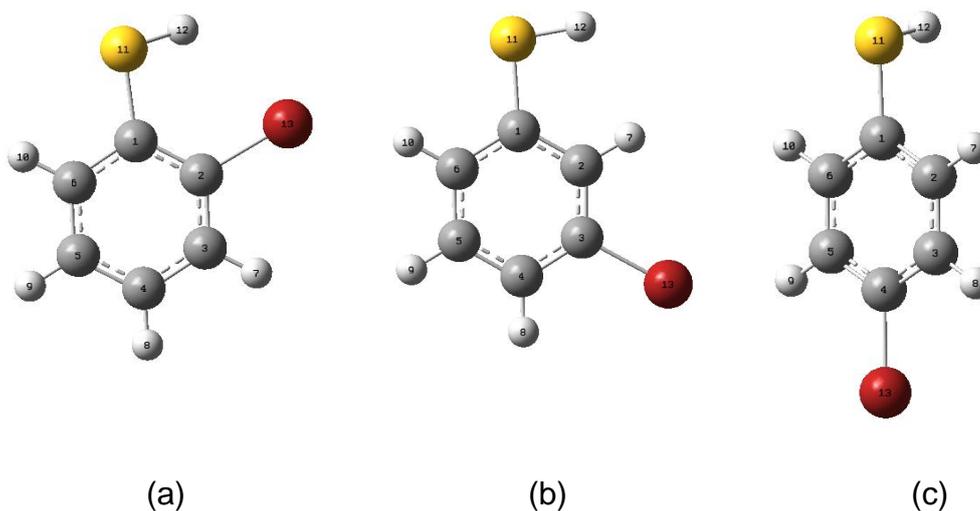


Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

5.3 Bromotiofenol

As geometrias otimizadas dos isômeros do bromotiofenol estão representadas na figura 7 com a mesma numeração utilizada nos cálculos, produzindo dessa forma, uma estrutura de maior estabilidade.

Figura 7 – Estrutura molecular otimizada dos isômeros do bromotiofenol, com o substituinte flúor localizado nas posições *orto* (a), *meta* (b) e *para* (c) no nível de cálculo DFT/B3LYP/6-31G+(p,d).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Semelhante ao flúor e ao cloro, o bromo é retirador de elétrons, estabilizando o tiofenol pelo efeito indutivo. Esse efeito indutivo, para o isômero *orto* bromotiofenol é esperado ser menor que os efeitos observados para o flúor e cloro tiofenóis, justificado pela menor eletronegatividade do bromo quando comparado ao cloro e ao flúor. Como já citado, o flúor apresenta um comportamento anômalo e os efeitos indutivos do Cl e do Br como substituintes retiradores de elétrons do anel aromático, estabilizam mais os tiofenóis substituídos quando comparado ao flúor como substituinte.

Tabela 4 – Variações de energia interna e de entalpia para o bromotiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, wb97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G +(d), 6-31G +(p,d) e 6-31G ++(2p,3d).

		BROMO					
		<i>ORTO</i>		<i>META</i>		<i>PARA</i>	
		ΔU_{R^0}	ΔH_{R^0}	ΔU_{R^0}	ΔH_{R^0}	ΔU_{R^0}	ΔH_{R^0}
		(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)
B3LYP6 – 6-31G	(d)	313,76	316,24	307,61	310,09	302,76	305,24
	(+ d)	314,28	316,76	309,27	311,75	304,65	307,13
	(+ d,p)	323,83	326,32	317,81	320,3	313,18	315,66
	(++2p,3d)	327,14	329,62	321,56	324,04	315,3	317,78
wb97x-D – 6-31G	(d)	325	327,48	318,87	321,35	311,47	313,95
	(+ d)	325,03	327,51	320,03	322,51	312,94	315,42
	(+ d,p)	334,93	337,41	328,61	331,09	321,51	323,99
	(++2p,3d)	358,7	361,19	331,77	334,25	323,05	325,53
B2PLYP- D3 – 6-31G	(d)	315,11	317,59	306,14	308,63	302,68	305,16
	(+ d)	312,36	314,84	309,69	312,17	304,04	306,52
	(+ d,p)	331,27	333,75	324,74	327,23	319,01	321,49
	(++2p,3d)	353,89	356,37	329,67	332,14		

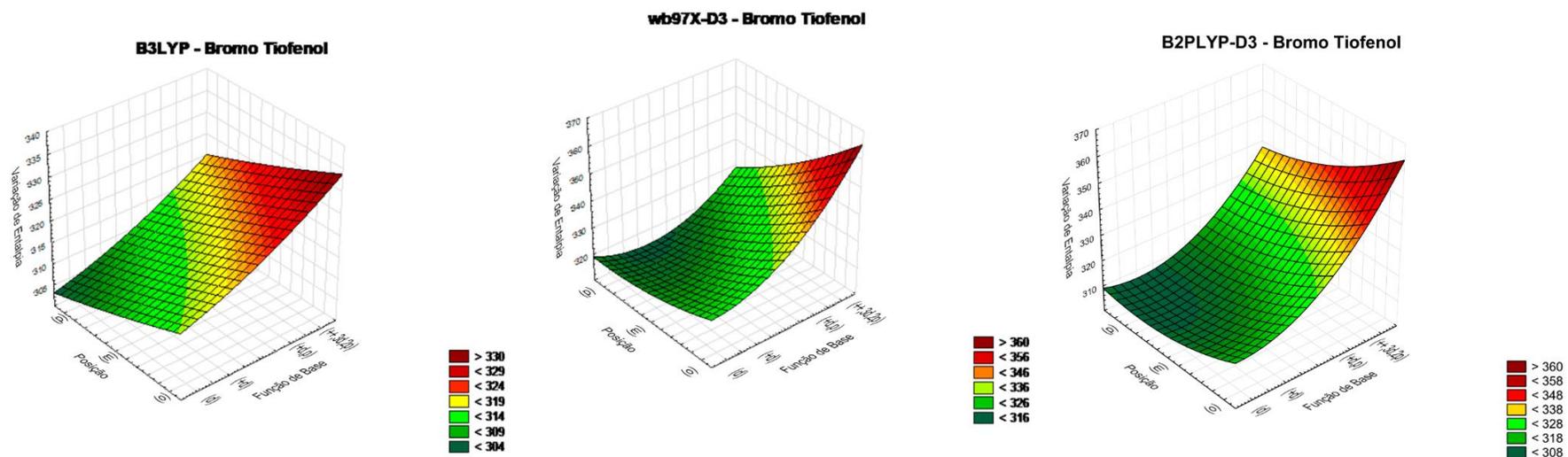
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

A tabela 4 apresenta os valores das energias internas e entalpias da reação de dissociação do hidrogênio da ligação S–H dos isômeros do bromotiofenol, calculadas em vários níveis de cálculos. Verificou-se que os resultados das propriedades termoquímicas de reação para o bromo como substituinte é semelhante aos resultados obtidos para o cloro. O efeito indutivo produzido pela retirada de elétrons do anel aromático pelo bromo, estabiliza o tiofenol, fortalecendo a ligação S–H, com esse efeito diminuindo com o aumento da distância entre o bromo e o grupo sulfidríla.

Os efeitos do tamanho do conjunto de funções de base, como o efeito das posições do bromo no anel aromático poderá ser visualizado nas superfícies de resposta da figura 8.

A posição *orto* como sendo a de maior efeito indutivo e o maior nível de cálculo correspondendo como os maiores valores de entalpia descreve um comportamento observado para os substituintes flúor e cloro. As superfícies de respostas calculadas para os três halogênios são bastantes semelhantes, isto é, apresentam a superfície crescente sempre no sentido convergente a posição *orto* e ao maior nível de cálculo.

Figura 8 – Superfícies calculadas para os isômeros do bromotiofenol em vários níveis de cálculos DFT.



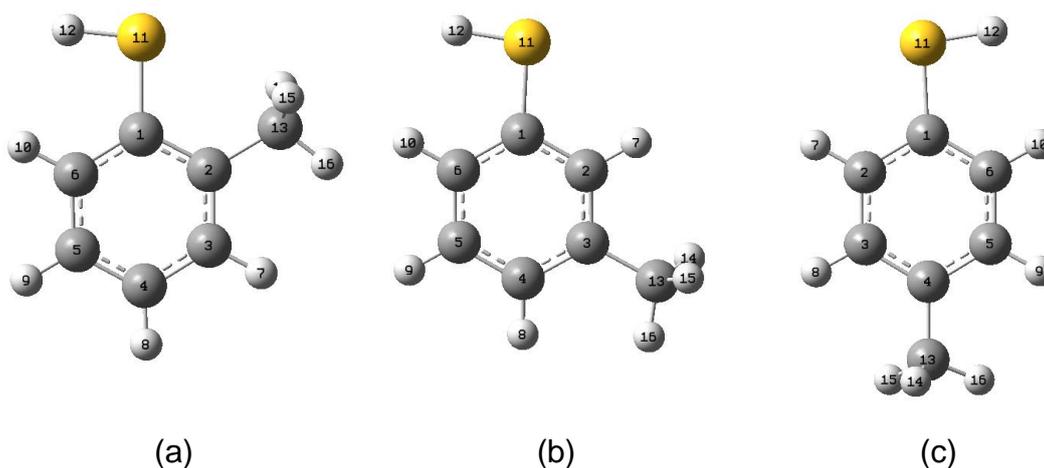
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

5.4 Metiltiofenol

O cálculo de frequência foi realizado para verificar se a espécie otimizada representava uma espécie de mínimo, como também para obter os resultados termoquímicos das espécies investigadas.

Em todos os três isômeros de posição do metiltiofenol, o grupo sulfidril está no plano do anel na sua conformação de mínimo global.

Figura 9 – Estrutura molecular da análise conformacional do confômero metiltiofenol nas posições *orto* (a), *meta* (b) e *para* (c). no nível de cálculo B3LYP /6-31G +(d)



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

O substituinte metil no anel aromático se comporta como doador de elétrons através de uma hiperconjugação que ocorre com o orbital p do carbono do substituinte e os orbitais p das ligações π . Essa doação de elétrons ao anel aromático, provoca a mudança da densidade eletrônica em partes da molécula. Essa mudança da densidade eletrônica produz uma desestabilização no monômero, resultando na diminuição da força de ligação S–H. Portanto, com o efeito da hiperconjugação, a entalpia de dissociação da ligação S–H tenderá a diminuir quando comparada a essa mesma entalpia do tiofenol. Esse efeito químico ocorre preferencialmente nas posições *orto* e *para*. Assim, o metil na posição *meta*, tenderá a não desestabilizar o tiofenol, diferente do que poderá ocorrer como o efeito do metil nas posições *orto* e *para*.

A tabela 5 apresenta as propriedades termoquímicas da dissociação do hidrogênio da ligação S–H calculadas em vários níveis DFT. Os valores da tabela 5

(metil tiofenol) serão comparados com os valores da tabela 1 (tiofenol), sempre com o mesmo nível de cálculo.

Analisando os valores das propriedades termoquímicas calculados para os isômeros do metil tiofenol, em todos os níveis de cálculos, percebe-se que não houve diferença nas energias de dissociação do hidrogênio do tiofenol e da dissociação do hidrogênio dos isômeros do tiofenol. Esses resultados podem ser justificados pelo fato que o metil é um fraco doador de elétrons ao anel, com essa doação ocorrendo de forma efetiva quando há o alinhamento dos orbitais p do carbono com os orbitais p das ligações π do anel aromático. Fica mais evidente esse comportamento do metil como fraco doador de elétrons ao anel aromático, quando se faz a comparação com outros doadores, como por exemplo, o grupo amino e o metóxi.

Tabela 5 – Variações de energia interna e de entalpia para o metiltiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G +(d), 6-31G +(p,d) e 6-31G ++(2p,3d).

		METIL					
		ORTO		META		PARA	
		ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0
		(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)
B3LYP6 - 6-31G	(d)	304,513	306,994	303,161	305,642	299,339	301,82
	(+ d)	306,262	308,743	305,493	307,974	300,722	303,203
	(+ d,p)	314,606	317,087	313,348	315,829	309,171	311,652
	(++2p,3d)	314,606	317,087	317,363	319,844	309,171	311,652
ω b97x-D - 6-31G	(d)	313,2	315,7	309,4	311,9	311,1	313,6
	(+ d)	314,4	316,9	311,2	313,7	309,5	311,9
	(+ d,p)	322,9	325,3	319,1	321,6	318	320,5 (292,0) ^b
	(++2p,3d)	325,8	328,3	322,3	324,8	323,6	326,1
B2PLYP- D3 - 6-31G	(d)	303,673	306,157	301,657	304,138	297,795	300,273
	(+ d)	304,933	307,415	302,465	304,949	303,529	306,01
	(+ d,p)	319,825	322,306	315,123	317,604	313,847	316,328
	(++2p,3d)	326,909	329,39	325,268	327,749	320,902	323,38

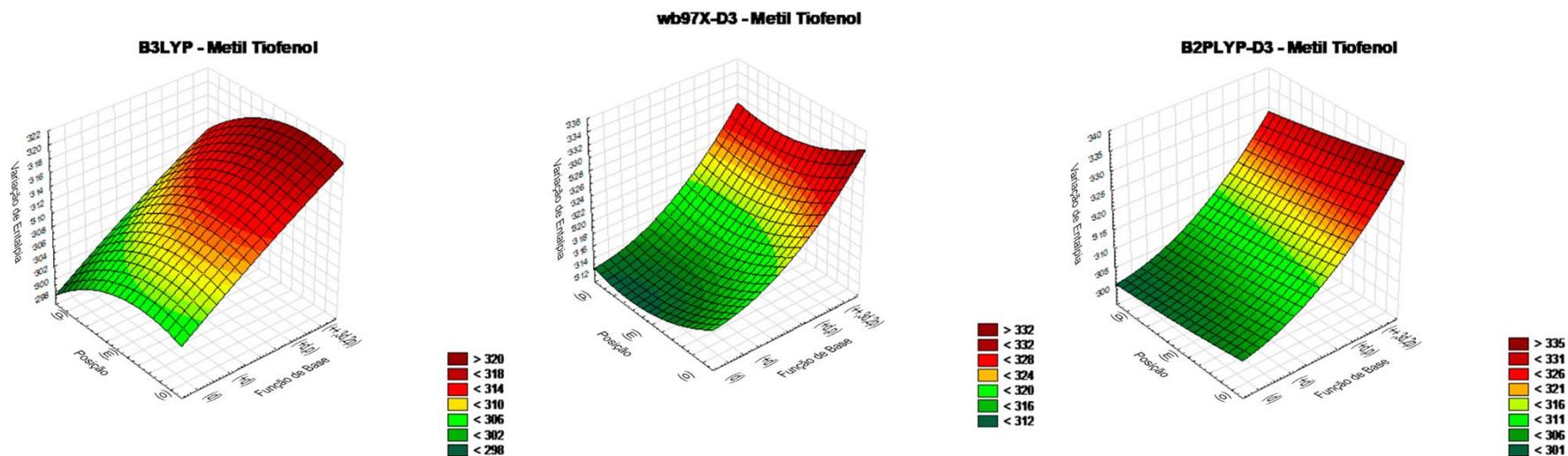
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

^bSANTOS, R. M. B. et al. S-H Bond Dissociation Enthalpies in Thiophenols: A Time-Resolved Photoacoustic Calorimetry and Quantum Chemistry Study. J. Phys. Chem. Portugal, p. 9883-9889, 2002.

A figura 10 apresenta as três superfícies de resposta para os isômeros do metil tiofenol em vários níveis de cálculo do DFT. O efeito das posições do metil no anel aromático, como também o efeito do conjunto das funções de base é observado nas superfícies de respostas, nos vários níveis de cálculos.

A superfície de resposta do funcional B3LYP representa o efeito doador de elétrons pelo efeito de hiperconjugação de forma mais satisfatória, quando comparado as superfícies de resposta dos funcionais ω b97X-D e B2PLYP-D3. A justificativa desse entendimento se explica pela geometria da superfície de resposta do B3LYP de forma parabólica, com concavidade voltada para baixo, com valores menores da entalpia de ligação para os isômeros do *orto* e *para* metil tiofenol. O efeito químico da hiperconjugação no anel com o metil ocorre de forma mais acentuada quando o metil se encontra nas posições *orto* e *para*.

Figura 10 – Superfícies de respostas calculadas para os isômeros do metiltiofenol em vários níveis de cálculos DFT.



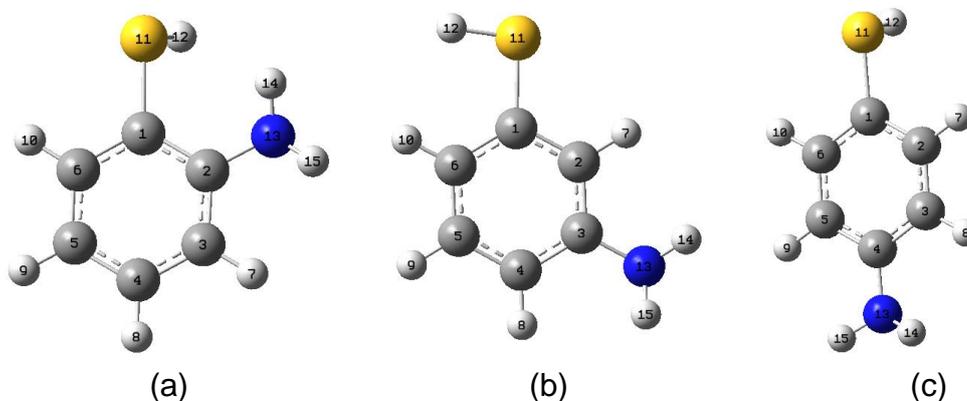
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023

Usando a calorimetria fotoacústica, Santos (2002) obteve a variação de entalpia para o *para*-metiltiofenol na posição de 292 kJ/mol. A tabela 5 apresenta o valor da entalpia calculada para o *para*-metil-tiofenol com a função de base 6-31G+(p,d) igual a 320 kJ/mol, apresentação uma diferença de 28,5 kJ/mol do valor citado experimentalmente.

5.5 Aminotiofenol

As estruturas otimizadas do confômeros, *orto*-aminotiofenol, *meta*-aminotiofenol e *para*-aminotiofenol para os níveis de cálculos DFT/B3LYP, com os conjuntos de bases, 6-31G(d), 6-31G+(d) e 6-31G+(p,d).

Figura 11 – Estrutura molecular da análise conformacional do confômero aminotiofenol nas posições *orto* (a), *meta* (b) e *para* (c).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

O substituinte amino é considerado um doador de elétrons para o anel, produzindo mudanças na densidade de elétrons em partes da molécula. Essa mudança de densidade eletrônica, desestabiliza o monômero, conseqüentemente todas as ligações químicas, inclusive a ligação S–H. No caso do amino, a doação de elétrons ocorre com o efeito mesomérico dos pares de elétrons livres do nitrogênio do grupo amino. O efeito mesomérico produz estruturas de ressonância, que afeta a densidade eletrônica do enxofre do grupo S–H quando o substituinte amino está nas posições *orto* e *para*.

Na tabela 6 são apresentados os parâmetros termoquímicos da dissociação do hidrogênio da ligação S–H dos isômeros do aminotiofenol em vários níveis de cálculo. Os resultados descrevem o efeito mesomérico do substituinte amino no

anel, por apresentar as energias internas e entalpia de ligação do grupo sulfidrilas menores que as do tiofenol (tabela 1), coerente com o efeito desestabilizador do grupo amino, além de acentuar esse efeito quando o amino encontra-se nas posições *orto* e *para*, quando comparado com o amino na posição *meta* nos três funcionais B3LYP, wb97X-D3 e B2PLYP-D3.

Tabela 6 – Variações de energia interna e de entalpia para o amino tiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, wb97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G +(d), 6-31G +(p,d) e 6-31G ++(2p,3d).

		AMINO					
		ORTO		META		PARA	
		ΔU_{R^0}	ΔH_{R^0}	ΔU_{R^0}	ΔH_{R^0}	ΔU_{R^0}	ΔH_{R^0}
		(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)
B3LYP6 - 6-31G	(d)	280,13	282,61	302,84	305,32	283,24	285,73
	(+ d)	283,78	286,26	304,85	307,33	285,74	288,22
	(+ d,p)	291,59	294,07	313,38	315,86	294,03	296,51
	(++2p,3d)	292,44	294,92	317,42	319,9	297,37	299,85
wb97x-D - 6-31G	(d)	292,63	295,11	313,19	315,67	296	298,48
	(+ d)	295,58	298,07	314,53	317,01	298,06	300,54
	(+ d,p)	303,46	305,94	323,14	325,63	306,36	308,84
	(++2p,3d)	303,78	306,26	326,3	331,96	308,68	311,16
B2PLYP-D3 - 6-31G	(d)	280,78	283,27	301,62	304,1	282,81	285,29
	(+ d)	281,54	284,02	302,81	305,29	284,81	287,29
	(+ d,p)	295,94	298,42	317,92	320,4	299,77	302,25
	(++2p,3d)	302,04	304,52	325,48	327,95	306,19	308,67

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Porém, o comportamento do amino difere do metil quando analisamos a variação das posições (*orto*, *meta* ou *para*) para uma mesma função de base para funcionais diferentes.

A variação da entalpia do amino quando analisado da posição *orto* para a *meta* esses valores aumentam, o mesmo não acontece quando comparamos da posição *meta* para a posição *para* os valores das energias internas e a variação da entalpia diminui acentuadamente para os funcionais citados anteriormente.

De acordo com Rimarčík et al. (2011), esse comportamento pode ser explicado por que o radical amino é um doador elétrons, que aumentam a densidade eletrônica do tiofenol, enfraquecendo a ligação S-H com seu efeito indutivo positivo. Esse substituinte participa de ligações de hidrogênio, além de ser doadores de

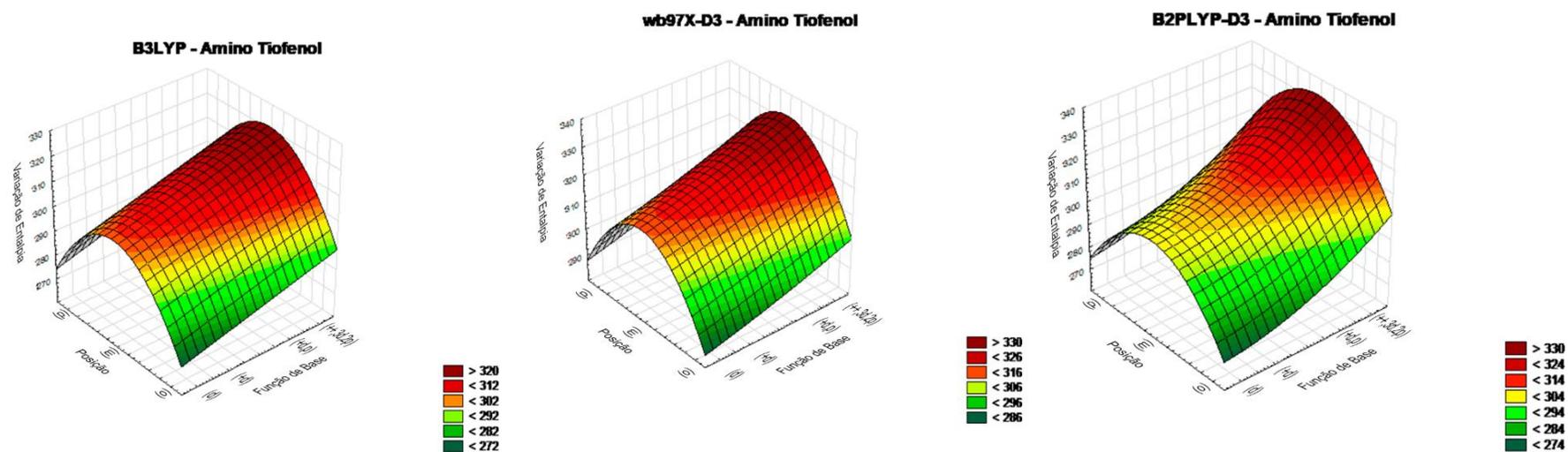
elétrons, esse efeito ocorre preferencialmente nas posições *orto* e *para* (ATKINS & JONES *et al.*, 2011).

De acordo com os gráficos, podemos considerar os resultados coerentes, considerando que o isômero *meta* o mais estável entre os três confômeros do amino-tiofenol quando comparado com os resultados do tiofenol obtidos nos mesmos níveis de cálculos de acordo com a tabela 1. Não encontramos valores experimentais na literatura para compararmos com os valores teóricos deste trabalho.

A figura 12 apresenta as três superfícies de resposta para as posições do grupo amino no anel aromático, confrontado com o aumento do tamanho do conjunto de funções de base.

O efeito mesomérico provocado pelo grupo amino é descrito nos três níveis de cálculo, com as entalpias da ligação S–H maiores para o amino na posição *meta*, produzindo uma superfície de resposta em formato parabólico com concavidade para baixo, com valores de entalpias de ligação menores para o amino nas posições *orto* e *para*.

Figura 12 – Superfícies de respostas calculadas para os isômeros do amino tiofenol em vários níveis de cálculos DFT.



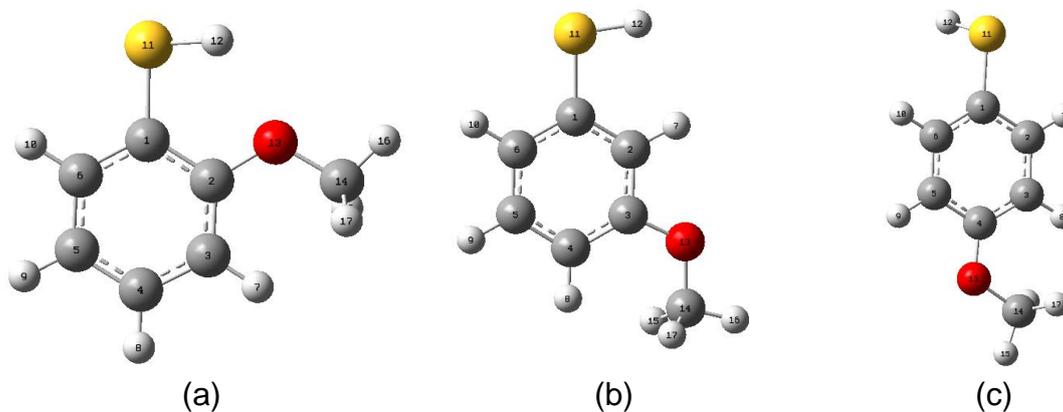
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

A descrição do efeito mesomérico do grupo amino pode ser considerado muito satisfatório por todos os níveis de cálculo de forma qualitativa. Mas o aumento do conjunto de funções de base sinaliza para valores de entalpia de ligação maiores, mais coerentes quando comparados com os resultados experimentais.

5.6 Metóxitiofenol

Em todos os três isômeros de posição do metóxitiofenol, o grupo sulfidril está no plano do anel na sua conformação de mínimo global.

Figura 13 – Estrutura molecular da análise conformacional do confômero metóxitiofenol nas posições *orto* (a), *meta* (b) e *para* (c). no nível de cálculo B3LYP /6-31G +(d).



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

O substituinte metóxi é um doador de elétrons ao anel aromático através dos elétrons livres do oxigênio. Esse efeito químico é do tipo mesomérico, porém o grupo metil ligado ao oxigênio, descoloca a densidade eletrônica do oxigênio, tornando o efeito mesomérico do grupo metóxi menos intenso do que o ocorre com o grupo amino.

Com o efeito químico de doação de elétrons ao anel aromático do tiofenol e consequentemente mudança da densidade eletrônica em partes da molécula, esse efeito mesomérico desestabiliza o monômero, diminuindo a força de ligação S–H.

Tabela 7 – Variações de energia interna e de entalpia para o metóxi tiofenol calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G +(d), 6-31G +(p,d) e 6-31G ++(2p,3d).

		METÓXI					
		ORTO		META		PARA	
		ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0	ΔU_R^0	ΔH_R^0
		(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)	(kJ/mo)
B3LYP6 - 6-31G	(d)	305,93	308,42	306,81	309,29	290,75	293,23
	(+ d)	309,73	312,21	308,62	311,1	293,02	295,51
	(+ d,p)	318,61	321,09	317,17	319,66	301,5	303,98
	(++2p,3d)	320,33	322,81	320,96	323,44	303,84	306,33
ω b97x-D - 6-31G	(d)	315,53	318,01	319,18	321,66	302,45	304,93
	(+ d)	321,86	324,34	320,37	322,85	304,24	306,71
	(+ d,p)	330,93	333,41	328,98	331,46	312,7	315,18
	(++2p,3d)	328,96	331,44	329,34	331,82	314,23	316,71
B2PLYP-D3 - 6-31G	(d)	305,35	307,83	304,89	307,38	289,79	292,27
	(+ d)	308,31	310,78	305,69	308,17	291,58	294,06
	(+ d,p)	323,47	325,95	323,56	326,04	306,59	309,07
	(++2p,3d)	329,23	331,71	328,49	330,97	311,91	314,38

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Os parâmetros termoquímicos dessa ligação calculados em vários níveis de cálculo para os isômeros do metóxi tiofenol estão na tabela 7.

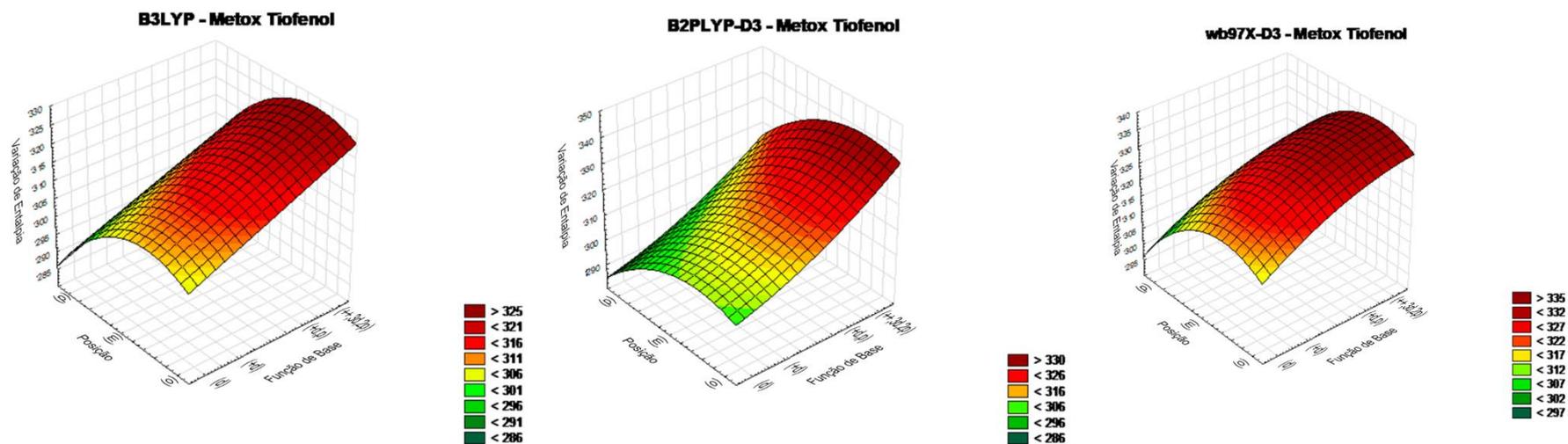
O efeito mesomérico do substituinte metóxi é verificado nos resultados calculados que estão na tabela 7, justificado pela diminuição dos valores termoquímicos, quando comparados com os valores calculados para o tiofenol (Tabela 1). Essa diminuição é evidenciada de forma mais acentuada quando o metóxi está nas posições *orto* e *para*, de acordo com a previsão do efeito mesomérico. Os valores da tabela 7 estão coerentes também quando comparados com os valores da tabela 6 do substituinte amino, já citado como um doador de elétrons mais forte do que o grupo metóxi e que provoca uma desestabilização no monômero do tiofenol.

As superfícies de respostas dos valores de entalpia de ligação S–H do efeito das posições do grupo metóxi e do tamanho do conjunto das funções de base, em vários níveis de cálculo, estão representadas na figura 14.

Alguns aspectos podem ser visualizados nas superfícies de resposta dos isômeros do metóxi tiofenol. A primeira é a representação do efeito mesomérico do grupo metoxi no tiofenol, com superfícies muito semelhantes às do amino tiofenol, por

provocar o mesmo efeito químico do metóxi no monômero. Destaca-se que apesar das semelhanças entre as superfícies de respostas dos substituintes amino e metóxi, o comportamento parabólico é mais evidenciado para o amino, resultado de acordo com a previsão do efeito mesomérico mais intenso do amino, quando comparado ao efeito mesomérico do grupo metóxi.

Figura 14 – Superfícies de respostas calculadas para os isômeros do metóxi tiofenol em vários níveis de cálculos DFT.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

5.7 Energia livre de Gibbs de reação

A tabela 8 apresenta parâmetros termoquímicos da energia livre de Gibbs calculados para os confômeros, fluortiofenol, clorotiofenol, bromotiofenol, metiltiofenol, metoxitiofenol e aminotiofenol nas posições (*orto*, *meta* e *para*) respectivamente, em três níveis de cálculo DFT, com os funcionais B3LYP, ω b97X-D3 e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G(d), 6-31G(+d), 6-31G(+d,p) e 6-31G++(2p,3d).

Tabela 8 – Variação da energia de Gibbs para a reação de dissociação do hidrogênio do grupo sulfidríla para os monômeros tiofenol substituído pelo flúor, cloro, bromo, amino, metil e metoxi nas posições *orto*, *meta* e *para*, calculados com a metodologia DFT com os funcionais B3LYP6, ω b97X-D e B2PLYP-D3 e os conjuntos de funções de bases 6-31G (d), 6-31G+(d), 6-31G+(p,d) e 6-31G++(2p,3d).

		FLÚOR	CLORO	BROMO	AMINO	METIL	METOXI
B3LYP - 6-31G		ΔG_R° (kJ/mol)					
(d)	<i>ORTO</i>	280,65	283,06	284,16	247,17	273,2	277,55
	<i>META</i>	277,69	278,49	278,14	273,8	274,61	278,95
	<i>PARA</i>	270,83	273,47	269,48	253,87	270,23	261,64
(+d)	<i>ORTO</i>	284,77	285,25	285,32	251	275,17	284,15
	<i>META</i>	279,74	280,3	280,1	275,95	277,19	281,6
	<i>PARA</i>	272,72	275,2	271,42	256,27	272,28	264,06
(+d,p)	<i>ORTO</i>	292,89	293,65	294,15	259,19	283,52	290,38
	<i>META</i>	288,32	288,8	288,62	284,45	285,78	290,2
	<i>PARA</i>	281,21	283,76	279,95	264,26	280,81	272,54
(++2p,3d)	<i>ORTO</i>	295,07	296,26	297,06	263,54	287,07	290,98
	<i>META</i>	291,71	292,12	291,85	287,85	289,09	292,21
	<i>PARA</i>	285,22	286,74	281,93	268,25	284,16	274,83

		FLÚOR	CLORO	BROMO	AMINO	METIL	METOX
wb97x-D - 6-31G		ΔG_R° (kJ/mol)					
(d)	ORTO	289,09	289,93	291,2	259,91	280,75	288,52
	META	286,86	290,74	285,38	283,42	284,23	285,57
	PARA	279,2	282,81	282,35	265,85	276,01	273,41
(+d)	ORTO	294,3	291,29	291,28	261,47	282,42	289,81
	META	288,35	286,71	286,61	284,96	285,79	286,81
	PARA	281,48	284,22	283,95	267,95	281,04	275,02
(+d,p)	ORTO	301,34	300,29	301,22	269,9	290,64	298,69
	META	297,15	295,3	295,19	293,66	293,62	295,43
	PARA	290,07	293,08	292,66	275,89	297,14	283,06
(++2p,3d)	ORTO	301,66	329,73	329,08	274,67	293,26	300,88
	META	299,98	300,68	298,24	296,05	296,43	299,96
	PARA	291,63	294,95	294,84	278,61	288,44	285,23

		FLÚOR	CLORO	BROMO	AMINO	METIL	METOXI
B2PLYP- D3 - 6-31G		ΔG_R° (kJ/mol)					
(d)	ORTO	281,14	280,07	281,57	248,83	272,62	277,74
	META	277,25	278,07	277,88	275,82	272,99	282,7
	PARA	270,54	270,7	269,56	253,78	268,57	261,05
(+ d)	ORTO	280,55	284,66	282,61	251,38	275,6	277,74
	META	276,32	276,38	276,63	273,84	272,11	276,81
	PARA	268,87	271,72	270,92	257,36	263,91	262,76
(+ d,p)	ORTO	295,74	299,94	297,71	265,8	290,39	293,09
	META	291,4	291,45	291,69	288,9	291,76	290,58
	PARA	283,86	286,74	285,88	272,41	284,77	277,85
(++2p,3d)	ORTO	303,08	305,74	324,34	272,88	295,99	300,26
	META	300,34	300,74	300,65	296,76	297,25	300,23
	PARA	292,35	296,03		277,59	292,5	283,16

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Verificou -se que todos os resultados dos cálculos apresentam valores de ΔG_R° positivos, já que a reação não é termodinamicamente espontânea.

Comparando os valores da energia de Gibbs para mesma função de base entre os isômeros, *orto*, *meta* ou *para*, observa-se na tabela 8 que os valores de ΔG_R° diminuem no sentido *orto*, *meta* e *para*, indicando um caráter menos espontâneo da reação para o isômero *orto* de todas as espécies estudadas nesse trabalho. Esse resultado poderá está associado a variação de entropia mais negativa dos isômeros *orto*, quando comparados com os isômeros *meta* e *para*. Todos os

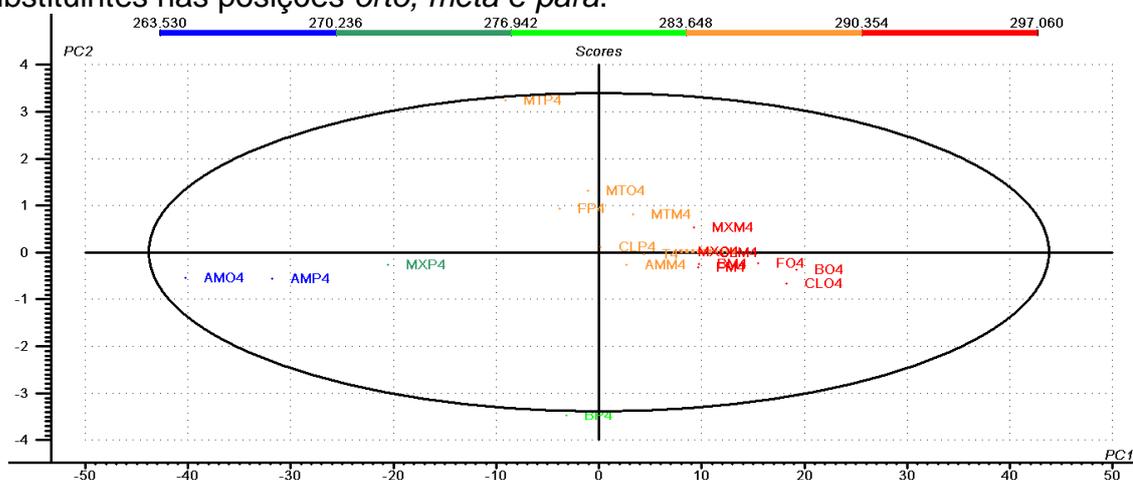
isômeros *orto* investigado nesse trabalho, possui uma estrutura molecular mais estável quando comparada aos isômeros *meta* e *para*. Portanto, como a energia de Gibbs é dada por ΔH subtraída do produto $T \cdot \Delta S$, valores mais negativos de ΔS para os isômeros *orto*, conferem valores maiores para o ΔG , isso para os tiofenóis substituídos estudados nesse trabalho.

Comportamento análogo acontece quando aumentamos o conjunto de função de base, conferindo valores maiores para o ΔG_R .

5.8 Análise dos componentes principais (PCA)

O estudo da reatividade dos tiofenóis substituídos, com ênfase na ligação S–H, em cada nível de cálculo, como por exemplo, o B3LYP/6-31G++(2p,3d), foi realizado a partir dos cálculos DFT de dezoito entalpias de ligação S–H. A técnica multivariada da análise dos componentes principais (PCA) foi utilizada com intuito de auxiliar na interpretação dos resultados dessa pesquisa, já que é uma metodologia que transforma linearmente um conjunto original de variáveis, inicialmente correlacionadas entre si, num conjunto substancialmente menor de variáveis não correlacionadas que contém a maior parte da informação do conjunto original (Kuang *et al.*, 2015).

Figura 15 –Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B3LYP/6-31G ++(2p,3d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023

Neste trabalho, foram realizados a análise dos componentes principais para todos os 12 níveis de cálculo. Nesse tópico, serão apresentados os três melhores níveis de cálculo para os três funcionais híbridos. Os demais resultados serão apresentados no apêndice.

O PCA das entalpias no nível de cálculo B3LYP/6-31G ++(2p,3d) está representado na figura 15. Os *orto* halogênios tiofenóis estão agrupados no quarto quadrante, a direita do tiofenol (molécula referência), caracterizando uma estabilização do tiofenol substituído, quando comparados com o tiofenol. Destaca-se o agrupamento desses resultados, com o *orto* flúortiofenol, mais próximo do tiofenol, quando comparado aos *orto* cloro e *orto* bromo tiofenóis, de acordo com os resultados PCA, o flúor estabiliza menos o monômero do tiofenol, quando comparado ao Cl e o Br. E o Br estabiliza mais, quando comparado com o Cl. Essa ordem crescente de estabilização, $F < Cl < Br$ está de acordo com a ligação de hidrogênio intramolecular entre os halogênios e o hidrogênio do S–H, com a interação S–H---Br, com possibilidade de ser a mais intensa de todas.

Quanto aos isômeros *meta* com os halogênios F, Cl e Br como substituintes e considerando que o efeito indutivo causado por esses retiradores de elétrons do anel aromático é puramente eletrostático, os resultados PCA indicam que o *meta* tiofenóis substituídos em questão, são menos estáveis quando comparados aos *orto* tiofenóis substituídos com os halogênios como substituintes, isto é, maior distância entre o substituinte e o grupo S–H, menor efeito indutivo.

Os *para* tiofenóis substituídos, com os halogênios como substituintes, de acordo com os resultados PCA, são agrupados próximo ao tiofenol, indicando que o efeito indutivo não ocorre para esses isômeros. Esse resultado está de acordo com a interação eletrostática entre o substituinte e o grupo S–H, que só desloca a densidade eletrônica quando a distância inter atômica é de até três átomos e na posição *para*, essa distância entre o enxofre do grupo sulfidril e o carbono 4 do anel aromático é de quatro átomos, portanto, efeito indutivo praticamente inexistente.

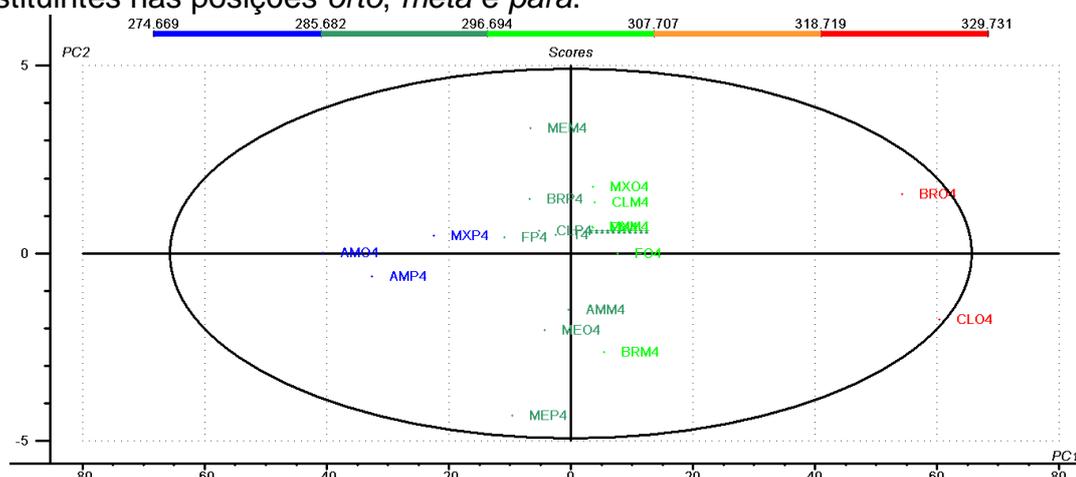
Os resultados PCA para os substituintes doadores de elétrons para anel aromático estão de acordo com os efeitos mesoméricos dos substituintes NH₂ e do OCH₃. Na figura 15, os monômeros *orto* e *para amino* tiofenol no segundo quadrante, afastado do tiofenol, na região do gráfico que indica desestabilização do tiofenol.

Percebe-se que o índice do PCA para os isômeros e questão, são cerca de duas vezes maiores que os índices dos isômeros *orto* tiofenóis substituídos com os halogênios como substituintes. Esse resultado indica que o retirador de elétrons amino nas posições *orto* e *para* desestabiliza o tiofenol cerca de duas vezes mais que os halogênios na posição *orto* estabilizam. Pode-se dizer que o efeito mesomérico é mais intenso que o efeito indutivo nessa situação investigada.

Outro resultado observado na figura 15 diz respeito ao *meta* amino e *meta* metóxi tiofenol. Como já discutido no início desse tópico, o amino e o metóxi são substituintes *orto para* dirigentes. O efeito mesomérico, portanto, tem uma maior probabilidade de ocorrer nesses isômeros, com uma probabilidade bastante reduzida de ocorrer nos isômeros *meta*. De acordo com os resultados PCA para o *meta* amino e o *meta* metóxi, ambos encontram-se agrupados muito próximos do tiofenol, indicando que o efeito mesomérico para esses isômeros inexistem.

O efeito de hiperconjugação que o substituinte CH_3 poderá causar no anel aromático depende do alinhamento dos orbitais p do carbono do metil e do orbitais p das ligações π do anel aromático. Os resultados PCA indicam que esse efeito não ocorreu nos isômeros do metil tiofenol. Esse resultado pode ser justificado por conta que a livre rotação do grupo CH_3 não foi considerado nessa pesquisa, portanto o alinhamento entre os orbitais p citados pode não ter ocorrido.

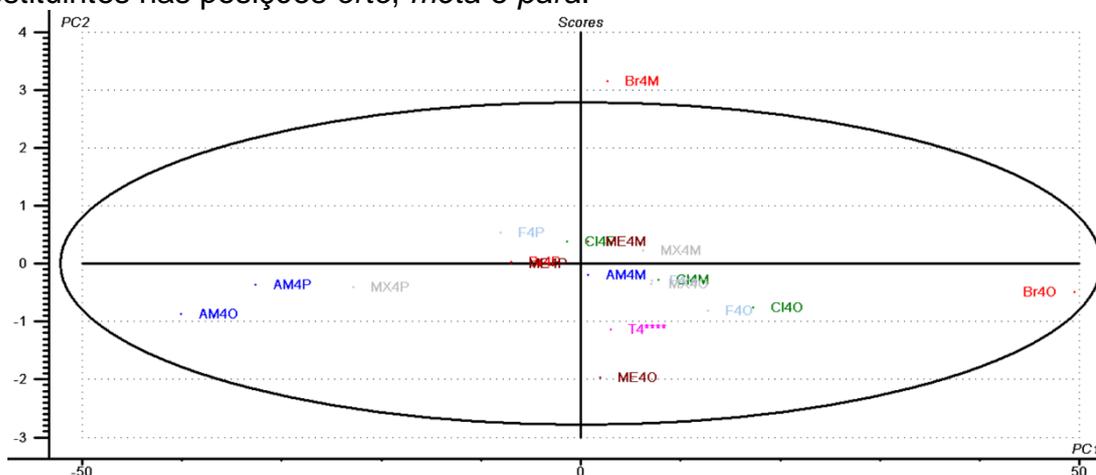
Figura 16 – Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo $\omega\text{B97x-D/6-31G}++(2p,3d)$ para os tiofenóis substituídos XPhSH , com $\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OCH}_3$, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023

Os resultados do PCA apresentados na figura 16 é referente ao nível de cálculo ω B97x-D/6-31G ++(2p,3d) e descreveu bem o efeito mesomérico dos substituintes doadores de elétrons NH_2 e OCH_3 , sobretudo nas posições *orto* e *para* do grupo amino e na posição *para* do grupo metóxi. Mas não descreveu satisfatoriamente o efeito indutivo dos isômeros *orto* cloro e *orto* bromo tiofenóis, com ambos localizados fora do diagrama do PCA. Os isômeros *para* F, *para* Cl e *para* Br, com efeitos indutivos de baixa intensidade, foram bem descrito nesse nível de cálculo, a partir da análise PCA. A não ocorrência de efeito de hiperconjugação do substituinte metil também foi observado na figura10.

Figura 17 – Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B2LYP-D3/6-31G ++(2p,3d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH_3 , NH_2 , OCH_3 , com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023

Os resultados PCA para o nível de cálculo B2LYP-D3/6-31G++(2p,3d) são apresentados na figura 17. Observa-se que descreveu bem o efeito mesomérico dos substituintes doadores de elétrons NH_2 e OCH_3 , como os demais níveis. Porém, em todos os resultados PCA apresentados nas figuras 15, 16 e 17, o *orto* metóxi tiofenol deveria se apresentar em um agrupamento próximo aos isômeros *orto* e *para* amino e *para* metóxi. Esse resultado deverá ser investigado posteriormente, já que o efeito mesomérico para o *orto* metóxi não foi observado pela análise multivariada de componentes principais.

6 CONCLUSÃO

O efeito indutivo dos retiradores de elétrons do anel aromático foi descrito de forma satisfatória pela metodologia DFT com os três funcionais híbridos usados nessa pesquisa. O bromo como substituinte na posição *orto* confere ao tiofenol substituído uma maior estabilidade, quando comparado aos substituintes Cl e F. Essa estabilidade é diminuída para os substituintes na posição *meta* e praticamente anulada com os substituintes na posição *para*. A interpretação desses resultados está relacionada pelo efeito indutivo ser um efeito químico puramente eletrostático, portanto, quanto maior a distância, menor o efeito indutivo. Esses resultados foram evidenciados a partir das energias internas e entalpias da dissociação do hidrogênio da ligação S–H calculadas nessa pesquisa.

O efeito mesomérico dos substituintes amino e metóxi foram bem descritos pelos doze níveis de cálculos usados. O amino como um forte doador de elétrons por conta de pares de elétrons livres, desestabiliza o monômero do tiofenol substituído quando comparado com o tiofenol, diminuindo a força de ligação S–H.

O comportamento do metóxi como um doador de elétrons mais fraco quando comparado com o amino foi observado nos resultados dos cálculos de energia de ligação S–H.

Os *para* amino e o *para* metóxi possuem energia de ligação S–H muito próximas da energia de ligação do tiofenol. Esse resultado está de acordo com as características do amino e do metóxi se comportarem com *orto para* dirigente.

Quanto ao efeito do conjunto de função de base, verificou-se que o aumento da função de base com o acréscimo de funções difusas e funções de polarização resulta em valores calculados que se aproximam dos valores experimentais, sempre convergindo para valores maiores de energia, quando o sistema em estudo é representando com o melhor conjunto de funções de base.

Quanto ao efeito do uso de diferentes funcionais híbridos, verificou-se com auxílio das superfícies de resposta e do método da análise de componentes principais, que há diferenças significativas nos resultados dos cálculos do B3LYP em comparação com o ω b97x-D, ambos com o mesmo conjunto de funções de base, como também entre o B2LYP-D3 e comparação ao B3LYP.

O efeito da hiperconjugação esperada para o substituinte CH₃ não foi observado nos resultados dos cálculos das propriedades termoquímica. Para que o efeito doador de elétrons do CH₃ seria necessário o alinhamento dos orbitais p do carbono com os orbitais do anel aromático. Subentende-se que esse alinhamento não estava presente nos cálculos realizados por essa pesquisa.

Foi observado que a metodologia das superfícies de resposta e a análise de componentes principais (PCA) auxiliaram na interpretação dos resultados das propriedades termoquímicas dos tiofenóis substituídos.

REFERÊNCIAS

- ABDI, H.; WILLIAMS, L. J. Principal component analysis. **Wiley interdisciplinary reviews: computational statistics**, v. 2, n. 4, p. 433-459, 2010.
- ATKINS, P.; JONES, L.; **Princípios de Química, questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 5ª Ed, Porto Alegre: Bookman, 2011.
- BAŞ, D.; BOYACI, İ. H. Modeling and optimization I: Usability of response surface methodology. **Journal of food engineering**, v. 78, n. 3, p. 836-845, 2007.
- BORDWELL, F. G. et al. Assessment of the Importance of Changes in Ground-State Energies on the Bond Dissociation Enthalpies of the O-H Bonds in Phenols and the S-H Bonds in Thiophenols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 15, p. 6605-6610, 1994.
- BOYD, D. B. Quantum chemistry program exchange, facilitator of theoretical and computational chemistry in pre-internet history. **American Chemical Society**, v. 1122, ed. 8, p. 221-273, 2013.
- BRAATEN, E.; LANGMACK, C.; SMITH, D. H. Born-Oppenheimer approximation for the X Y Z mesons. **Physical Review D**, v. 90, n. 1, p. 014044, 2014.
- BRERETON, R. G. et al. Chemometrics in analytical chemistry—part II: modeling, validation, and applications. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 410, p. 6691-6704, 2018.
- BRERETON, R. G. Pattern recognition in chemometrics. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 149, p. 90-96, 2015.
- BUNKER, P. R.; MILLS, I. M.; JENSEN, Per. The Planck constant and its units. **Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer**, v. 237, p. 106594, 2019.
- CEDERBAUM, L. S. Born–Oppenheimer approximation and beyond for time-dependent electronic processes. **The Journal of chemical physics**, v. 128, n. 12, p. 124101, 2008.
- CHANDRA, A. K.; NAM, P. C.; NGUYEN, M. T. The S-H Bond Dissociation Enthalpies and Acidities of *Para* and *Meta* Substituted Thiophenols: A Quantum Chemical Study, **The Journal of Physical Chemistry**, v. 107, ed. 43, p. 9182-9188, 2003.
- COMBES, J.; DUCLOS, P.; SEILER, R. The born-oppenheimer approximation. In: Rigorous atomic and molecular physics. **Springer**, Boston, p. 185-213, 1981.
- CRAMER, C. J., Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models, 2ª ed., **John Wiley & Sons**, New York, 2002.

CUSTÓDIO, R. Uma forma simplificada de deduzir as equações de Hartree e Hartree-Fock. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 995-1001, 2015.

DEL BENE, Janet E. Proton affinities of ammonia, water, and hydrogen fluoride and their anions: A quest for the basis-set limit using the dunning augmented correlation-consistent basis sets. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 1, p. 107-110, 1993.

DUNNING, T. H. Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. **The Journal of Chemical Physics**, v. 90, ed. 2, p. 1007-1023, 1989.

FERREIRA, M. M. C. Quimiometria III-Revisitando a análise exploratória dos dados multivariados. **Química Nova**, v. 45, p. 1251-1264, 2023.

FU, Y. et al. Substituent effects on the S–H bond dissociation energies of thiophenols Electronic supplementary information (ESI) available: detailed results of the bond lengths, charge and spin distributions, and vibration frequencies. **Journal of the Chemical Society**, v. 2, ed. 7, p. 1223–1230, 2002.

GRANATO, D. et al. Trends in chemometrics: Food authentication, microbiology, and effects of processing. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 17, n. 3, p. 663-677, 2018.

GUIMARÃES, Amanda Ribeiro. Geração, contração e polarização de bases gaussianas para cálculos quânticos de átomos e moléculas. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

HEHRE, W.J.; RADOM, L. SCHLEYER P, **Pople JA -Ab Initio Molecular Orbital Theory**. John Wiley & Sons, New York, 1986.

INAMI, K. et al. Chlorine atom substitution influences radical scavenging activity of 6-chromanol. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 13, p. 4049–4055, 2012.

KURITA, T. **Principal component analysis (PCA)**. Computer Vision: A Reference Guide, p. 1-4, 2019.

LAVINE, K.; WORKMAN JR, Jerome. **Chemometrics. Analytical chemistry**, v. 85, n. 2, p. 705-714, 2013.

LIM, J. S. et al. Photodissociation Dynamics of Ortho-Substituted Thiophenols at 243 nm. **The Journal of Physical Chemistry**. v. 123, n. 13, p. 2634-2639, 2019.

LIMA, F. B. et al. A comparative multi-reference configuration interaction study of the low-lying states of two thione isomers of thiophenol. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 120, n. 16, p. e26263, 2020.

LIMA, L. C. **Estudo teórico da energia de dissociação da ligação S–H de tiofenóis substituídos em fase gasosa**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências e Tecnologia – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2021.

LUCENA, J. R. **Estudo Teórico e Experimental de CFC's e HCFC's Isolados em Matrizes Criogênicas**. 2008. Tese (Doutorado em Química) – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

LYKOS, P.; PRATT, G. W. Discussion on the Hartree-Fock approximation. **Reviews of Modern Physics**, v. 35, n. 3, p. 496, 1963.

MARTINS, L. S. C. **Conjunto de Bases Gaussianas Aumentado de Qualidade quádrupla Zeta de Valência para os Átomos K e Sc–Kr: Aplicação em Cálculos HF, MP₂ e DFT de Propriedades Elétricas Moleculares**. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Exatas – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.

MCARDLE, Sam et al. Quantum computational chemistry. **Reviews of Modern Physics**. v. 92, n. 1, p. 015003, 2020.

MONTE, S. A.; VENTURA, E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 527-534, 2011.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Funções de base: o ajuste variacional. **Revista Chemkeys**, n. 2, p. 1-17, 2001.

MUNÁRRIZ, J.; CALATAYUD, M.; CONTRERAS-GARCÍA, J. Valence-Shell Electron-Pair Repulsion Theory Revisited: An Explanation for Core Polarization. **Chemistry–A European Journal**, v. 25, n. 46, p. 10938-10945, 2019.

NOVAES, C. G. et al. Otimização de métodos analíticos usando metodologia de superfícies de resposta-Parte I: variáveis de processo. **Revista Virtual Química**, v. 9, n. 3, p. 1284-1215, 2017.

NOVAES, C. G. et al. Otimização de métodos analíticos usando metodologia de Superfícies de Respostas-Parte II: Variáveis de mistura. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 2, p. 393-420, 2018.

POPLE, J. A.; BEVERIDGE, D. L. **Approximate Molecular Orbital Theory**. McGraw-Hill, New York, 1970.

RAMAN, V. V.; FORMAN, P. Why was it Schrödinger who developed de Broglie's ideas?. **Historical studies in the physical sciences**, v. 1, p. 291-314, 1969.

RAPPOPORT, Z., **The Chemistry of Phenols**, 2 ed.; PATAI'S Chemistry of Functional Groups; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, U.K., 2003.

RASSOLOV, Vitaly A. et al. 6-31G* basis set for third-row atoms. **Journal of Computational Chemistry**, v. 22, n. 9, p. 976-984, 2001.

REVA, I. et al. Hydrogen atom transfer reactions in thiophenol: photogeneration of two new thione isomers. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 17, n. 7, p. 4888–4898, 2015.

RIMARČÍK, J. et al. On the enthalpies of homolytic and heterolytic S–H bond cleavage in para and meta substituted thiophenols. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 967, n. 2, p. 273–283, 2011.

ROOTHAAN, C.s C. J. New developments in molecular orbital theory. **Reviews of modern physics**, v. 23, n. 2, p. 69, 1951.

RUSCHEL, C. F. C. **Aplicação de ferramentas quimiométricas e técnicas espectroscópicas na análise de combustíveis**. Tese (Doutorado) – Instituto de Química – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

SANTOS, R. M. B. et al. S-H Bond Dissociation Enthalpies in Thiophenols: A Time-Resolved Photoacoustic Calorimetry and Quantum Chemistry Study. **The Journal of Physical Chemistry**. v. 106, n. 42, p. 9883-9889, 2002.

SCHAEFER III, H. F. A history of ab initio computational quantum chemistry: 1950–1960. **Tetrahedron Computer Methodology**, v. 1, n. 2, p. 97-102, 1988.

SILVA, N. A. **Aplicação da teoria quântica de átomos em moléculas em estudos de complexação, aromaticidade e excitação eletrônica**. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2020

SILVA, R. W. V. da et al. Uso da metodologia de superfície de resposta na otimização da extração de compostos fenólicos da casca dos frutos de *Hymenaea courbaril* L.(Jatobá). **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 22, p. e2018089, 2019.

SIMON, B. **Schrödinger operators in the twenty-first century**. Mathematical physics, v. 2000, p. 283-288, 2000.

SOBRAL, J.; MACHADO, R. **Computação Quântica: Aspectos Físicos e Matemáticos - Uma Abordagem Algébrica**. 1 ed. Florianópolis, 2019.

SPACKMAN, M. A.; MITCHELL, A. S. Basis set choice and basis set superposition error (BSSE) in periodic Hartree–Fock calculations on molecular crystals. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 3, n. 8, p. 1518-1523, 2001.

TEFAS, A.; PITAS, L. **Principal component analysis**. Intelligent Systems, p. 487, 2016.

TELLO, A. C. M. **Geração de conjuntos de funções de base Gaussianos para metais de transição do Sc-Zn a partir do método da coordenada geradora polinomial**. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos – I Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.

TSUTSUMI, Y. **Schrodinger equation**. Funkcialaj Ekvacioj, v. 30, p. 115-125, 1987.

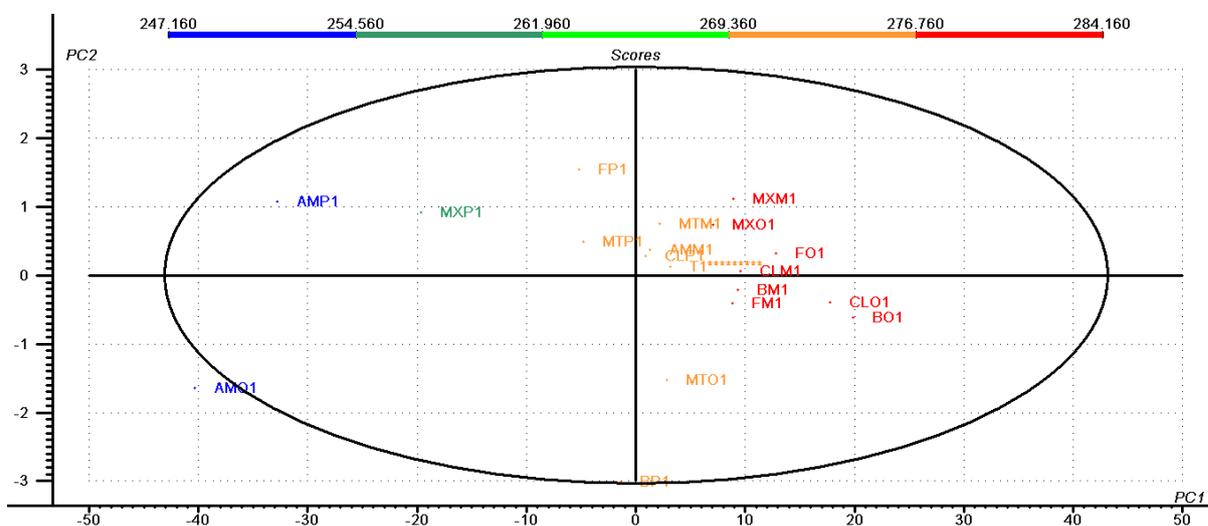
VALEEV, E. F.; SHERRILL, C. D. The diagonal Born–Oppenheimer correction beyond the Hartree–Fock approximation. **The Journal of chemical physics**, v. 118, n. 9, p. 3921-3927, 2003.

VERAS, G. et al. Perfil cientométrico da Quimiometria no Brasil. **Química Nova**, v. 45, p. 1315-1321, 2023.

VLASOV, A. D. The Schrödinger atom. **Physics-Uspekhi**, v. 36, n. 2, p. 94, 1993.
XIE, X. **Principal component analysis**. Wiley interdisciplinary reviews, 2019.

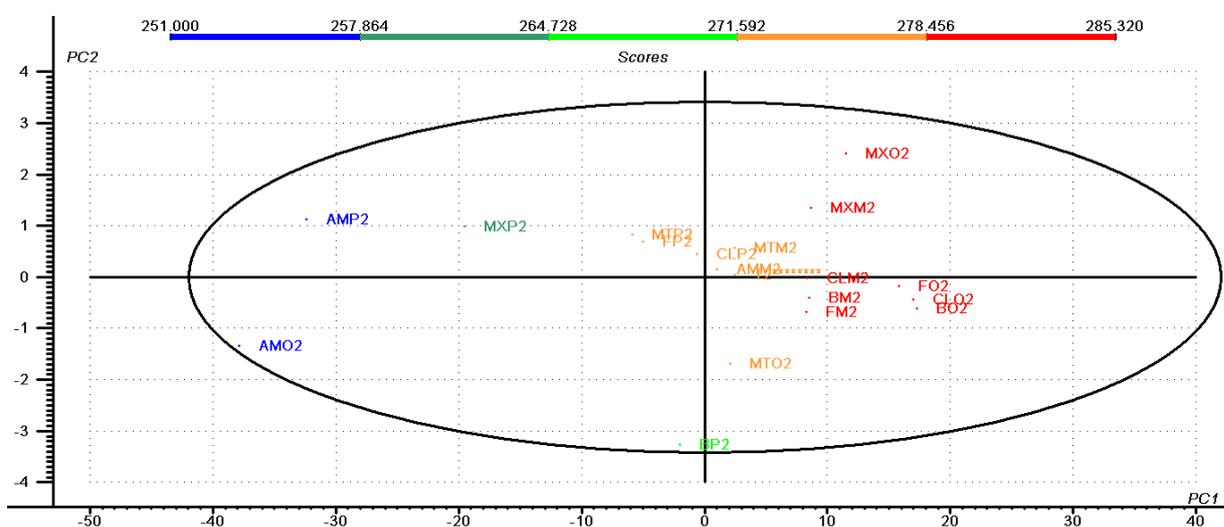
APÊNDICE A – Figuras da PCA

Figura 12: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B3LYP/6-31G (d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



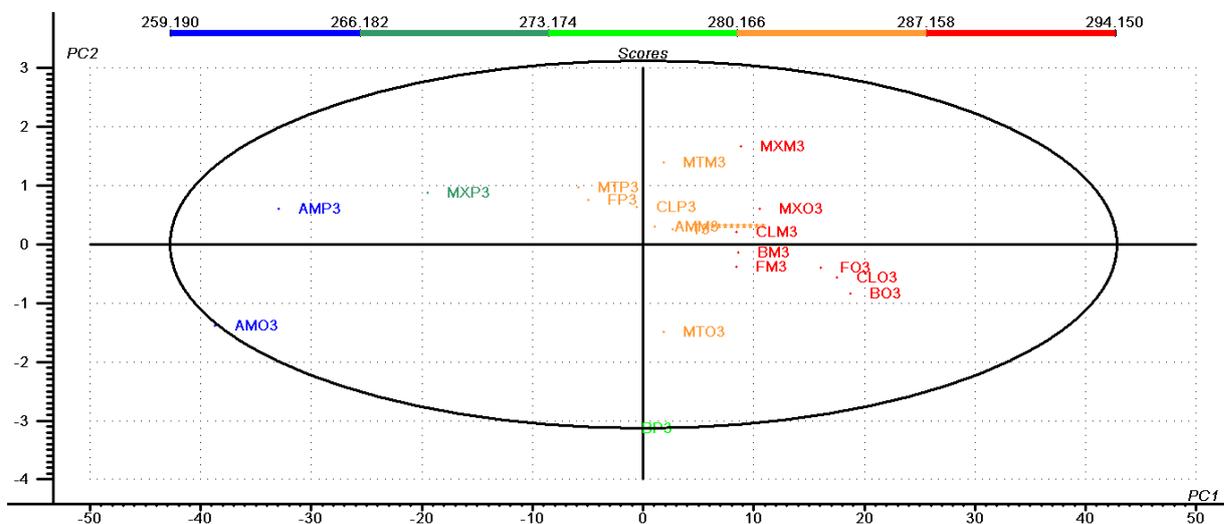
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 13: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B3LYP/6-31G +(d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



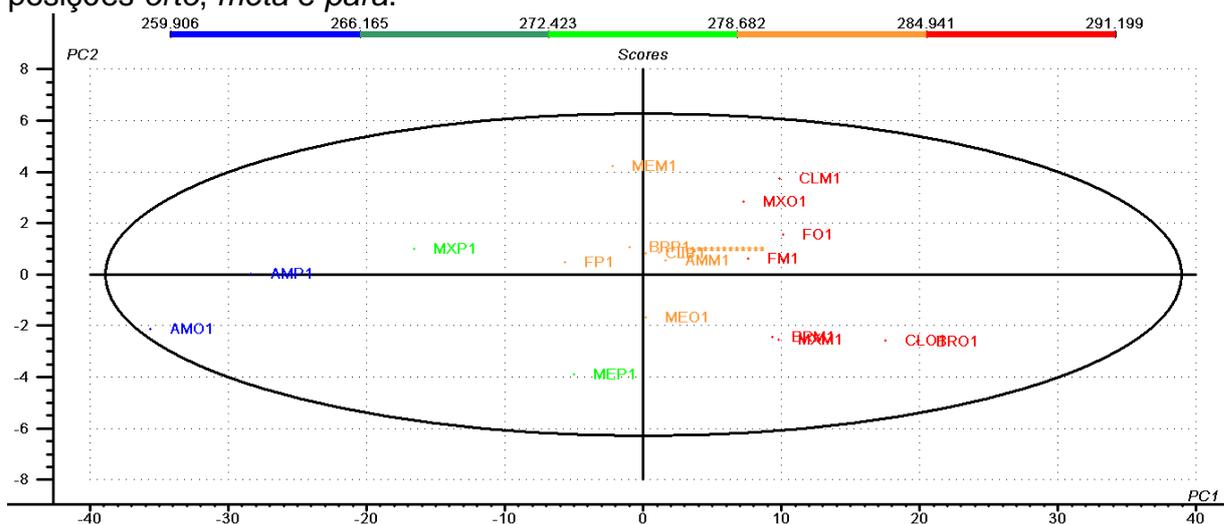
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 14: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B3LYP/6-31G +(d,p) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



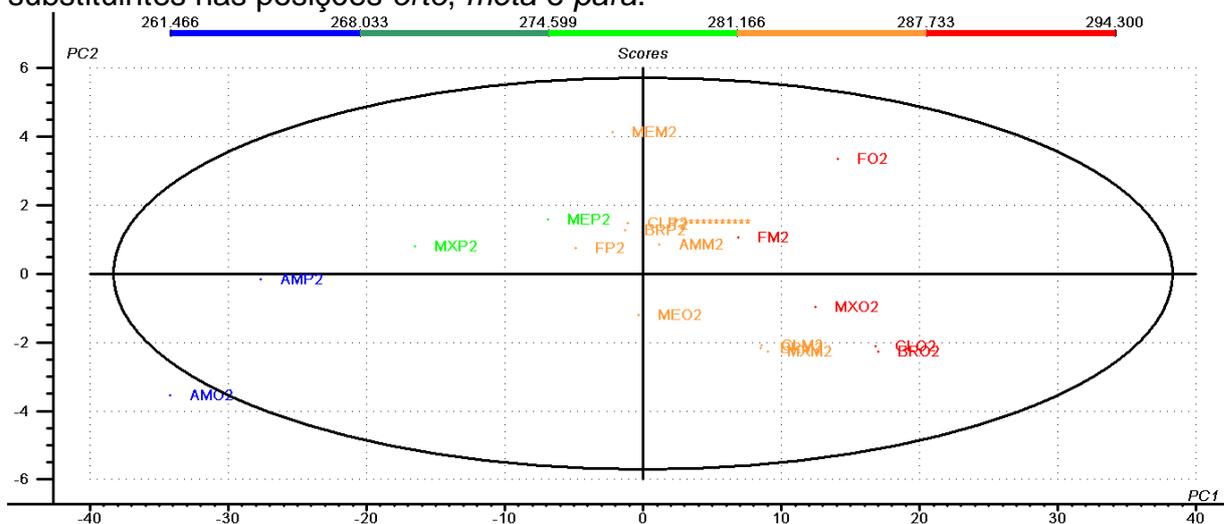
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 15: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B97x-D/6-31G (d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



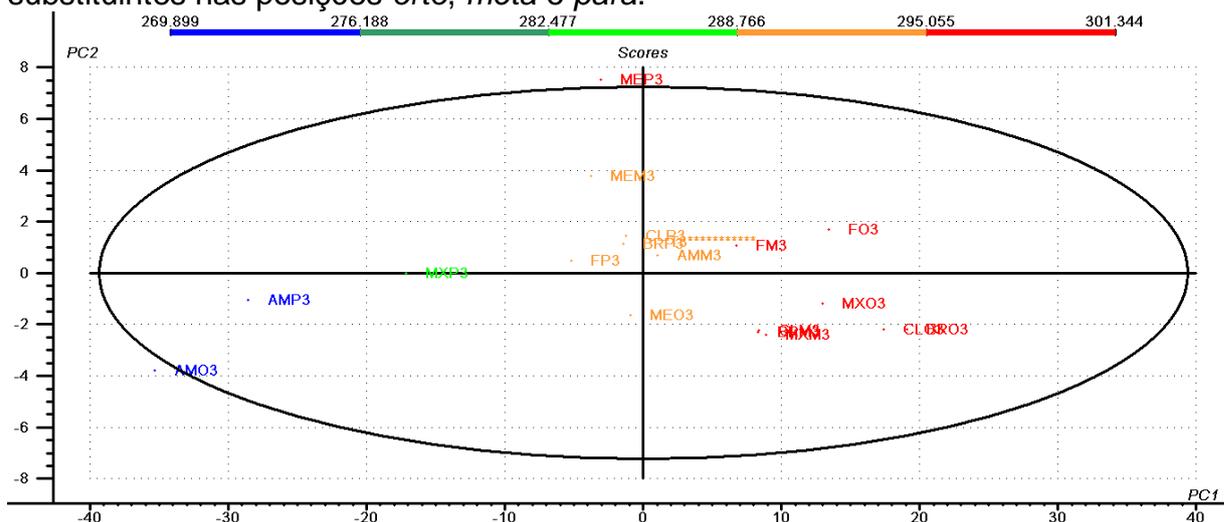
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 16: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo \square B97x-D/6-31G +(d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



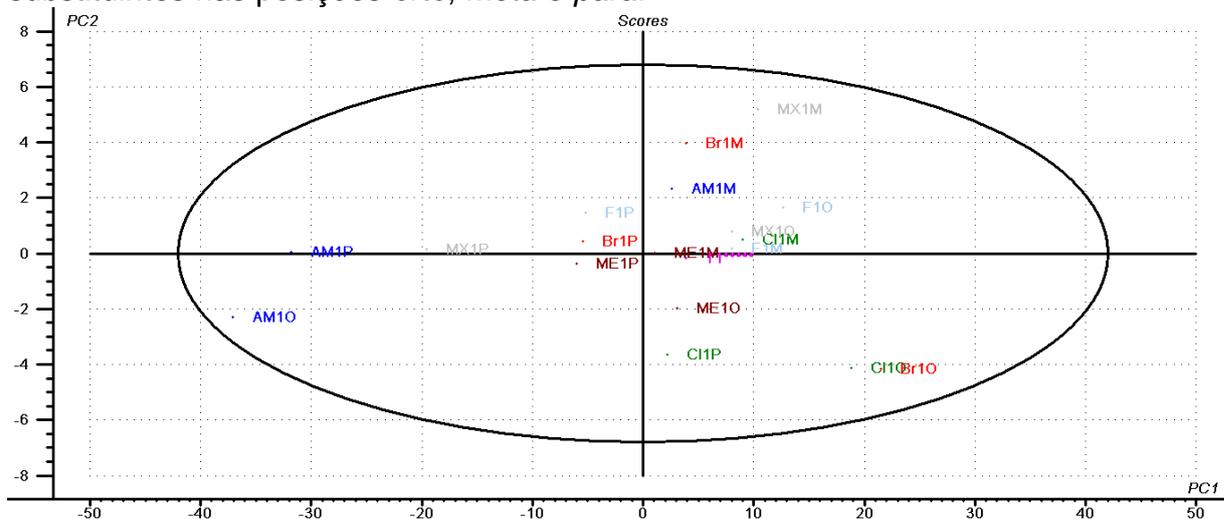
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 17: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo \square B97x-D/6-31G +(d,p) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



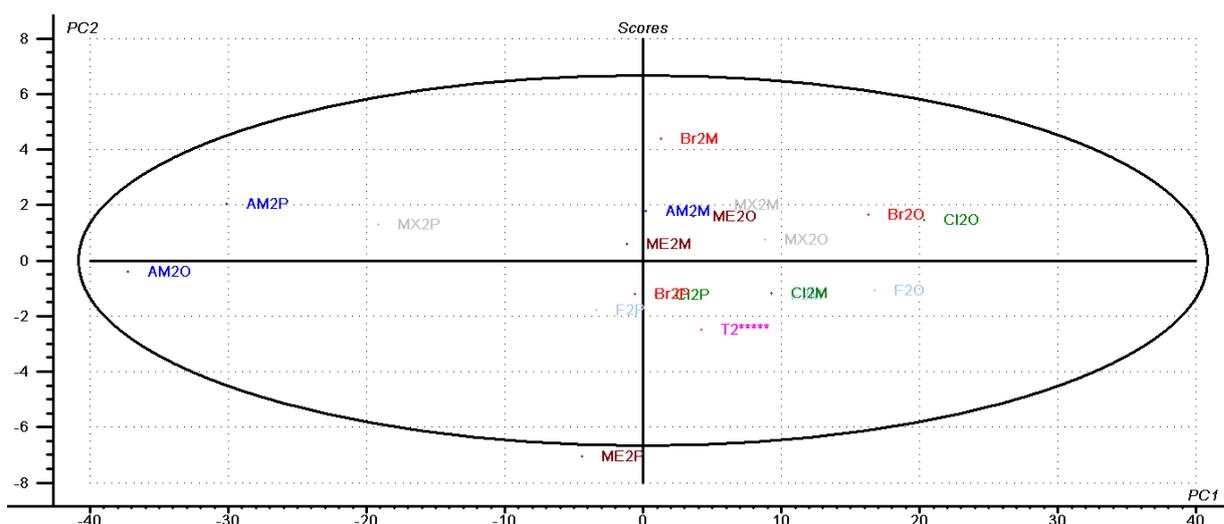
Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 18: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B2LYP-D3/6-31G (d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Figura 19: Análise dos componentes principais dos resultados de entalpia de dissociação da ligação S–H no nível de cálculo B2LYP-D3/6-31G +(d) para os tiofenóis substituídos XPhSH, com X=F, Cl, Br, CH₃, NH₂, OCH₃, com os substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para*.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.