

## Modelagem de Reações Químicas em Fase Condensada: Alguns Conceitos Importantes

### *Modeling Chemical Reactions in Condensed Phase: Some Important Concepts*

Josefredo R. Pliego Jr.<sup>a,\*</sup> 

<sup>a</sup>Universidade Federal de São João del-Rei, Departamento de Ciências Naturais, São João del-Rei-MG, CEP 36301-160, Brasil

\*E-mail: [pliego@ufsj.edu.br](mailto:pliego@ufsj.edu.br)

Submissão: 1 de Julho de 2025

Aceite: 8 de Dezembro de 2025

Publicado online: 11 de Dezembro de 2025

One of the most significant applications of quantum mechanics, with a profound impact on chemistry, is to describe in detail the mechanisms of chemical reactions and catalytic processes that occur in the condensed phase. In this brief review, important concepts in the modeling of liquid-phase chemical reactions are discussed, along with a tutorial on the performance of functionals and models that include solvent effects. Emphasis is placed on continuous solvation models such as PCM, SMD, and COSMO-RS, which are among the most widely used today for modeling chemical reactions.

**Keywords:** Potential of mean force; solvation free energy; transition state theory; solvent effects; density functional theory calculations.

### 1. Introdução

Nos primeiros anos após a proposição da equação de Schrödinger, um grande esforço teórico foi feito para aplicar a mesma em sistemas atômicos, com os trabalhos de Hartree,<sup>1</sup> Fock,<sup>2</sup> Slater<sup>3</sup> e muitos outros brilhantes cientistas da época. O enorme desafio a ser superado ficou evidente na famosa frase de Dirac em 1929:<sup>4</sup> “*The underlying physical laws necessary for the mathematical theory of... the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty is only that the exact application of these laws leads to equations much too complicated to be soluble.*” Nas décadas seguintes, vimos o esforço crescente de teóricos para aplicar a mecânica quântica a sistemas moleculares, utilizando métodos de baixa acurácia. Foi o princípio da evolução dos métodos semi-empíricos, como o método de Huckel (HMO, *Huckel Molecular Orbital*), CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*) e MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), entre muitos outros.<sup>4</sup>

Nos anos de 1970, a ideia de que a teoria, via simulação computacional, pudesse ser capaz de prever cinética e termodinâmica de reações químicas em fase condensada era algo ainda pertencente ao campo dos sonhos. Nas décadas seguintes veríamos a ascensão de cálculos *ab initio* baseados na função de onda para tratar reações químicas,<sup>5,6</sup> e cálculos de teoria do funcional da densidade,<sup>7</sup> assim como metodologias teóricas de forma mais ampla, que estão levando a uma verdadeira revolução em nossa compreensão dos sistemas químicos. Ao mesmo tempo, metodologias para tratar o efeito do solvente também estavam sendo desenvolvidas. Nos anos 80, vimos importantes avanços, com os primeiros cálculos do efeito do solvente em reações químicas usando perturbação de energia livre.<sup>8</sup> Também nesta década, formulações mais acuradas da descrição do soluto imerso em um solvente implícito (contínuo dielétrico) emergiram.<sup>9,10</sup> Nos anos 90, modelos implícitos passaram a ser amplamente utilizados na modelagem de reações químicas em fase líquida.<sup>11,12</sup>

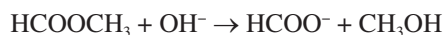
Este autor, que agora está escrevendo, começou a fazer cálculos de estrutura eletrônica em 1995. Na época, iniciou o estudo de reações químicas em sistemas com apenas 6 átomos. Os tempos de computação eram enormes, e cálculos em nível CCSD(T) pareciam nunca ser possíveis para sistemas com mais de 10 átomos, devido ao forte crescimento do custo computacional com o tamanho do sistema. Mas os teóricos acharam um caminho, e métodos como DLPNO-CCSD(T) permitem que hoje façamos cálculos com qualidade *quase* CCSD(T) para sistemas com 100 átomos ou mais!!<sup>13</sup> Esta fantástica evolução da teoria e da modelagem computacional deve servir de inspiração a novas gerações, pois iremos lidar com problemas cada vez mais complexos e desafiadores.

Nesta breve revisão, pretende-se discutir alguns conceitos importantes na modelagem de reações em fase condensada, bem como o desempenho dos modelos. Não é a intenção do autor

que seja uma revisão extensa; trata-se de um texto escrito principalmente com o objetivo introdutório. Desta forma, nos restringiremos aos modelos contínuos de solvatação (ou modelo do solvente contínuo), que são amplamente utilizados atualmente.

## 2. Efeito do Solvente em Reações Químicas

Quando moléculas do soluto são imersas em fase líquida, ocorrem forças intermoleculares entre as moléculas do soluto e do solvente. O efeito destas forças, denominado efeito do solvente, altera o potencial químico do soluto e, consequentemente, influencia o equilíbrio e a cinética das reações químicas. Embora o efeito do solvente seja menos acentuado (mas não desprezível) em reações envolvendo moléculas neutras, geralmente é substancial quando espécies iônicas estão envolvidas. Um exemplo clássico é a reação do íon hidróxido com formiato de metila em fase gasosa e em solução aquosa, apresentada abaixo:<sup>14,15</sup>



Fase gasosa:  $k \approx 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Fase aquosa:  $k \approx 10^1 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Como podemos notar, na fase gasosa a constante cinética  $k$  é muito alta, resultando em que quase todo choque entre as moléculas dos reagentes leva à reação. Na fase aquosa, a constante cinética diminui em um fator de  $10^9$ , indicando uma redução drástica da cinética da reação, resultado da estabilização substancial do íon hidróxido. Estudos teóricos extensos desta reação nas fases gasosa e em solução fornecem uma imagem clara de como o solvente altera o perfil energético desta reação.<sup>16,17</sup> Para uma discussão ampla do efeito do solvente em várias reações químicas, o leitor pode consultar o excelente livro de Reichardt e Welton.<sup>18</sup>

## 3. Energia Livre de Solvatação e Potencial de Força Média

Uma vez que o efeito do solvente é crítico para modelar reações químicas na fase líquida, é necessário calcular adequadamente as interações soluto-solvente. Essas interações são quantificadas pela energia livre de solvatação, que é definida teoricamente como *a energia envolvida para levar uma molécula A da fase gasosa para a fase condensada, em uma certa geometria R*.<sup>19-21</sup> Podemos escrever:

$$\Delta G_{\text{solv}}^*(A, R) = \text{energia livre de solvatação teórica} \quad (1)$$

para representar esta quantidade. Observe que esta quantidade pode ser definida para qualquer geometria do soluto e indica o efeito do solvente (ou fase condensada) na estabilidade do soluto. Quanto mais negativa o seu valor, maior a estabilidade do soluto. Portanto, em fase

condensada, temos duas quantidades que vão determinar a reatividade do soluto: sua energia eletrônica  $E(A, \mathbf{R})$ , obtida dos cálculos quanto-mecânicos da molécula isolada (incluindo repulsão núcleo-núcleo), e a energia livre de solvatação  $\Delta G_{\text{solv}}^*(A, R)$ . Quando somadas, obtemos o potencial de força média  $W(A, \vec{R})$ , dado por:<sup>22,23</sup>

$$W(A, \vec{R}) = E(A, R) + \Delta G_{\text{solv}}^*(A, R) \quad (2)$$

Investigar reações em fase condensada envolve explorar  $W(A, \vec{R})$ , em vez de explorar  $E(A, \mathbf{R})$  para mínimos e estados de transição. Hoje em dia, os algoritmos computacionais para explorar  $W$  por modelos contínuos de solvatação estão bem desenvolvidos, gerando uma superfície bastante suave para as otimizações de geometria.<sup>24-26</sup> Desta forma, é sempre indicada a inclusão do efeito do solvente nas otimizações para explorar reações em fase condensada. No passado, entretanto, foi muito comum (e ainda se usa) explorar  $E(A, \mathbf{R})$  e incluir o efeito do solvente por meio do cálculo de  $\Delta G_{\text{solv}}^*(A, \vec{R})$  nas geometrias otimizadas. Isso é justificado quando o efeito do solvente nas geometrias é pequeno. Entretanto, o pesquisador deve estar atento ao fato de que a forte interação soluto-solvente que ocorre quando espécies iônicas ou com alta polarização de cargas estão envolvidas pode fazer com que espécies que não são mínimos em fase gasosa (sem solvente) possam vir a ser mínimos em fase condensada. Um exemplo clássico são os intermediários tetraédricos zwitteriônicos, como na interação de metilamina com formaldeído, que somente corresponde a um mínimo em  $W(A, \mathbf{R})$ , mas não é mínimo em fase gasosa.<sup>27</sup>

## 4. O Potencial Químico em Fase Condensada

No formalismo termodinâmico, atribuímos um potencial químico padrão às espécies químicas, o que nos permite estudar os mais variados equilíbrios e a cinética de reações em solução. Também podemos definir uma *energia livre de solvatação termodinâmica* pela partição do soluto entre as fases gasosa e líquida:<sup>19</sup>

$$\frac{[A]_{\text{sol}}}{[A]_{\text{g}}} = e^{-\Delta G_{\text{solv}}^*(A)/RT} \quad (3)$$

Observe que a energia livre de solvatação termodinâmica  $\Delta G_{\text{solv}}^*(A)$  não é exatamente a mesma da energia livre de solvatação teórica para uma molécula ( $\Delta G_{\text{solv}}^*(A, R_0)$ ), sendo que  $R_0$  significa um ponto de mínimo em  $W(A, \mathbf{R})$  (ou em  $E(A, \mathbf{R})$ , caso se use geometrias da fase gasosa). Isto ocorre porque o soluto pode mudar sua geometria e frequências vibracionais quando vai da fase gasosa para a solução. Entretanto, comumente este efeito tende a ser pequeno, de forma que ambas as quantidades são comparáveis, ou seja:

$$\Delta G_{\text{solv}}^*(A) \approx \Delta G_{\text{solv}}^*(A, R_0) \quad (4)$$

Utilizando as igualdades dos potenciais químicos do soluto nas fases gasosa e solução, o qual encontra-se em equilíbrio,<sup>28</sup> podemos escrever:

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

Substituindo as expressões dos potenciais químicos nestas fases usando concentração molar,<sup>28</sup> fica:

$$\mu_{sol}^*(A) + RT \ln[A]_{sol} = \mu_g^*(A) + RT \ln[A]_g \quad (6)$$

Sendo  $\mu_g^*(A)$  e  $\mu_{sol}^*(A)$  os potenciais químicos padrões (1 mol L<sup>-1</sup>) em fase gasosa e em solução. Observe que estamos usando o estado padrão de 1 mol L<sup>-1</sup> para ambas as fases e vamos voltar a este ponto-chave adiante. Combinando (3) e (6), fica:

$$\mu_{sol}^*(A) = \mu_g^*(A) + \Delta G_{sol}^*(A) \quad (7)$$

Nesta equação, vemos claramente o potencial químico padrão em fase condensada, sendo o primeiro termo a contribuição molecular, ou da fase gasosa, e o segundo termo a interação com o solvente. A forma final do potencial químico em fase condensada é:

$$\mu_{sol}(A) = \mu_g^*(A) + \Delta G_{sol}^*(A) + RT \ln[A]_{sol} \quad (8)$$

As equações (7) e (8) podem ser aplicadas nos diversos processos de equilíbrio e cinética em fase condensada. Mas precisamos ainda conectar esta expressão com os cálculos de estrutura eletrônica.

## 5. Cálculo do Potencial Químico com Estado Padrão de 1 Mol L<sup>-1</sup>: Por Que Devo Fazer a Correção?

Muitos programas de estrutura eletrônica fornecem a energia livre da fase gasosa no estado padrão de 1 atm. O uso deste estado padrão em fase gasosa é muito natural, uma vez que o potencial químico em fase gasosa depende de  $RT \ln P_i$ , sendo  $P_i$  a pressão parcial da espécie  $i$  na fase gasosa. No entanto, no estudo dos processos de fase condensada, estamos trabalhando com um soluto, cuja expressão do potencial químico padrão é dada pela equação (7), e sua dependência da concentração aparece na equação (8). O estado padrão em fase gasosa ( $\mu_g^*(A)$ ), que aparece nas equações (7) e (8), corresponde a 1 mol L<sup>-1</sup>. Desta forma, precisamos converter os dados de energia livre gasosa de 1 atm para 1 mol L<sup>-1</sup> para cada espécie química. Para isso, vamos escrever explicitamente os potenciais químicos usando 1 atm como estado padrão:

$$\mu_g(A) = \mu_g^o(A) + RT \ln P_A \quad (9)$$

e usando 1 mol L<sup>-1</sup> como estado padrão:

$$\mu_g(A) = \mu_g^*(A) + RT \ln[A]_g \quad (10)$$

O valor de  $\mu_g^o(A)$  é o que obtemos a partir dos cálculos de estrutura eletrônica. Para conectar os dois estados padrões, usamos a equação do gás ideal:

$$P_A = [A]_g \tilde{R}T \quad (11)$$

Sendo  $\tilde{R} = 0,08206 \text{ atm L K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ . Substituindo (11) em (9) e igualando (9) e (10), fica:

$$\mu_g^*(A) = \mu_g^o(A) + RT \ln \tilde{R}T \quad (12)$$

O termo  $RT \ln \tilde{R}T$  precisa ser adicionado a todo potencial químico gasoso obtido a 1 atm como estado padrão, e corresponde a 1,89 kcal mol<sup>-1</sup> a 25 °C para obter o potencial químico padrão a 1 mol L<sup>-1</sup>. Portanto, é uma correção significativa e não pode ser desprezada. Com esta correção, podemos agora explicitar o potencial químico padrão calculado pelos programas de cálculo de estrutura eletrônica:

$$\mu_g^o(A) = E_{el} + G_{vrt} \quad (13)$$

Nesta expressão, o potencial químico padrão é dado pela energia eletrônica ( $E_{el}$ ) somado às contribuições vibracional, rotacional e translacional ( $G_{vrt}$ ) obtidas dos cálculos de frequências a 1 atm.<sup>29</sup> Observe que estes valores correspondem às geometrias otimizadas na fase gasosa. Combinado (7), (12) e (13), fica:

$$\mu_{sol}^*(A) = E_{el} + G_{vrt} + \Delta G_{sol}^*(A) + RT \ln \tilde{R}T \quad (14)$$

Esta é a expressão do potencial químico padrão em fase condensada, com 1 mol L<sup>-1</sup> como estado padrão, obtida a partir de cálculos de estrutura eletrônica. Observe que, se o pesquisador estiver otimizando geometria em fase condensada (ou seja, incluindo o efeito do solvente), a expressão fica:

$$\mu_{sol}^*(A) = W(A) + G_{vrt} + RT \ln \tilde{R}T \quad (15)$$

Sendo:

$$W(A) = E_{el} + \Delta G_{sol}^*(A) \quad (16)$$

O  $W$  é a “energia eletrônica” obtida quando se otimiza a geometria em solução (devemos lembrar sempre que é uma energia livre de Gibbs). Conforme a equação (15), soma-se o resultado do cálculo das frequências harmônicas  $G_{vrt}$  obtido em solução, sendo necessário fazer a correção de estado padrão, que é o último termo da equação (15). Esta é a forma como muitos pesquisadores utilizam a modelagem computacional, usando um mesmo nível de teoria em todas as etapas. Entretanto, não é a melhor estratégia, pois as geometrias e as frequências harmônicas são muito mais

fáceis de obter com acurácia, enquanto a energia eletrônica requer níveis teóricos mais elevados. Sendo assim, o uso de diferentes métodos de estrutura eletrônica para cada etapa leva aos chamados “métodos compostos”, como há muito tempo já utilizados.<sup>30</sup> Neste caso, a equação (14) seria usada, sendo cada termo obtido por diferentes níveis de teoria.

## 6. Equilíbrio e Cinética

Na próxima etapa de nossa discussão, vamos apresentar como utilizar o potencial químico padrão dado em (14) ou (15) para prever equilíbrio e cinética. Enquanto a discussão de equilíbrio vale para qualquer transformação, na parte cinética vamos nos limitar a reações com apenas uma etapa elementar. Reações em múltiplas etapas requerem uma análise do perfil inteiro, o que está fora do escopo deste texto. Sendo assim, consideremos uma reação elementar:



Sendo A, B e C as espécies químicas e a, b e c os coeficientes estequiométricos. Sabemos que a equação geral de equilíbrio químico é:

$$c\mu(C) - a\mu(A) - b\mu(B) = 0 \quad (18)$$

Usando as equações (7) e (8), podemos reescrever (18) como:

$$c\mu_{sol}^*(C) - a\mu_{sol}^*(A) - b\mu_{sol}^*(B) = -RT \ln \left( \frac{[C]^c}{[A]^a [B]^b} \right) \quad (19)$$

O termo da esquerda é a energia livre de Gibbs padrão da reação em solução:

$$\Delta G_{sol}^* = c\mu_{sol}^*(C) - a\mu_{sol}^*(A) - b\mu_{sol}^*(B) \quad (20)$$

E a equação (19) pode ser escrita como:

$$K_{eq} = e^{-\Delta G_{sol}^*/RT} = \frac{[C]^c}{[A]^a [B]^b} \quad (21)$$

de forma que temos a equação do equilíbrio químico. Observe que a energia livre de Gibbs que aparece na equação (21) utiliza justamente o estado padrão de 1 mol L<sup>-1</sup>, conforme deduzido passo a passo. Portanto, devemos reforçar que **o uso do estado padrão de 1 atm para reações em fase condensada, que muitos autores ainda usam, não pode ser utilizado para tratar equilíbrio químico, pois é incompatível com a equação (21)!!**

Na parte de cinética, comumente utilizamos a teoria do estado de transição. Uma vez encontrada a estrutura do estado de transição, procedemos ao cálculo de sua energia livre de Gibbs padrão em solução, exatamente como discutido para espécies químicas de mínimo, como dados

pelas equações (14) ou (15). Novamente, reforçamos que **devemos utilizar o estado padrão de 1 mol L<sup>-1</sup> para tratar a cinética em fase condensada**. A variação da energia de Gibbs padrão para ir dos reagentes ao estado de transição é a energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ), e a constante cinética  $k(T)$  é dada por:<sup>31,32</sup>

$$k(T) = \frac{k_b T}{h} \cdot \frac{e^{-\Delta G^\ddagger/RT}}{C^{n-1}} \quad (22)$$

Sendo  $k_b$  a constante de Boltzmann,  $T$  a temperatura absoluta e  $h$  a constante de Planck. O termo pré-exponencial tem unidades de tempo<sup>-1</sup>, de forma que introduzimos a constante  $C = 1 \text{ mol L}^{-1}$  para obter a constante cinética em unidades corretas. Definimos  $n$  como o número de espécies que se juntam para formar o estado de transição da respectiva etapa elementar. Observe que  $n$  deve estar conectado a  $G^\ddagger$ , ou seja, a partir do ponto que se considera o cálculo de  $\Delta G^\ddagger$ . Este é um aspecto importante, pois muitas vezes as moléculas formam complexos antes de irem para o estado de transição, e a equação (22) se aplica a cada etapa elementar. No caso da reação dada na Figura 1, a lei cinética considerando somente a reação direta fica:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1 [A][B] \quad (23)$$

A equação (23) corresponde a uma reação essencialmente irreversível, com um  $\Delta G_1$  da reação direta bastante negativo. Se o  $\Delta G_1$  for levemente negativo ou positivo, a reação inversa se torna importante, e a lei cinética deve incluir também a reação inversa:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1 [A][B] - k_{-1} [C] \quad (24)$$

Ambos  $k_1$  e  $k_{-1}$  são calculados pela equação (22), usando os valores de  $\Delta G_1^\ddagger$  e  $\Delta G_{-1}^\ddagger$ , respectivamente. A equação (24) descreve, assim, a evolução da concentração das espécies ao longo do tempo. No caso de reações em múltiplas etapas, esta construção básica se aplica a cada etapa elementar e o resultado é um conjunto de equações diferenciais ordinárias acopladas. O tratamento detalhado deste sistema dá origem à chamada análise microcinética.<sup>33-37</sup> Entretanto, em muitas situações, o perfil de energia livre permite fazer aproximações e obter equações cinéticas aproximadas, passíveis de soluções analíticas mais simples.<sup>38,39</sup> Este tipo de análise está fora do escopo desta revisão, mas o leitor pode encontrar uma discussão na referência.<sup>40</sup>

## 7. Cálculo da Energia Eletrônica: Performance dos Métodos

A energia livre de Gibbs de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) de uma etapa elementar é um parâmetro crítico para prever a cinética de

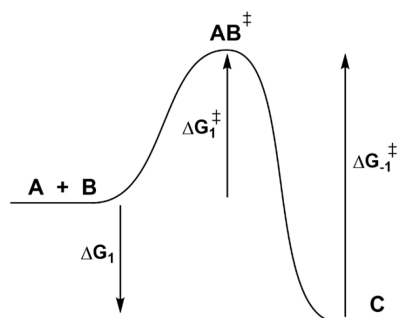


Figura 1. Diagrama de energia livre para uma reação elementar

reações químicas. Consequentemente, o cálculo teórico da contribuição eletrônica para  $\Delta G^\ddagger$  é fundamental para obter barreiras acuradas. Dentre os principais métodos para o cálculo de estrutura eletrônica, estão os métodos baseados na função de onda, como teoria de perturbação (MP2, MP4), interação de configurações (CISD e variantes multirreferência) e métodos *coupled-cluster* (CCSD, CCSD(T)).<sup>41</sup> Mas, nos últimos 30 anos, métodos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT, *density functional theory*) se tornaram predominantes.<sup>41</sup> Embora menos acurados, a necessidade de tratar sistemas maiores, aliada à grande evolução nesta abordagem, com centenas de funcionais disponíveis, tornou a DFT amplamente utilizada. Entre os diferentes funcionais, o método B3LYP<sup>42</sup> é muito popular e os cálculos em nível B3LYP com um conjunto de base *double-zeta* são bastante difundidos na literatura. Infelizmente, embora bem-sucedido para muitos problemas, o nível de teoria do B3LYP não é acurado para barreiras de ativação. Como exemplo, Truhlar e colaboradores testaram o desempenho de 348 níveis de teoria para prever barreiras de ativação de um conjunto selecionado de reações denominado DBH24/08.<sup>43</sup> A performance de alguns métodos está na Tabela 1. Embora o tipo de reação seja restrito, ele fornece uma visão sobre a confiabilidade dos métodos. Desta forma, o método B3LYP, com um conjunto de bases *double-zeta* polarizadas e funções difusas, apresenta um erro absoluto médio (MUE, *mean unsigned error*) de 5 kcal mol<sup>-1</sup>. Mesmo com a base estendida MG3S, o erro fica por volta de 4 kcal mol<sup>-1</sup>. Neste mesmo grupo de reações, os funcionais meta-híbridos M08-HX<sup>44</sup> e M06-2X<sup>45</sup> apresentam desempenho muito melhor. Considerando o conjunto de bases *triplo-zeta*, o MUE fica em torno de 1 kcal mol<sup>-1</sup>. O método de função de onda CCSD(T),<sup>46</sup> considerado o padrão-ouro em química quântica, tem um erro de apenas 0,54 kcal mol<sup>-1</sup> para a base *triplo-zeta* utilizada. Entretanto, este método é muito mais custoso em termos computacionais.

Situações que envolvem moléculas maiores, em reações nas quais a energia de dispersão também é relevante, tornam-se um teste ainda mais desafiador para os funcionais. Como exemplo, no estudo computacional de uma reação organocatalisada envolvendo 81 átomos,<sup>39</sup> observou-se que o funcional B3LYP apresentou um MUE de 20 kcal mol<sup>-1</sup> em relação a um cálculo DLPNO-CCSD(T) como referência para as várias etapas de reação. Com a inclusão de termo

Tabela 1. Desempenho dos métodos teóricos para energias de ativação<sup>a</sup>

Método	MUE (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
B3LYP/6-31+G(d, p)	4,75
B3LYP/MG3S	4,15
M06-2X/6-31+G(d,p)	1,48
M08-HX/cc-pVTZ+	1,12
M06-2X/aug-cc-pVTZ	0,93
CCSD(T)(full)/aug-cc-pVTZ	0,54

a – Barreiras de reação do banco de dados DBH24/08.<sup>43</sup>

b – *Mean Unsigned Error* (Erro absoluto médio).

de dispersão, o método B3LYP-D3(BJ) apresentou um erro bem menor, de 6,2 kcal mol<sup>-1</sup>. Já o funcional M06-2X apresentou desempenho superior, com um erro médio de 2,5 kcal mol<sup>-1</sup>. Um estudo mais recente, em que cerca de 200 funcionais foram testados para cerca de 206 barreiras de ativação, fornece um teste bem amplo da performance dos funcionais em reações químicas.<sup>47</sup> Alguns métodos selecionados estão na Tabela 2. Os resultados mostram que, mesmo com a inclusão de correção de dispersão, o funcional B3LYP apresenta um erro RMSD (*Root Mean Squared Deviation*) superior a 5 kcal mol<sup>-1</sup>, enquanto o funcional PBE0<sup>48</sup> apresenta um erro de 4,1 kcal mol<sup>-1</sup>. O funcional M06-2X, amplamente utilizado mais recentemente, e o funcional  $\omega$ B97X-D,<sup>49</sup> tiveram uma performance bem melhor, com erros de 2,6 e 2,3 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. O funcional de Minnesota M08-HX foi superior ao M06-2X, com um erro de 1,8 kcal mol<sup>-1</sup>. Entre os 200 funcionais, o  $\omega$ B97M-V<sup>50</sup> apresentou um erro um pouco menor do que o M08-HX, de 1,7 kcal mol<sup>-1</sup>. Portanto, baseados nestes estudos, os funcionais  $\omega$ B97M-V e M08-HX são os mais recomendados, mas ambos M06-2X e  $\omega$ B97X-D são boas opções também na impossibilidade do uso dos funcionais com a melhor performance.

Tabela 2: Desempenho de alguns funcionais para 206 energias de ativação<sup>a</sup>

Método	RMSD (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
B3LYP	5,96
B3LYP-D3(BJ)	5,65
PBE0	4,11
M06-2X	2,57
$\omega$ B97X-D	2,34
M08-HX	1,80
$\omega$ B97M-V	1,68

a – Performance para 206 barreiras de reação da referência<sup>47</sup>.

b – *Root Mean Squared Deviation* (RMSD, Raiz do desvio quadrático médio).

## 8. Solvatação: Performance dos Modelos Contínuos

A acurácia do modelo de solvatação é crítica para o cálculo da energia livre em fase condensada, assim como



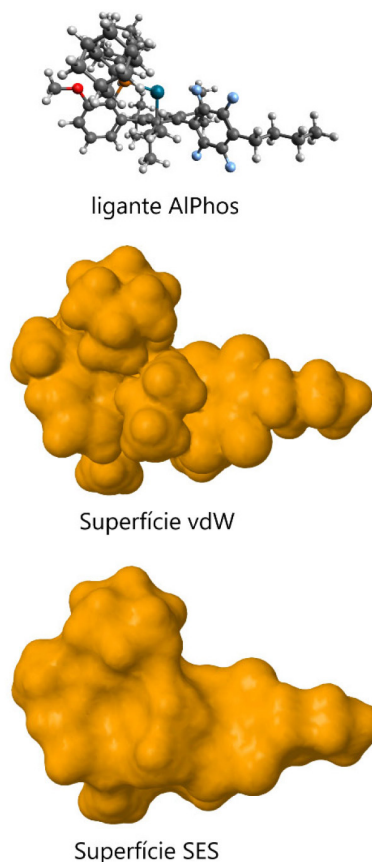
o da energia eletrônica, como podemos ver na equação (14). Neste texto, nos restringiremos à análise de modelos contínuos de solvatação, uma vez que esta abordagem tem sido amplamente utilizada na modelagem de processos químicos em solução líquida.<sup>12,22,51-55</sup>

Entre os modelos de solvatação implícita, talvez o mais famoso seja o PCM (modelo do contínuo polarizável) e suas variantes, como CPCM.<sup>10,56-58</sup> Nesta abordagem, a cavidade em forma de soluto é construída com base na superposição de esferas centradas nos átomos, conhecida como superfície de van der Waals (vdW). Outra possibilidade é considerar a molécula do solvente como uma esfera, que pode rolar sobre a superfície de van der Waals do soluto, definindo uma outra superfície mais realista conhecida como SES (solvent-excluded surface).<sup>59</sup> O soluto é inserido na cavidade (vdW ou SES) e o espaço fora da cavidade é ocupado pelo contínuo dielétrico, representando o solvente. A interação do soluto com o dielétrico polarizado é responsável pelas interações eletrostáticas. Uma discussão pedagógica da teoria de modelos contínuos é apresentada na referência.<sup>60</sup> O uso das superfícies de vdW e SES deve prover resultados próximos no caso de moléculas mais simples. A superfície vdW também é mais adequada para otimizações de geometria, por gerar uma superfície mais suave.<sup>25</sup> Entretanto, no caso de espécies mais complexas, como o ligante AlPhos, as duas cavidades podem ter diferenças significativas, como mostrado na Figura 2. De fato, o uso da cavidade SES foi crítico para modelar acuradamente uma reação química de fluoretação catalisada por paládio complexado com o ligante AlPhos.<sup>61</sup> Uma boa estratégia seria utilizar cavidades vdW para otimizar a geometria, e a superfície SES para cálculos da energia no ponto otimizado.

A contribuição não eletrostática para a energia livre de solvatação é calculada por métodos aproximados para incluir a energia livre de formação de cavidades no líquido e a energia de dispersão. Usualmente, estes termos são proporcionais à área superficial do soluto e são parametrizados para diferentes solventes.<sup>62</sup> Podemos assim escrever a energia livre de solvatação como composta por duas contribuições, a eletrostática e não eletrostática:

$$\Delta G_{\text{sol}}^*(A) = \Delta G_{\text{el}}(A) + \Delta G_{\text{nel}}(A) \quad (25)$$

O uso de diferentes cavidades atômicas (raios atômicos) e de termos não eletrostáticos resulta em diferentes parametrizações do modelo PCM (ou CPCM). Um exemplo famoso e amplamente utilizado é o modelo SMD (*solvation model density*),<sup>63</sup> que é altamente parametrizado para a parte não eletrostática. Este modelo foi calibrado usando 2821 valores de energia livre de solvatação, incluindo moléculas, íons e diferentes solventes orgânicos além da água, em um total de 179 solventes. Uma outra parametrização do modelo PCM foi também desenvolvida por Orozco, Luque e colaboradores para vários solventes, denominada MST-SCRF.<sup>64-70</sup> Outros autores também têm parametrizado o modelo PCM e variantes para diferentes solventes e



**Figura 2.** Superfícies vdW e SES para o ligante AlPhos coordenado a um átomo de paládio

problemas específicos.<sup>71-75</sup> Além dos modelos tipo PCM, um modelo ainda mais sofisticado é o COSMO-RS, que também se baseia no modelo contínuo, mas inclui de forma aproximada interações específicas entre as moléculas do soluto e do solvente.<sup>52,76,77</sup>

Como todo modelo, precisamos de testes para conhecermos o desempenho. No caso dos modelos de solvatação, os testes são feitos com base em um número variável de dados de solvatação de moléculas e íons em diferentes solventes em que o modelo foi parametrizado. Vamos discutir brevemente alguns dos testes destes modelos. Inicialmente, consideremos a energia livre de solvatação de espécies neutras. O modelo SMD tem performance variável conforme a densidade eletrônica usada, conseguindo um erro absoluto médio de 0,59 kcal mol<sup>-1</sup> para 274 espécies neutras em água ao usar o funcional M05-2X com funções de base 6-31G\*. Para 2072 espécies neutras em solventes orgânicos, o erro foi de 0,64 kcal mol<sup>-1</sup>. Esta performance é de fato muito boa, mas o teste com moléculas mais complexas é mais desafiador. Quando o modelo foi testado para solvatação em água de 61 moléculas complexas do conjunto denominado SAMPL1, o MUE para um subconjunto de 51 moléculas foi de 2,0 kcal mol<sup>-1</sup>, substancialmente maior do que o observado no conjunto usado na parametrização do modelo.<sup>78</sup> Algumas moléculas foram excluídas desta média, pois apresentaram

um desvio muito grande, superior a  $10 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Em outro teste independente, para solvatação de moléculas mais simples em metanol, DMSO e acetonitrila, o MUE foi de 0,66, 1,02 e  $0,43 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectivamente.<sup>79</sup> Estes valores estão mais próximos do esperado com base na parametrização do modelo, mas ainda assim os cálculos para o solvente DMSO mostraram um desvio acima do esperado. Considerando uma outra parametrização do modelo PCM (IEF-MST-SCRF) por Luque e colaboradores,<sup>65</sup> a performance para o conjunto de 72 moléculas usadas para solvatação em água teve um RMSD de  $0,9 \text{ kcal mol}^{-1}$  usando a densidade eletrônica B3LYP/6-31G\*. O modelo também foi testado para o conjunto SAMPL1 com todas as 61 moléculas, tendo um desempenho superior ao SMD, com um MUE de  $1,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>80</sup> Mesmo as moléculas problemáticas encontradas no teste do SMD foram bem descritas no modelo IEF-MST-SCRF. Isto sugere que um modelo altamente parametrizado como o SMD pode resultar em valores de solvatação fisicamente irrealistas para moléculas mais complexas. Já o modelo COSMO-RS foi parametrizado para vários solventes, incluindo diferenças nos potenciais químicos, com 642 dados, e os autores obtiveram um valor de RMSD de  $0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Em um teste com 2346 moléculas em diferentes solventes, o erro absoluto médio foi de  $0,42 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>81</sup> O COSMO-RS tem sido considerado suficientemente acurado no caso de espécies neutras para aplicação no cálculo de equilíbrio de fases.<sup>82</sup>

Os testes mais desafiadores para modelos de solvatação envolvem espécies iônicas. Além da maior dificuldade na modelagem da solvatação de íons, há diferentes escalas de solvatação devido à inclusão ou não do potencial da fase na energia livre de solvatação. A questão do potencial da fase é uma discussão complexa e o leitor é direcionado à literatura.<sup>83-87</sup> Desta forma, é importante ter em mente em qual escala de solvatação o modelo foi parametrizado ao fazer comparação com a energia livre de solvatação experimental. No caso do modelo SMD, o MUE usando cálculos M05-2X/6-31+G\* para solvatação de íons em acetonitrila, DMSO, metanol e água foi reportado como sendo 5,7, 4,3, 2,5 e  $4,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectivamente. Entretanto, um estudo recente com diferentes tipos de cátions em acetonitrila mostrou um erro mais acentuado, com um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,21 entre os valores teóricos (SMD) e experimentais. Somente com um tratamento híbrido discreto-contínuo foi possível obter uma boa correlação ( $R^2 = 0,88$ ) entre teoria e experimento.<sup>72</sup>

Modelos híbridos de solvatação são um tópico atual de pesquisa, pois ainda não há uma metodologia prática e geral desta abordagem que funcione para interações soluto-solvente mais fortes e mais fracas simultaneamente.<sup>88a</sup> No caso de fortes interações soluto-solvente, podemos usar a abordagem quase-química, como o modelo *cluster-continuum*,<sup>88b</sup> o qual considera o soluto e umas poucas moléculas do solvente como uma supermolécula solvatada pelo contínuo dielétrico. O número de moléculas explícitas é determinado pelo valor mais negativo da energia livre de

solvatação do soluto,<sup>88b</sup> e a metodologia pode ser aplicada a estados de transição.<sup>88c</sup> Uma abordagem equivalente é chamada de teoria quase-química de solvatação, na qual várias supermoléculas são consideradas simultaneamente no cálculo da energia livre.<sup>88d</sup> A teoria quase-química ou modelo *cluster-continuum* funciona acuradamente para calcular a energia livre de solvatação absoluta quando o íon central e as moléculas do solvente estão tão fortemente ligados que formam uma espécie química distinta, como na solvatação do íon lítio em água.<sup>88e</sup> Conforme esta interação enfraquece, o desempenho se deteriora. Por isso, não basta incluir moléculas explícitas do solvente ao soluto e tratar todo o sistema como uma supermolécula quando as interações são mais fracas, pois tal abordagem não tem fundamento mecânico estatístico. Uma discussão aprofundada de modelos híbridos está fora do escopo deste artigo, e o leitor é direcionado a uma recente revisão sobre o tópico.<sup>88a</sup>

O Modelo COSMO-RS também foi recentemente testado para solvatação de íons em água.<sup>89</sup> O MUE foi de  $5,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mas com a inclusão de um termo de correção de mesmo valor absoluto para cátions e ânions, mas com sinais opostos, reduziu o erro para  $2,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . O mesmo teste foi feito para o modelo SMD, tendo seu erro diminuído de 4,3 para  $2,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Já a versão MST-SCRF do modelo PCM foi testado para 47 íons univalentes para solvatação em água, com um valor de RMSD de  $5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>66</sup> No caso de solventes orgânicos apróticos, como o DMSO, a solvatação de ânions foi bem descrita pelo modelo PCM usando cavidades atômicas maiores, com um RMSD de apenas  $2,2 \text{ kcal mol}^{-1}$  para um conjunto de 21 ânions.<sup>71</sup> Ânions em acetonitrila também foram bem descritos, com um RMSD de  $2,7 \text{ kcal mol}^{-1}$  para um conjunto de 22 ânions.<sup>72</sup>

Um dos testes do modelo de solvatação que demonstra seu desempenho é o cálculo de  $pK_a$ . O método SMD foi testado em um conjunto de 83 solutos em água, incluindo álcoois, ácidos carboxílicos, ácidos inorgânicos, ácidos carbônicos e ácidos catiônicos. Os autores reportaram um erro no cálculo de  $pK_a$  superior a 3,5 unidades de  $pK_a$ , o que se traduz em uma incerteza próxima de  $5 \text{ kcal mol}^{-1}$  em  $\Delta G$ .<sup>90</sup> Além disso, o desvio máximo atingiu 8 unidades de  $pK_a$ ! Estes resultados mostram que cálculo de  $pK_a$  com vários grupos funcionais incluídos simultaneamente é bem desafiador para modelos contínuos, como já havia sido reportado há mais tempo para o modelo PCM.<sup>91</sup> Considerando estas limitações, o modelo SMD foi testado para o cálculo de  $pK_a$  em solução de metanol, usando um esquema de reação isodésmica, ou seja, trocando próton com uma espécie de mesmo grupo funcional. O erro RMSD foi de 1,58 para ácidos carboxílicos, 2,56 para fenóis e 2,78 para aminas. Apesar da melhora na performance, os resultados mostraram que o SMD (e outros modelos contínuos) não fornece um tratamento uniforme das espécies iônicas. Íons com cargas dispersas, como 2,4-dinitro-fenóxido, são relativamente mais solvatados, enquanto íons com cargas concentradas, como metóxido,

são relativamente menos solvatados, fazendo com que a curva pKa(teórico) versus pKa(experimental) não tenha uma inclinação de unidade. No caso de solventes apróticos, esta correlação é muito melhor, como reportado no cálculo de pKa para vários ácidos neutros em DMSO, com um erro RMSD de 2,2 unidades de pKa.<sup>92</sup>

Outro teste relevante é o cálculo de barreiras de ativação de reações de substituição nucleofílica do tipo  $\text{Nu}^- + \text{RL} \rightarrow \text{NuR} + \text{L}^-$ , em que há um efeito substancial do solvente. Em um estudo dos modelos SMD, COSMO-RS e uma variante com correção de campo extremo denominada CMIRS,<sup>93-95</sup> o erro RMSD nas barreiras de ativação em solução de metanol para um conjunto de 9 reações foi de 2,8, 2,1 e 2,5 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente.<sup>96</sup> Este é um resultado bastante razoável considerando que se trata de um solvente prótico, onde há fortes interações específicas.

## 9. Considerações Finais

A possibilidade de prever cinética e termodinâmica de reações químicas em fase condensada a partir de cálculos de primeiros princípios tem sido um sonho dos químicos há anos. Atualmente, cálculos *ab initio*, ou baseados em teoria do funcional da densidade, combinados com modelos contínuos, permitem obter  $\Delta G$  em fase líquida com uma incerteza em torno de 2 kcal mol<sup>-1</sup> para espécies com carga líquida nula. Reações iônicas são mais difíceis de serem tratadas devido ao efeito do solvente ser muito maior, resultando em maior incerteza, e muitas vezes o uso de modelos híbridos pode resultar em melhora significativa da performance. Ao fazer cálculos de cinética e termodinâmica, é importante fazer uso cuidadoso da teoria, e deve-se atentar a: 1) uso do estado padrão correto, 2) energia eletrônica de alta qualidade com um funcional de alta performance e funções de base de qualidade *triple-zeta* ou superior, 3) Uso de um método confiável para cálculo de energia livre de solvatação, e em alguns casos, a inclusão adequada de moléculas explícitas. Com atenção adequada a essas questões, o perfil de energia livre da reação de boa qualidade pode ser obtido.

## Agradecimentos

O autor agradece ao suporte constante ao longo dos anos dado pelas agências CNPq, FAPEMIG e CAPES (CÓDIGO DE FINANCIAMENTO 001).

## Referências Bibliográficas

- Hartree, D. R.; The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part II. Some Results and Discussion. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1928**, 24, 111. [Crossref]
- Fock, V.; Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik* **1930**, 61, 126. [Crossref]
- Slater, J. C.; Note on Hartree's Method. *Physical Review* **1930**, 35, 210. [Crossref]
- Levine, I. N.; *Quantum Chemistry*; 7<sup>th</sup> ed.; Pearson: New Jersey, 2014.
- Davidson, E. R.; Quantum Theory of Matter: Introduction. *Chemical Reviews* **1991**, 91, 649. [Crossref]
- Koga, N.; Morokuma, K.; Ab initio molecular orbital studies of catalytic elementary reactions and catalytic cycles of transition-metal complexes. *Chemical Reviews* **1991**, 91, 823. [Crossref]
- Ziegler, T.; Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. *Chemical Reviews* **1991**, 91, 651. [Crossref]
- Jorgensen, W. L.; Free energy calculations: a breakthrough for modeling organic chemistry in solution. *Accounts of Chemical Research* **1989**, 22, 184. [Crossref]
- Miertus, S.; Tomasi, J.; Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes. *Chemical Physics* **1982**, 65, 239. [Crossref]
- Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J.; Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics* **1981**, 55, 117. [Crossref]
- Tomasi, J.; Persico, M.; Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chemical Reviews* **1994**, 94, 2027. [Crossref]
- Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. *Chemical Reviews* **1999**, 99, 2161. [Crossref]
- Saitow, M.; Becker, U.; Riplinger, C.; Valeev, E. F.; Neese, F.; A new near-linear scaling, efficient and accurate, open-shell domain-based local pair natural orbital coupled cluster singles and doubles theory. *The Journal of Chemical Physics* **2017**, 146, 164105. [Crossref]
- Takashima, K.; Riveros, J. M.; Gas-phase pathways for ester hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 6128. [Crossref]
- Humphreys, H. M.; Hammett, L. P.; Rate Measurements on Fast Reactions in the Stirred Flow Reactor; the Alkaline Hydrolysis of Methyl and Ethyl Formate<sup>1</sup>. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, 78, 521. [Crossref]
- Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; A Theoretical Analysis of the Free-Energy Profile of the Different Pathways in the Alkaline Hydrolysis of Methyl Formate In Aqueous Solution. *Chemistry - A European Journal* **2002**, 8, 1945. [Crossref]
- Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; The Gas-Phase Reaction Between Hydroxide Ion and Methyl Formate: A Theoretical Analysis of the Energy Surface and Product Distribution. *Chemistry - A European Journal* **2001**, 7, 169. [Crossref]
- Reichardt, C.; Welton, T.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 4<sup>th</sup> ed.; WILEY-VCH: Weinheim, Germany, 2011.
- Ben-Naim, A.; Standard thermodynamics of transfer. Uses and misuses. *Journal of Physical Chemistry* **1978**, 82, 792. [Crossref]



20. Ben-Naim, A.; *Molecular Theory of Solutions*; Oxford University Press: New York, USA, 2006.
21. Ben-Naim, A.; *Solvation Thermodynamics*; Plenum Press: New York, 1987.
22. Truhlar, D. G.; Pliego Jr, J. R.; In *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications* Mennucci, B., Cammi, R., Eds.; John Wiley & Sons: Chippenhams, Wiltshire, Great Britain, 2007, p 338.
23. a) Ribeiro, R. F.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation. *Journal of Physical Chemistry B* **2011**, *115*, 14556; [Crossref] b) Kirkwood, J. G.; Statistical Mechanics of Fluid Mixtures. *The Journal of Chemical Physics* **1935**, *3*, 300. [Crossref]
24. Su, P.; Li, H.; Continuous and smooth potential energy surface for conductorlike screening solvation model using fixed points with variable areas. *The Journal of Chemical Physics* **2009**, *130*, 074109. [Crossref]
25. Garcia-Rates, M.; Neese, F.; Effect of the Solute Cavity on the Solvation Energy and its Derivatives within the Framework of the Gaussian Charge Scheme. *Journal of Computational Chemistry* **2020**, *41*, 922. [Crossref]
26. Garcia-Rates, M.; Neese, F.; Efficient implementation of the analytical second derivatives of hartree–fock and hybrid DFT energies within the framework of the conductor-like polarizable continuum model. *Journal of Computational Chemistry* **2019**, *40*, 1816. [Crossref]
27. Hall, N. E.; Smith, B. J.; Solvation Effects on Zwitterion Formation. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102*, 3985. [Crossref]
28. Levine, I. N.; *Physical Chemistry*; 6<sup>th</sup> ed.; McGraw Hill: Singapore, 2009.
29. McQuarrie, D. A.; *Statistical Mechanics*; University Science Books: Sausalito, CA, 2000.
30. Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Gaussian-2 theory for molecular energies of first- and second-row compounds. *Journal of Chemical Physics* **1991**, *94*, 7221. [Crossref]
31. Houston, P. L.; *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*; McGraw-Hill: New York, 2001.
32. Steinfeld, J. I.; Francisco, J. S.; Hase, W. L.; *Chemical Kinetics and Dynamics*; Prentice-Hall, 1999.
33. Sciortino, G.; Maseras, F.; Microkinetic modelling in computational homogeneous catalysis and beyond. *Theoretical Chemistry Accounts* **2023**, *142*, 99. [Crossref]
34. Besora, M.; Maseras, F.; Microkinetic modeling in homogeneous catalysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2018**, *8*, e1372. [Crossref]
35. Pliego, J. R.; Copper-Catalyzed Aromatic Fluorination of 2-(2-bromophenyl)pyridine via Cu(I)/Cu(III) Mechanism in Acetonitrile Solvent: Cluster-Continuum Free Energy Profile and Microkinetic Analysis. *Molecular Catalysis* **2022**, *529*, 112560. [Crossref]
36. Resende, L. F.; Pliego, J. R.; Modeling the alkylation of amines with alkyl bromides: explaining the low selectivity due to multiple alkylation. *Journal of Molecular Modeling* **2024**, *30*, 107. [Crossref]
37. Rufino, V. C.; Pliego, J. R.; The role of carboxylic acid impurity in the mechanism of the formation of aldimines in aprotic solvents. *Computational and Theoretical Chemistry* **2020**, *1191*, 113053. [Crossref]
38. Rufino, V. C.; Pliego, J. R.; Bifunctional Primary Amino-thiourea Asymmetric Catalysis: The Imine-Iminium Ion Mechanism in the Michael Addition of Nitromethane to Enone. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2021**, *10*, 1472. [Crossref]
39. Pliego, J. R.; Theoretical free energy profile and benchmarking of functionals for amino-thiourea organocatalyzed nitro-Michael addition reaction. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2020**, *22*, 11529. [Crossref]
40. Pliego, J. R.; Perfil de energia livre e cinética de reações em fase condensada: Análise cinética de perfis complexos. Disponível em: <<https://youtu.be/OZWZdbVCVZQ>>. Acesso em: 08 dezembro 2025.
41. Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*; 3<sup>rd</sup> ed.; John Wiley & Sons, 2017.
42. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J.; Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98*, 11623. [Crossref]
43. Zheng, J.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G.; The DBH24/08 Database and Its Use to Assess Electronic Structure Model Chemistries for Chemical Reaction Barrier Heights. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009**, *5*, 808. [Crossref]
44. Zhao, Y.; Truhlar, D. G.; Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4*, 1849. [Crossref]
45. Zhao, Y.; Truhlar, D. G.; The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215. [Crossref]
46. Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; A fifth-order perturbation comparison of electron correlation theories. *Chemical Physics Letters* **1989**, *157*, 479. [Crossref]
47. Mardirossian, N.; Head-Gordon, M.; Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Molecular Physics* **2017**, *115*, 2315. [Crossref]
48. Adamo, C.; Cossi, M.; Barone, V.; An accurate density functional method for the study of magnetic properties: the PBE0 model. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **1999**, *493*, 145. [Crossref]
49. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M.; Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2008**, *10*, 6615. [Crossref]
50. Mardirossian, N.; Head-Gordon, M.;  $\omega$ B97M-V: A combinatorially optimized, range-separated hybrid, meta-GGA density functional with VV10 nonlocal correlation. *The Journal of Chemical Physics* **2016**, *144*, 214110. [Crossref]

51. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R.; Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 2999. [Crossref]
52. Klamt, A.; The COSMO and COSMO-RS solvation models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2011**, *1*, 699. [Crossref]
53. Tomasi, J.; In *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*; Mennucci, B., Cammi, R., Eds.; John Wiley & Sons: Chippenharn, Wiltshire, Great Britain, 2007, p 1.
54. Soteras, I.; Blanco, D.; Huertas, O.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J.; In *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*; Mennucci, B., Cammi, R., Eds.; John Wiley & Sons: Chippenharn, Wiltshire, 2007, p 323.
55. Luque, F. J.; Curutchet, C.; Munoz-Muriedas, J.; Bidon-Chanal, A.; Soteras, I.; Morreale, A.; Gelpi, J. L.; Orozco, M.; Continuum solvation models: Dissecting the free energy of solvation. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2003**, *5*, 3827. [Crossref]
56. Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J.; Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters* **1996**, *255*, 327. [Crossref]
57. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J.; *Journal of Chemical Physics* **1997**, *107*, 3032. [Crossref]
58. Mennucci, B.; Tomasi, J.; A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *Journal of Chemical Physics* **1997**, *106*, 5151. [Crossref]
59. Pomelli, C. S.; In *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*; Mennucci, B.; Cammi, R.; Eds.; John Wiley & Sons: Chippenharn, Wiltshire, Great Britain, 2007, p 1.
60. Pliego Jr, J. R.; Modelos contínuos do solvente: fundamentos. *Química Nova* **2006**, *29*, 535. [Crossref]
61. Pliego, J. R.; Elucidating the Origin of Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Aromatic Fluorination: Mechanistic Investigation and Microkinetic Analysis. *Catalysis Letters* **2024**, *154*, 4546. [Crossref]
62. Colominas, C.; Luque, F. J.; Teixido, J.; Orozco, M.; *Chemical Physics* **1999**, *240*, 253. [Crossref]
63. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Cavitation contribution to the free energy of solvation.: Comparison of different formalisms in the context of MST calculations. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 6378. [Crossref]
64. Cunha, R. D.; Romero-Tellez, S.; Lipparini, F.; Luque, F. J.; Curutchet, C.; Extending the MST Model to Large Biomolecular Systems: Parametrization of the ddCOSMO-MST Continuum Solvation Model. *Journal of Computational Chemistry* **2025**, *46*, e70027. [Crossref]
65. Soteras, I.; Curutchet, C.; Bidon-Chanal, A.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Extension of the MST model to the IEF formalism: HF and B3LYP parametrizations. *Journal of Molecular Structure-Theochem* **2005**, *727*, 29. [Crossref]
66. Curutchet, C.; Bidon-Chanal, A.; Soteras, I.; Orozco, M.; Luque, F. J.; MST Continuum Study of the Hydration Free Energies of Monovalent Ionic Species. *The Journal of Physical Chemistry B* **2005**, *109*, 3565. [Crossref]
67. Curutchet, C.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Solvation in octanol: parametrization of the continuum MST model. *Journal of Computational Chemistry* **2001**, *22*, 1180. [Crossref]
68. Luque, F. J.; Zhang, Y.; Aleman, C.; Bachs, M.; Gao, J.; Orozco, M.; Solvent Effects in Chloroform Solution: Parametrization of the MST/SCRF Continuum Model. *Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100*, 4269. [Crossref]
69. Luque, F. J.; Bachs, M.; Aleman, C.; Orozco, M.; Extension of MST/SCRF method to organic solvents: Ab initio and semiempirical parametrization for neutral solutes in CCl<sub>4</sub>. *Journal of Computational Chemistry* **1996**, *17*, 806. [Crossref]
70. Orozco, M.; Luque, F. J.; Optimization of the cavity size for ab initio MST-SCRF calculations of monovalent ions. *Chemical Physics* **1994**, *182*, 237. [Crossref]
71. Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; Parametrization of the PCM model for calculating solvation free energy of anions in dimethyl sulfoxide solutions. *Chemical Physics Letters* **2002**, *355*, 543. [Crossref]
72. Pliego, J. R., Jr.; Hybrid Cluster-Continuum Method for Single-Ion Solvation Free Energy in Acetonitrile Solvent. *The Journal of Physical Chemistry A* **2024**, *128*, 6440. [Crossref]
73. Vassetti, D.; Labat, F.; Towards a transferable nonelectrostatic model for continuum solvation: The electrostatic and nonelectrostatic energy correction model. *Journal of Computational Chemistry* **2022**, *43*, 1372. [Crossref]
74. Böes, E. S.; Bernardi, E.; Stassen, H.; Gonçalves, P. F. B.; Solvation of monovalent anions in formamide and methanol: Parameterization of the IEF-PCM model. *Chemical Physics* **2008**, *344*, 101. [Crossref]
75. Böes, E. S.; de Andrade, J.; Stassen, H.; Gonçalves, P. F. B.; Computational study of anion solvation in nitrobenzene. *Chemical Physics Letters* **2007**, *436*, 362. [Crossref]
76. Klamt, A.; Jonas, V.; Burger, T.; Lohrenz, J. C. W.; Refinement and Parametrization of COSMO-RS. *Journal of Physical Chemistry* **1998**, *102*, 5074. [Crossref]
77. Klamt, A.; Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 2224. [Crossref]
78. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Performance of SM6, SM8, and SMD on the SAMPL1 Test Set for the Prediction of Small-Molecule Solvation Free Energies. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 4538. [Crossref]
79. Zanith, C. C.; Pliego, J. R., Jr.; Performance of the SMD and SM8 models for predicting solvation free energy of neutral solutes in methanol, dimethyl sulfoxide and acetonitrile. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **2015**, *29*, 217. [Crossref]
80. Soteras, I.; Forti, F.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Performance of the IEF-MST Solvation Continuum Model in a Blind Test Prediction of Hydration Free Energies. *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 9330. [Crossref]
81. Hellweg, A.; Eckert, F.; Brick by brick computation of the gibbs free energy of reaction in solution using quantum chemistry and COSMO-RS. *AIChE Journal* **2017**, *63*, 3944. [Crossref]
82. Klamt, A.; Eckert, F.; COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids. *Fluid Phase Equilibria* **2000**, *172*, 43. [Crossref]

83. Lin, Y.-L.; Aleksandrov, A.; Simonson, T.; Roux, B.; An Overview of Electrostatic Free Energy Computations for Solutions and Proteins. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2014**, *10*, 2690. [[Crossref](#)]
84. Asthagiri, D.; Pratt, L. R.; Ashbaugh, H. S.; Absolute hydration free energies of ions, ion–water clusters, and quasichemical theory. *The Journal of Chemical Physics* **2003**, *119*, 2702. [[Crossref](#)]
85. Shi, Y.; Beck, T. L.; Absolute ion hydration free energy scale and the surface potential of water via quantum simulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2020**, *117*, 30151. [[Crossref](#)]
86. Beck, T. L.; The influence of water interfacial potentials on ion hydration in bulk water and near interfaces. *Chemical Physics Letters* **2013**, 561–562, 1. [[Crossref](#)]
87. Carvalho, N. F.; Pliego, J. R.; Cluster-continuum quasichemical theory calculation of the lithium ion solvation in water, acetonitrile and dimethyl sulfoxide: an absolute single-ion solvation free energy scale. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2015**, *17*, 26745. [[Crossref](#)]
88. a) Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; Hybrid discrete-continuum solvation methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2020**, *10*, e1440; [[Crossref](#)]  
 b) Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; The Cluster–Continuum Model for the Calculation of the Solvation Free Energy of Ionic Species. *The Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105*, 7241; [[Crossref](#)]  
 c) Silva, C. M.; Silva, P. L.; Pliego, J. R.; Prediction of the pH-rate profile for dimethyl sulfide oxidation by hydrogen peroxide: The role of elusive  $\text{H}_3\text{O}_2^+$  Ion. *International Journal of Quantum Chemistry* **2014**, *114*, 501; [[Crossref](#)]  
 d) Asthagiri, D. N.; Paulaitis, M. E.; Pratt, L. R.; Thermodynamics of Hydration from the Perspective of the Molecular Quasichemical Theory of Solutions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2021**, *125*, 8294; [[Crossref](#)]  
 e) Roux, B.; Yu, H.; Assessing the accuracy of approximate treatments of ion hydration based on primitive quasichemical theory. *The Journal of Chemical Physics* **2010**, *132*, 234101; [[Crossref](#)]
89. Zheng, J. W.; Green, W. H.; Experimental Compilation and Computation of Hydration Free Energies for Ionic Solutes. *The Journal of Physical Chemistry A* **2023**, *127*, 10268. [[Crossref](#)]
90. Ho, J.; Are thermodynamic cycles necessary for continuum solvent calculation of  $\text{pK}_\text{a}$ s and reduction potentials?. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2015**, *17*, 2859. [[Crossref](#)]
91. Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; Theoretical Calculation of  $\text{pK}_\text{a}$  Using the Cluster–Continuum Model. *The Journal of Physical Chemistry A* **2002**, *106*, 7434. [[Crossref](#)]
92. Almerindo, G. I.; Tondo, D. W.; Pliego Jr, J. R.; Ionization of Organic Acids in Dimethyl Sulfoxide Solution: A Theoretical Ab Initio Calculation of the  $\text{pK}_\text{a}$  Using a New Parametrization of the Polarizable Continuum Model. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108*, 166. [[Crossref](#)]
93. Pomogaeva, A.; Chipman, D. M.; Composite Method for Implicit Representation of Solvent in Dimethyl Sulfoxide and Acetonitrile. *The Journal of Physical Chemistry A* **2015**, *119*, 5173. [[Crossref](#)]
94. Pomogaeva, A.; Chipman, D. M.; Hydration Energy from a Composite Method for Implicit Representation of Solvent. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2014**, *10*, 211. [[Crossref](#)]
95. You, Z.-Q.; Herbert, J. M.; Reparameterization of an Accurate, Few-Parameter Implicit Solvation Model for Quantum Chemistry: Composite Method for Implicit Representation of Solvent, CMIRS v. 1.1. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2016**, *12*, 4338. [[Crossref](#)]
96. Silva, N. M.; Deglmann, P.; Pliego, J. R.; CMIRS Solvation Model for Methanol: Parametrization, Testing, and Comparison with SMD, SM8, and COSMO-RS. *The Journal of Physical Chemistry B* **2016**, *120*, 12660. [[Crossref](#)]