

Mecânica Quântica em Ação: Simulando Reações Catalisadas por Zeólitas com o Método ONIOM

Quantum Mechanics in Action: Modeling Zeolite-Catalyzed Reactions Using the ONIOM Method

Nilton Rosembach Jr.^{a,*}  Claudio J. A. Mota^{b,c,d} 

^a Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Exatas e Engenharias, Rio de Janeiro-RJ, CEP 23070-200, Brasil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Rio de Janeiro-RJ, CEP 21949-909, Brasil

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro-RJ, CEP 21949-909, Brasil

^d Universidade Federal do Rio de Janeiro, INCT Energia e Ambiente, Rio de Janeiro-RJ, CEP 21949-909, Brasil

*E-mail: nilton.rosembach.junior@uerj.br

Submissão: 27 de Julho de 2025

Aceite: 12 de Dezembro de 2025

Publicado online: 18 de Dezembro de 2025

Hybrid quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) methods have become essential tools for studying complex systems, particularly when a full quantum mechanical treatment is computationally prohibitive. This work provides a comprehensive overview of hybrid modeling approaches, with an emphasis on the ONIOM method, and explore their applications in catalysis. Based on detailed studies of zeolite-catalyzed reactions, including the formation and stabilization of tert-butyl and bicyclobutonium cations, we demonstrate how hybrid methods enable an accurate description of reaction mechanisms, intermediates, and transition states while maintaining computational efficiency. The results show that the ONIOM approach successfully describes important effects such as spatial confinement, electrostatic stabilization, and dispersion interactions within zeolite framework. These findings highlight the role of zeolites as “solid solvents”, capable of inducing substrate ionization and stabilizing ionic species in a manner analogous to polar solvents. Furthermore, we investigate the influence of ionic pairs, such as Na⁺Cl⁻, on carbocation stability, showing that hybrid approaches can effectively capture periodic electrostatic effects. This study emphasizes the importance of multiscale modeling techniques in the rational design of catalysts and in understanding reactivity at the molecular level.

Keywords: Hybrid methods; QM/MM; ONIOM; zeolites; heterogeneous catalysis; carbocations.

1. Introdução

Em 2025, a Mecânica Quântica celebra um século de existência. Este período extraordinário não apenas transformou para sempre a nossa compreensão da matéria em seu nível mais fundamental, mas também estabeleceu as bases teóricas para avanços científicos e tecnológicos impensáveis no início do século XX. Além de estabelecerem os princípios que governam os fenômenos atômicos e subatômicos, os trabalhos pioneiros de Werner Heisenberg, Erwin Schrödinger, Max Born e de tantos outros introduziram equações que permitem descrever com precisão sem precedentes a estrutura e o comportamento de uma ampla variedade de materiais.¹

Um dos marcos mais significativos dessa revolução foi a formulação da Equação de Schrödinger em 1926, que estabeleceu uma base matemática rigorosa para descrever os estados quânticos de elétrons em átomos e moléculas. Desde então, a química teórica evoluiu rapidamente, culminando no desenvolvimento de métodos computacionais como Hartree-Fock (HF), métodos Pós-Hartree-Fock e Teoria do Funcional da Densidade (DFT).²⁻⁵ Atualmente, essas ferramentas são indispensáveis no estudo das propriedades eletrônicas e estruturais de enzimas, zeólitas, redes metalorgânicas (MOFs), proteínas, complexos de coordenação, semicondutores e nanomateriais, entre outros materiais.

O desenvolvimento de novos materiais e catalisadores capazes de superar as limitações atuais e cujo desempenho justifique uma transição tecnológica não é uma tarefa simples do ponto de vista experimental, principalmente em razão da enorme diversidade estrutural e química dos materiais disponíveis. Nesse cenário, deve-se utilizar uma abordagem mais racional baseada em ferramentas computacionais desenvolvidas a partir de métodos de modelagem molecular e modelos microscópicos dos sistemas estudados. Esses modelos podem ser utilizados para simular e prever o comportamento dos materiais de forma sistemática e econômica.⁶

A modelagem molecular compreende o conjunto de métodos teóricos e técnicas computacionais fundamentados na mecânica quântica, que visam descrever a matéria em seu nível mais fundamental. Esse conjunto de ferramentas possibilita a previsão de diversas propriedades moleculares, tais como geométricas, eletrônicas, espectroscópicas e termodinâmicas de diversos sistemas. Em geral, os métodos mais comuns de modelagem molecular podem ser agrupados em

três níveis de complexidade crescente: mecânica molecular (MM), semi-empírico e quânticos (*ab initio* e DFT).⁷⁻¹⁰

A mecânica molecular descreve as interações entre átomos e moléculas por meio de potenciais empíricos, cujos parâmetros são obtidos a partir de dados experimentais ou de cálculos *ab initio*, sendo eficiente para simular grandes sistemas. Os métodos semiempíricos são uma abordagem intermediária entre a mecânica molecular e os métodos quânticos e incluem simplificações da equação de Schrödinger e parâmetros ajustados, de modo a tornar os cálculos mais rápidos e computacionalmente acessíveis. Os métodos quânticos ou *ab initio* são baseados na equação de Schrödinger e não dependem de parâmetros ajustados, sendo utilizados para descrever com maior precisão as interações eletrônicas, sendo ideais para investigar sistemas de pequeno a médio porte.

Apesar desses avanços, o estudo de sistemas moleculares cada vez mais extensos e complexos utilizando exclusivamente métodos *ab initio* ainda representa um desafio computacional significativo. Isso se deve ao fato de que o custo computacional desses métodos cresce exponencialmente com o número de átomos, tornando impraticáveis simulações em grande escala. A fim de superar essas limitações, os métodos híbridos, também conhecidos como integrados ou multiescala, emergem como uma abordagem promissora, capaz de viabilizar o estudo de sistemas extensos ao integrar diferentes métodos sem comprometer significativamente a precisão dos resultados.¹¹

Em um método multiescala, o sistema molecular é dividido em vários fragmentos, de modo que diferentes métodos teóricos podem ser utilizados na descrição de cada fragmento. Dessa forma, as regiões críticas, como sítios ativos ou reacionais, podem ser descritas por métodos quânticos mais sofisticados e de maior custo computacional, enquanto os demais átomos podem ser descritos por métodos de menor custo computacional. Essa abordagem foi introduzida na década de 1970 por Karplus, Warshel e Levitt para investigar sistemas moleculares complexos, sendo inicialmente aplicado ao estudo de reações enzimáticas. O impacto dessas contribuições foi reconhecido em 2013, quando Martin Karplus, Michael Levitt e Arieh Warshel receberam o Prêmio Nobel de Química, pela “Desenvolvimento de Modelos Multiescala para Sistemas Químicos Complexos”.¹²⁻¹⁵

Dentre as abordagens multiescala, os métodos QM/MM (*Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) destacam-se como uma das estratégias mais conhecidas e amplamente utilizadas no estudo de sistemas moleculares complexos, na medida em que são capazes de integrar, de modo eficiente, descrições mecânico-quânticas e clássicas. Nessa abordagem, os sistemas moleculares são divididos em duas regiões, de modo que os métodos quânticos podem ser utilizados na descrição dos átomos que compõem a região de interesse, enquanto os demais átomos podem ser descritos por métodos clássicos.

Os métodos QM/MM se tornaram ferramentas indispensáveis na simulação de sistemas complexos,

especialmente quando há interação entre regiões quânticas e clássicas, como ocorre, por exemplo, em biomoléculas, materiais sólidos e superfícies catalíticas. A aplicabilidade desses métodos abrange diversas áreas, incluindo biologia estrutural,^{16,17} catálise heterogênea¹⁸⁻²⁰ e ciência de materiais,²¹⁻²⁴ sendo amplamente utilizados para investigar mecanismos reacionais, prever atividade catalítica e determinar propriedades eletrônicas e estruturais.

O método ONIOM é uma abordagem multiescala mais versátil, pois não se limita ao particionamento QM/MM, possibilitando combinar múltiplas camadas, cada uma descrita por um nível teórico diferente. Essa generalidade torna o ONIOM particularmente adequado para sistemas em que tanto efeitos eletrônicos locais quanto interações de longo alcance desempenham papéis relevantes.

Neste artigo, revisamos a evolução das metodologias híbridas, com ênfase no método ONIOM, e discutimos seu impacto na compreensão e no design de materiais, especialmente no desenvolvimento de catalisadores empregados na indústria petroquímica.

2. Métodos Híbridos

O custo computacional dos métodos quânticos não aumenta linearmente com o número de átomos (N) do sistema. Por exemplo, o custo computacional de métodos como HF e DFT varia entre $O(N^3)$ e $O(N^4)$. Isso significa que ao dobrar o número de átomos ($2N$), o tempo necessário para executar o cálculo pode aumentar por um fator de aproximadamente 8 (2^3) ou 16 (2^4) vezes, dependendo da base e das aproximações adotadas. Métodos *ab initio* mais sofisticados, como MP2 e CCSD, que descrevem a correlação eletrônica com maior precisão, apresentam um custo computacional ainda mais elevado, de modo que, nesses casos, o tempo necessário para executar o cálculo pode aumentar 32 (2^5) ou 64 (2^6) vezes, respectivamente. Dessa forma, o crescimento exponencial do custo computacional limita severamente o tamanho dos sistemas que podem ser estudados com métodos quânticos de maior precisão.¹⁰

A fim de superar essas limitações, foram desenvolvidas abordagens híbridas que combinam diferentes níveis teóricos. Os métodos QM/MM (*Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) são os mais comuns e se baseiam na divisão do sistema molecular em duas regiões, conforme ilustrado na Figura 1.

A **região QM** (*Quantum Mechanics*) é a parte mais importante e inclui os átomos diretamente envolvidos nos processos químicos, como, por exemplo, o sítio ativo de uma enzima ou de um catalisador. Nessa região, são utilizados métodos quânticos capazes de descrever com precisão as interações químicas. A região de menor prioridade, tradicionalmente chamada de **região MM** (*Molecular Mechanics*) no contexto dos métodos QM/MM, é a parte restante do sistema molecular e inclui os

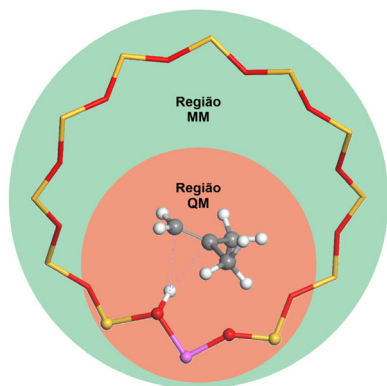


Figura 1. Sistema molecular dividido em duas regiões QM (Mecânica Quântica) e MM (Mecânica Molecular)

átomos que não estão diretamente envolvidos nos processos químicos. No esquema QM/MM, esta região é descrita por métodos de mecânica molecular, que apresentam um custo computacional muito baixo quando comparado aos métodos quânticos. Em outros esquemas multiescala, como o método ONIOM, esses átomos podem ser tratados por métodos quânticos de nível inferior, incluindo DFT com funcionais mais simples, Hartree-Fock (HF), métodos semiempíricos, ou mesmo cálculos *ab initio* com funções de base reduzidas. Essa flexibilidade permite adaptar o nível de teoria ao equilíbrio desejado entre precisão e eficiência computacional, especialmente em sistemas onde efeitos eletrônicos de longo alcance ou polarização são relevantes mesmo fora da região reacional.

A energia QM/MM total do sistema depende do esquema aditivo^{18,25} ou subtrativo^{25,26} utilizado no cálculo. No esquema subtrativo, a energia do sistema é determinada a partir de três cálculos. O primeiro envolve o cálculo da energia de todo o sistema, que inclui ambas as regiões QM (região A) e MM (região B), utilizando o método MM (E_{MM}^{AB}). Em seguida a energia do sistema que compõe a região QM (região A) é calculada utilizando ambos os métodos QM (E_{QM}^A) e MM (E_{MM}^A). A energia total do sistema ($E_{QM/MM}^{Sub}$) no esquema subtrativo é dada por:

$$E_{QM/MM}^{Sub} = E_{QM}^A + E_{MM}^{AB} - E_{MM}^A$$

conforme ilustrado no esquema mostrado na Figura 2.

O esquema aditivo, por sua vez, envolve o cálculo separado das energias da região QM (região A), denotada por E_{QM}^A ,

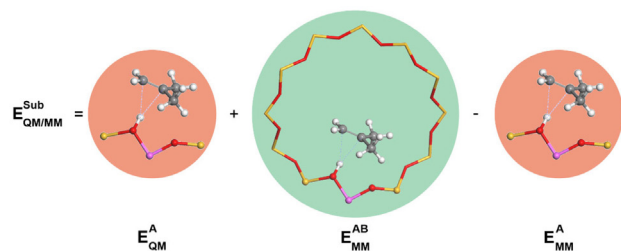


Figura 2. Energia QM/MM total de um sistema molecular calculada pelo esquema subtrativo

e da energia da região MM (região B), representada por E_{MM}^B , além da energia de acoplamento entre essas duas regiões (E_{Acop}^{AB}), que descreve as interações eletrostáticas, de van der Waals e, quando aplicável, outras interações não ligadas entre as regiões QM e MM. Assim, a energia total do sistema no esquema aditivo, $E_{QM/MM}^{Ad}$, é obtida pela soma desses três componentes:

$$E_{QM/MM}^{Ad} = E_{QM}^A + E_{MM}^B + E_{Acop}^{AB}$$

conforme ilustrado na Figura 3:

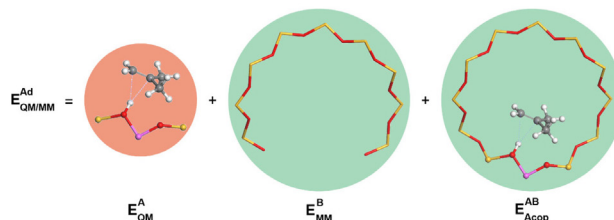


Figura 3. Energia QM/MM total de um sistema molecular calculada pelo esquema aditivo

Nesse esquema, a determinação do termo de acoplamento E_{Acop}^{AB} é fundamental para a precisão da metodologia, pois define como as interações entre as regiões QM e MM são tratadas. Em geral, esse termo pode ser formulado de diferentes maneiras, dependendo do tipo de acoplamento adotado. No acoplamento mecânico (*Mechanical Embedding*), o cálculo da região QM considera apenas a posição dos átomos na região MM, de modo que a região MM não afeta a densidade de carga na região quântica e vice versa. Por outro lado, no acoplamento eletrostático (*Electrostatic Embedding*), as cargas da região MM são explicitamente incluídas no hamiltoniano da região QM, possibilitando que os átomos da região quântica respondam ao campo eletrostático gerado pela região MM. Abordagens mais sofisticadas empregam o acoplamento polarizável (*Polarization Embedding*), em que a carga dos átomos da região MM não apresentam valores fixos, mas são atualizados de forma dinâmica em resposta às mudanças na densidade eletrônica da região QM.²⁷ Esse esquema de acoplamento estabelece uma interação mútua entre as regiões QM e MM, tornando o modelo mais realista e fisicamente consistente.

Embora os dois esquemas sejam, em princípio, matematicamente equivalentes, a interface entre as regiões QM e MM apresenta desafios específicos que exigem uma abordagem cuidadosa. Isso se deve ao fato dos tratamentos quântico e clássico descreverem o comportamento do sistema a partir de formalismos fundamentalmente distintos. Dessa forma, é necessário utilizar procedimentos específicos para assegurar uma transição suave e fisicamente consistente entre as duas descrições na região QM/MM. Por outro lado, quando o particionamento envolve exclusivamente camadas quânticas (QM/QM), como nos modelos considerados neste trabalho, essas dificuldades são consideravelmente menores.

Nesse caso, ambas as regiões são descritas a partir do mesmo formalismo quântico, o que assegura uma descrição mais uniforme das interações eletrônicas na interface.

Em ambos os esquemas (aditivo ou subtrativo), a energia de todo o sistema molecular ou da maior parte é calculada apenas com o método MM, reduzindo efetivamente o custo computacional, já que os métodos QM se restringem aos átomos diretamente envolvidos no processo químico, ou seja, à região QM. Embora sejam, em princípio, matematicamente equivalentes, as duas abordagens enfrentam desafios distintos, sobretudo na definição da interface QM/MM, onde se deve evitar a duplicação ou a omissão de interações.

Diversas estratégias têm sido utilizadas para minimizar a descontinuidade na interface QM/MM, evitando tanto a duplicação quanto a omissão de interações. Em sistemas moleculares em que as regiões QM e MM estão conectadas por ligações covalentes, a densidade eletrônica dos átomos descritos pelo método QM pode se estender para a região MM, onde as cargas atômicas são mantidas fixas. Dessa forma, o “corte” de qualquer ligação química na interface QM/MM resulta em valências livres e, conseqüentemente, em átomos com elétrons não compartilhados na região QM. Diversas estratégias têm sido propostas para minimizar esse efeito. A abordagem mais comum envolve a introdução de um átomo de ligação monovalente, posicionado ao longo da ligação entre os átomos das regiões QM e MM, conforme ilustrado na Figura 4. Esses átomos de ligação são incluídos apenas no cálculo QM e não afetam a descrição da região MM. O hidrogênio é frequentemente utilizado como átomo de ligação, embora outros átomos ou grupos possam ser utilizados na saturação das valências livres.²⁷

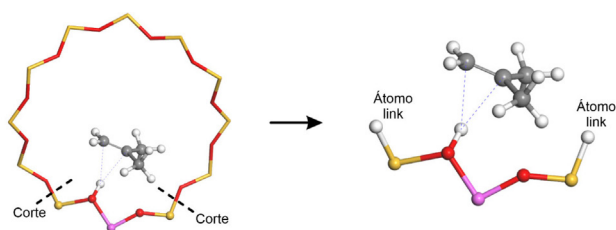


Figura 4. Modelo da região QM mostrando os átomos de ligação

Diversas implementações do método QM/MM foram desenvolvidas ao longo dos anos, não se restringindo apenas ao esquema QM/MM. Entre os programas que utilizam o formalismo QM/MM estão, por exemplo, CHARMM,²⁸ AMBER,²⁹ GROMACS³⁰ etc, cada um com estratégias específicas para o tratamento do acoplamento entre as regiões QM e MM. Aplicações incluem o estudo de reações enzimáticas, adsorção em superfícies catalíticas e transições conformacionais em biomoléculas, demonstrando a ampla aplicabilidade e flexibilidade do método.

2.1. O método ONIOM

Desenvolvido por Keiji Morokuma e colaboradores

na década de 1990, o método ONIOM (Own N-layered Integrated Molecular Orbital and Molecular Mechanics) é uma das abordagens multiescala mais populares e versáteis na Química Computacional.³¹ Conforme sugere a sigla em inglês, o método ONIOM permite particionar qualquer sistema molecular complexo em múltiplas camadas superpostas, como se fosse uma “cebola”, de modo que cada camada seja descrita por um método teórico diferente, possibilitando o equilíbrio entre precisão e eficiência computacional.³² Embora o acrônimo ONIOM inclua a expressão *Molecular Mechanics*, o método não se restringe à combinação entre Mecânica Quântica e Mecânica Molecular (QM/MM). Na verdade, trata-se de um esquema geral de acoplamento entre diferentes níveis de teoria, podendo envolver exclusivamente métodos quânticos (QM/QM), métodos semiempíricos (QM/SE), ou híbridos clássicos (QM/MM). O princípio fundamental do método é o particionamento hierárquico do sistema em camadas, cada uma descrita com um método distinto, mantendo-se o equilíbrio entre precisão e custo computacional. Essa flexibilidade multiescala permite ao método ONIOM descrever simultaneamente fenômenos eletrônicos, que exigem alta precisão, e efeitos estruturais de longo alcance, tipicamente tratados com métodos de menor custo computacional. Um exemplo típico envolve a divisão do sistema molecular em três camadas (alta, média e baixa), conforme ilustrado na Figura 5.

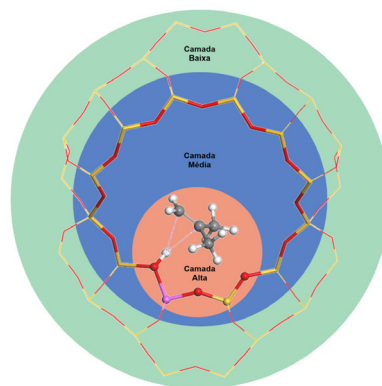


Figura 5. Sistema molecular dividido em três camadas (alta, intermediária e baixa) utilizado em cálculos ONIOM

- **Camada Alta (*High Layer*):** Região de maior interesse químico, como o centro ativo de uma enzima ou o sítio catalítico de um material, sendo descritas por métodos de maior precisão, como MP2, CCSD(T) ou DFT com funcionais mais sofisticados (híbridos, meta-GGA ou duplo-híbridos), capazes de descrever com maior acurácia as interações eletrônicas nessa região.

- **Camada Média (*Medium Layer*):** Região intermediária em torno da camada alta, podendo incluir resíduos próximos em uma proteína ou grupos vizinhos em um catalisador. É tratada com métodos de precisão moderada, como Hartree-Fock, DFT com funcionais de menor custo computacional ou métodos semiempíricos (PM6,³³ AM1³⁴).

• **Camada Baixa (*Low Layer*):** Representa o restante do sistema, geralmente composto por regiões estruturalmente importantes, mas quimicamente inativas. Essa camada é usualmente tratada com métodos de baixo custo computacional, como mecânica molecular (MM), utilizando campos de força clássicos como AMBER,³⁵ CHARMM,³⁶ UFF,³⁷ entre outros.

A fim de garantir a conectividade química entre as camadas, átomos de ligação são introduzidos sempre que ligações monovalentes são “cortadas”. A energia total do sistema (E_{ONIOM}) é calculada de forma subtrativa a partir das energias das diferentes camadas, de acordo com a fórmula geral para três camadas:

$$E_{\text{ONIOM}} = E_{\text{High}}^{\text{High Layer}} + (E_{\text{Medium}}^{\text{Medium Layer}} - E_{\text{Medium}}^{\text{High Layer}}) + (E_{\text{Low}}^{\text{Low Layer}} - E_{\text{Low}}^{\text{Medium Layer}})$$

Por exemplo, se as camadas alta, média e baixa forem descritas respectivamente pelos métodos MP2, DFT e MM, então:

$$E_{\text{ONIOM}} = E_{\text{MP2}}^{\text{Alta}} + (E_{\text{DFT}}^{\text{Média}} - E_{\text{DFT}}^{\text{Alta}}) + (E_{\text{MM}}^{\text{Baixa}} - E_{\text{MM}}^{\text{Média}})$$

Esse procedimento permite obter uma estimativa precisa da energia total com custo computacional reduzido, concentrando os recursos computacionais no cálculo da energia das regiões mais relevantes do sistema.

O método ONIOM está disponível em diversos pacotes computacionais amplamente utilizados na área de química teórica e modelagem molecular, tais como: Gaussian,³⁸ GAMESS,³⁹ NWChem,⁴⁰ ORCA^{41–43} etc. A implementação disponível no programa ORCA exemplifica a versatilidade do método com cinco esquemas de acoplamento distintos, incluindo: QM1/QM2, QM1/QM2/MM, QM/MM etc.⁴³

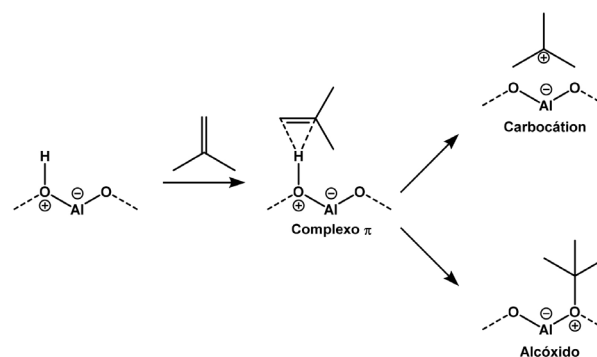
O método ONIOM tem sido aplicado com sucesso em diversas áreas da química e ciência dos materiais, destacando-se especialmente no estudo de sistemas extensos e complexos como, por exemplo, reações enzimáticas,^{19,44} catálise homogênea e heterogênea,^{19,32} propriedades eletrônicas de materiais⁴⁵ e simulações de sistemas biomoleculares.^{46–52} A aplicação do método ONIOM abrange tanto a descrição precisa de mecanismos de reação e estados de transição quanto o cálculo de propriedades espectroscópicas e termodinâmicas.

3. Processos Catalisados por Zeólitas

Zeólitas são aluminossilicatos cristalinos caracterizados por uma estrutura tridimensional regular com poros e cavidades de dimensão molecular, formada por unidades tetraédricas de SiO_4 e AlO_4 .⁵³ Em sua forma ácida, esses materiais são amplamente utilizados como catalisadores na indústria petroquímica, desempenhando um papel crucial em processos como craqueamento catalítico, alquilação e isomerização de hidrocarbonetos.⁵⁴ O mecanismo catalítico

mais aceito nesses processos envolve a protonação de hidrocarbonetos por sítios ácidos de Brønsted presentes na superfície das zeólitas, resultando na formação de carbocátions altamente reativos que atuam como intermediários reacionais.

Entretanto, estudos experimentais baseados em técnicas espectroscópicas *in situ*, como RMN de estado sólido e espectroscopia de infravermelho, indicam que carbocátions alquila simples não são detectados como intermediários estáveis ou de longa duração na superfície de zeólitas à temperatura ambiente. Em vez disso, os alcóxidos, espécies covalentes formadas a partir da ligação entre o grupo alquila e um átomo de oxigênio da estrutura da zeólita (Esquema 1), têm sido consistentemente observados como intermediários de longa duração nesses processos.^{55,56}



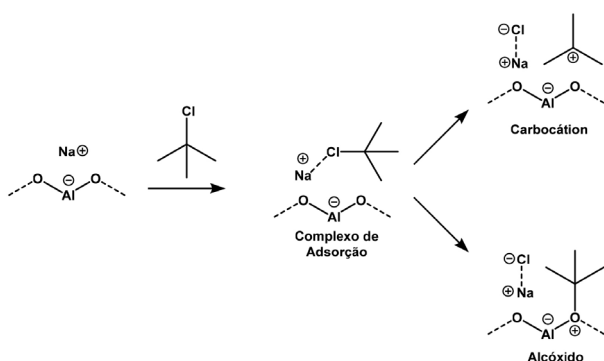
Esquema 1. Esquema mostrando a formação do cátion e do alcóxido *terc*-butila a partir da protonação de isobuteno

Os primeiros estudos teóricos sobre reações catalisadas por zeólitas frequentemente utilizavam modelos ou clusters finitos, que representavam apenas uma pequena fração da estrutura do catalisador.^{57–64} Apesar de úteis, esses modelos não são capazes de capturar adequadamente os efeitos eletrônicos e estéricos da cavidade zeolítica, especialmente no caso de zeólitas com poros estreitos ou curvados, como a Chabazita. Nesses casos, efeitos de confinamento espacial e interações com o ambiente cristalino podem alterar significativamente a estabilidade e a reatividades dos intermediários reacionais.

A fim de contornar essas limitações e possibilitar uma descrição mais realista, o método ONIOM tem sido amplamente utilizado no estudo de reações catalisadas por zeólitas, possibilitando a caracterização detalhada de intermediários, estados de transição, mecanismos reacionais e efeitos de confinamento a um custo computacional relativamente baixo. Entretanto, é importante destacar que a escolha do campo de força utilizado na descrição da camada de menor nível teórico em cálculos envolvendo zeólitas tem impacto direto na qualidade dos resultados obtidos. Campos de força universais, como UFF e Dreiding, embora amplamente disponíveis em diversos pacotes computacionais, não foram originalmente parametrizados para descrever com precisão as propriedades estruturais e eletrostáticas de ligações Si-O-Al. Diversos estudos

têm indicado que o uso de potenciais desenvolvidos especificamente para aluminossilicatos, como ClayFF,⁶⁵ Sanders–Leslie–Catlow⁶⁶ e o campo de força de Hill e Sauer,⁶⁷ oferecem uma descrição mais fiel das características estruturais e vibracionais das zeólitas. Porém, em nossos estudos, a camada de menor nível teórico tem sido tratada por métodos semiempíricos (MNDO,⁶⁸ PM6³³ e PM7⁶⁹) ou DFT (PBE1PBE⁷⁰), de modo que a descrição da estrutura zeolítica não depende de um campo de força clássico. Essa escolha tem permitido contornar as limitações inerentes aos potenciais universais e garantir uma representação mais consistente das interações locais e de longo alcance.

Nós temos utilizado o método ONIOM no estudo de espécies carbocatiônicas, com ênfase nos cátions *terc*-butila⁷¹ e biciclobutônio,⁷² formados a partir dos respectivos halogenetos adsorvidos na superfície da zeólita Y trocadas com cátions metálicos. Nesses sistemas, o cátion metálico atua como um sítio ácido de Lewis, coordenando-se com um halogeneto de alquila para formar uma espécie metal-haleta e um carbocátion em equilíbrio com o respectivo alcóxido ligado à estrutura da zeólita, conforme ilustrado no Esquema 2.^{73–75} Os resultados obtidos indicam que a estrutura zeolítica contribui significativamente para a estabilização dessas espécies, tanto por meio de interações locais, como, por exemplo, ligações de hidrogênio e efeitos estéricos, quanto por efeitos de longo alcance associados ao confinamento espacial e à polaridade da cavidade. Com base nesses estudos e em dados experimentais, sugerimos que as zeólitas atuam como verdadeiros solventes sólidos, capazes de induzir a ionização do substrato e estabilizar as espécies iônicas formadas, de forma análoga ao que ocorre em solução, em que as moléculas de solvente se organizam em torno das espécies ionogênicas para estabilizar intermediários e estados de transição.



Esquema 2. Esquema mostrando a formação do cátion e do alcóxido *terc*-butila a partir da ionização de cloreto de *terc*-butila

3.1. Cátion *terc*-Butila

O cátion *terc*-butila constitui um dos casos mais instigantes na catálise heterogênea envolvendo zeólitas. Estudos espectroscópicos, tanto no infravermelho^{61–63} quanto por RMN MAS de ¹³C,^{76,77} não são capazes de detectar a presença do alcóxido ou do cátion como espécies de

longa duração na superfície da zeólita. Em muitos estudos, produtos de dimerização e oligomerização são observados, indicando a alta reatividade do intermediário formado.^{78–80}

Por outro lado, estudos teóricos baseados em métodos híbridos são capazes de identificar o cátion *terc*-butila como um intermediário na superfície de energia potencial da protonação do isobuteno em diferentes zeólitas, tais como Mordenita, Chabazita e Ferrierita.^{81–83} Esses estudos mostram que a estabilidade do cátion em relação ao *terc*-butóxido depende principalmente de efeitos de curto alcance devido ao impedimento estérico local. Cálculos ONIOM(DFT:MNDO) indicam que o cátion *terc*-butil é mais estável que o alcóxido correspondente na Mordenita, enquanto o *terc*-butóxido torna-se energeticamente favorecido na Ferrierita, particularmente quando são incluídos efeitos de dispersão em cálculos ONIOM(MP2:DFT).

Em zeólitas industrialmente mais importantes, como a Faujasita (zeólita Y), um estudo ONIOM da protonação do isobuteno foi realizado com um modelo formado por 288 átomos (Si₈₄O₁₃₂H₇₂), que corresponde a duas supercavidades acopladas da Faujasita.⁷¹ Nesse estudo, o sítio ácido e o grupo orgânico foram descritos por métodos *ab initio*, enquanto o restante da estrutura da zeólita foi descrito pelo método semiempírico MNDO.

A Tabela 1 apresenta a diferença de entalpia entre o complexo π do isobuteno, o *terc*-butóxido e o cátion *terc*-butil, obtida em diferentes níveis de teoria. Em todos os casos, o complexo π revela-se a espécie mais estável, embora o cátion *terc*-butil também tenha sido identificado como um intermediário discreto na superfície da zeólita. A diferença de energia entre o carbocátion e o alcóxido apresenta certa dependência do nível de teoria utilizado. A estabilização do cátion *terc*-butil deve-se principalmente a interações de curto alcance, como ligações de hidrogênio e atrações eletrostáticas, enquanto o alcóxido revela maior sensibilidade às interações de dispersão. É interessante notar que o *terc*-butóxido apresenta uma energia mais alta que o complexo π do isobuteno. Esse resultado está em consonância com observações espectroscópicas experimentais da adsorção de cloreto de *terc*-butil sobre NaY, que indicaram a rápida formação de isobuteno, mesmo a baixas temperaturas.⁸⁰

Vale mencionar ainda um estudo experimental da adsorção de cloreto de *terc*-butil sobre a zeólita NaY impregnada com NaBr evidenciou a formação de brometo de *terc*-butil como produto. Essa observação é consistente com a ionização do cloreto de *terc*-butil para formar o cátion *terc*-butil, que é subsequentemente atacado pelos íons brometo presentes na cavidade da zeólita. Esses resultados vêm ao encontro das previsões teóricas pelo método ONIOM, que apontam o cátion como um intermediário na superfície da zeólita.⁷¹

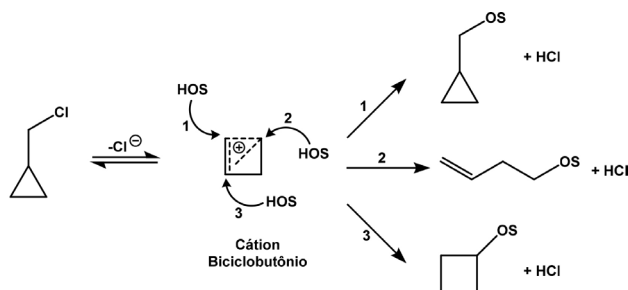
3.2. Cátion Biciclobutônio

A solvólise do cloreto de ciclopropil-carbinila é uma reação bastante conhecida na literatura.^{84–86} Roberts

Tabela 1. Diferença de entalpia das espécies $C_4H_9^+$ adsorvidas na zeólita Y em relação ao isobuteno e ao modelo da zeólita isolados, em diferentes níveis de teoria (valores in kJ mol^{-1})⁷¹

Specie	ONIOM (MP2:MNDO)	ONIOM (PBE1PBE:MNDO)	PBE1PBE
π complex	-27	-19	-41
<i>tert</i> -butyl cation	30	37	14
<i>tert</i> -butoxide	-10	5	-30

e Mazur sugeriram que a distribuição de produtos se deve à formação de um intermediário catiônico ($C_4H_7^+$), denominado biciclobutônio, a partir da ionização do cloreto. Esse intermediário se caracteriza pela carga positiva deslocalizada entre três átomos de carbono, que podem ser atacadas nucleofilicamente para formar três produtos diferentes, conforme ilustrado no Esquema 3.

**Esquema 3.** Produtos da solvólise do cloreto de ciclopropil-carbinila a partir do ataque nucleofílico de um solvente prótico (HOS) em diferentes posições do cátion biciclobutônio

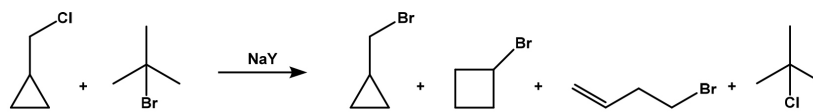
A estrutura exata do cátion $C_4H_7^+$ ainda é objeto de debate na literatura. Dados obtidos por espectroscopia de RMN de ^{13}C em superácidos mostram dois sinais com intensidades relativas de 3:1, enquanto o espectro de RMN de ^1H revela três sinais com razão de intensidade de 1:3:3. Esses padrões espectrais indicam que os três grupos metilênicos são equivalentes na escala de tempo da RMN.⁸⁷ A dependência dos sinais de ^{13}C com a temperatura reforça a hipótese de um equilíbrio rápido entre duas espécies, separadas por uma barreira de energia relativamente baixa. Experimentos de perturbação isotópica também estão de acordo com essa hipótese.⁸⁸ Os cátions ciclopropil-carbinil e biciclobutônio são as espécies mais prováveis envolvidas nesse equilíbrio. Estudos teóricos, que exploram a superfície de energia potencial do cátion $C_4H_7^+$ tanto na fase gasosa quanto em solução, também reforçam essa hipótese.⁸⁹⁻⁹¹

Nós estudamos o rearranjo do cloreto de ciclopropil-carbinila na presença da zeólita Y à temperatura ambiente.⁹² Os dados experimentais sugerem que a reação também envolve a formação do cátion biciclobutônio, que, ao

sofrer ataque nucleofílico, pode dar origem ao cloreto de ciclobutila, ao haleto de alil-carbinila e ao próprio cloreto de ciclopropil-carbinila. Quando o experimento é realizado com a zeólita NaY impregnada com brometo de sódio, observa-se também a formação dos brometos de ciclobutila, ciclopropil-carbinila e alil-carbinila, reforçando ainda mais a hipótese de formação do cátion $C_4H_7^+$ como intermediário. Além disso, observa-se um processo de substituição nucleofílica, denominado “troca de halogênio”, sobre a zeólita, quando uma mistura equimolar de cloreto de ciclopropil-carbinila e brometo de *tert*-butil é passada sobre NaY à temperatura ambiente. Além do cloreto de *tert*-butila, os brometos de ciclobutila, ciclopropil-carbinila e alil-carbinila são formados, conforme ilustrado no Esquema 4.

A estabilidade relativa das diferentes espécies $C_4H_7^+$ foi determinada com o método ONIOM e um modelo da zeólita Y contendo 288 átomos correspondente à duas supercavidades acopladas.⁷² Nesse estudo, o sistema molecular foi dividido em duas camadas (alta e baixa), de modo que a camada alta correspondente a um modelo T_3 foi descrita pelo método MP2(FULL) e funções de base 6-31G(d,p), enquanto os demais átomos da camada baixa foram descritos pelo método semi-empírico MNDO ou pelo funcional PBE1PBE com a mesma função de base da camada alta.

Os resultados mostraram que ambos os cátions biciclobutônio e metilciclopropila são mínimos na superfície de energia potencial. Dois pontos estacionários foram identificados para o cátion biciclobutônio, sugerindo a existência de diferentes orientações ou conformações dentro da cavidade zeolítica. Um aspecto relevante observado nas estruturas otimizadas foi a formação de ligações hidrogênio entre os cátions e átomos de oxigênio da zeólita. Essas interações desempenham papel crucial na estabilização das espécies $C_4H_7^+$, afetando diretamente a geometria e energia relativa dos carbocátions. Apesar de pequenas discrepâncias devido às interações com a cavidade da zeólita, os parâmetros geométricos de ambos os cátions biciclobutônio e o ciclopropil-carbinila estão em concordância com os valores calculados em fase gasosa, considerando-se o mesmo nível teórico.

**Esquema 4.** Reação de Troca de Halogênio (HSR) envolvendo cloreto de metilciclopropila e brometo de *tert*-butila

Os dados apresentados na Tabela 2 comparam a estabilidade relativa das diferentes espécies $C_4H_7^+$ adsorvidas na zeólita Y, calculadas com os dois esquemas: ONIOM(MP2:MNDO) e ONIOM(MP2:PBE1PBE). Os valores estão expressos em kcal/mol considerando como referência o alcóxido alil-carbinil, espécie mais estável. De modo geral, os dois níveis de teoria mostram tendências semelhantes na ordem de estabilidade das espécies $C_4H_7^+$, embora os valores absolutos de energia variem. A abordagem MP2:PBE1PBE tende a prever energias mais baixas para os cátions em relação ao método MP2:MNDO, indicando uma maior estabilização das espécies carregadas com o uso de métodos DFT na camada baixa.

Entres os cátions, o biciclobutônio é o mais estável, apresentando energia relativa de 26,6 kcal mol⁻¹ no método MP2:MNDO e 18,3 kcal mol⁻¹ no MP2:PBE1PBE. A segunda conformação do biciclobutônio é menos estável, especialmente no nível semiempírico MNDO, indicando que a orientação da molécula dentro da cavidade da zeólita exerce um efeito significativo, provavelmente devido à diferença de intensidade das ligações hidrogênio com a superfície da zeólita. O cátion ciclopropil-carbinila é apenas ligeiramente mais estável que a segunda conformação do biciclobutônio, sugerindo que essas espécies podem coexistir em equilíbrio dinâmico.

Por outro lado, os alcóxidos são consideravelmente mais estáveis que os cátions, com diferenças de estabilidade de até 35 kcal mol⁻¹ em relação às espécies carregadas. Entre os alcóxidos, o alil-carbinil é o mais estável, enquanto o ciclopropil-carbinil é o menos estável. A estabilidade relativa dessas espécies está de acordo com a estabilidade termodinâmica dos respectivos álcoois em fase gasosa. A grande diferença de energia entre cátions e alcóxidos reforça os resultados experimentais obtidos por RMN de estado sólido, que mostram que cátions alquila simples não

são estáveis sobre a superfície de zeólitas à temperatura ambiente.

O efeito da presença de espécies iônicas, como, por exemplo, o par iônico Na^+Cl^- , sobre a estabilidade das espécies $C_4H_7^+$ na superfície da zeólita Y foi também investigado com o método ONIOM [MP2(FULL)/6-31G(d,p):PBE1PBE/6-31G(d,p)].⁹³ É importante ressaltar que o cátion sódio também foi descrito pela função de base 6-31G(d,p). Entretanto, a aplicação dessa metodologia em zeólitas contendo metais de transição, como Zn^{2+} , Cu^{2+} ou Fe^{3+} , demanda o uso de pseudopotenciais efetivos (ECPs) e, em alguns casos, correções relativísticas escalares, a fim de garantir uma descrição adequada dessas espécies.

Os resultados são apresentados na Tabela 3 e mostram que, de modo geral, a inclusão do par iônico Na^+Cl^- resulta em uma estabilização moderada dos cátions, enquanto a estabilidade relativa dos alcóxidos permanece praticamente inalterada. No caso do cátion biciclobutônio, por exemplo, observa-se um aumento expressivo de estabilidade em relação ao alcóxido alil-carbinil, havendo uma redução de 18,3 para 10,0 kcal/mol na diferença de energia entre as duas espécies. Esse resultado sugere que os efeitos eletrostáticos exercidos pela carga positiva do cátion são parcialmente compensados pela interação com o par iônico, promovendo uma estabilização significativa. Da mesma forma, o cátion ciclopropil-carbinil também parece ser estabilizado, embora em menor grau.

Por outro lado, os alcóxidos apresentam variações mínimas em suas energias relativas ao incluir o par iônico. O alcóxido ciclobutila, por exemplo, tem sua energia reduzida em apenas 0,8 kcal mol⁻¹, passando de -0,1 para -0,9 kcal mol⁻¹. Esse pequeno efeito reflete o fato de que espécies neutras não se beneficiam significativamente das interações eletrostáticas com pares iônicos, ao contrário das espécies

Tabela 2. Estabilidade relativa das espécies $C_4H_7^+$ adsorvidas na zeólita Y em diferentes níveis teóricos (valores em kcal mol⁻¹)⁷²

Espécie $C_4H_7^+$	ONIOM (MP2:MNDO)	ONIOM (MP2:PBE1PBE)
Cátion Biciclobutônio (Estrutura 1)	26,6	18,3
Cátion Biciclobutônio (Estrutura 2)	35,1	21,2
Cátion Ciclopropilcarbinila	35,0	22,3
Alcóxido ciclobutila	1,4	-0,1
Alcóxido Alil-carbinila	0,0	0,0
Alcóxido Ciclopropil-carbinila	3,4	1,9

Tabela 3. Estabilidade relativa das espécies $C_4H_7^+$ na presença de uma unidade de NaCl calculada com o método ONIOM(MP2(FULL)/6-31G(d,p):PBE1PBE/6-31G(d,p)).

Espécie $C_4H_7^+$	Ausência de NaCl	Presença de NaCl
Alcóxido ciclobutila	-0,1	-0,9
Alcóxido Ciclopropil-carbinila	1,9	2,2
Alcóxido Alil-Carbinila	0,0	0,0
Cátion Biciclobutônio	18,3	10,0
Cátion Ciclopropil-carbinila	22,3	17,6

carregadas. Esses resultados indicam que o método ONIOM é capaz de recuperar os efeitos eletrostáticos presentes em cálculos periódicos, como evidenciado pelo aumento da estabilidade do cátion biclobutônio e ciclopropil-carbinila na presença do par iônico Na^+Cl^- .

4. Conclusões

Os métodos computacionais híbridos, com destaque para a abordagem ONIOM, são ferramentas poderosas e eficientes para o estudo de sistemas catalíticos complexos, como as zeólitas. A aplicação desses métodos permitiu a identificação e caracterização de intermediários reacionais e estados de transição fundamentais em processos catalíticos que seriam inacessíveis por abordagens exclusivamente quânticas ou clássicas.

Os estudos envolvendo os cátions *terc*-butila e biclobutônio evidenciaram a importância de interações de curto e longo alcance na estabilidade das espécies reativas no interior das cavidades zeolíticas. Os resultados obtidos indicam que as zeólitas atuam como verdadeiros “solventes sólidos”, promovendo a ionização dos substratos e estabilizando as espécies iônicas de forma análoga ao que ocorre em meio líquido.

Além disso, verificou-se que o método ONIOM é capaz de recuperar, de forma eficiente, os efeitos eletrostáticos presentes em cálculos periódicos, especialmente na presença de pares iônicos como Na^+Cl^- . Esses achados reforçam a relevância dos métodos híbridos no entendimento mecanístico de reações catalisadas por zeólitas e na modelagem racional de novos materiais e catalisadores com aplicações industriais.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro e computacional do CNPq, FAPERJ, FINEP, CENAPAD e CAPES (código de financiamento 001).

Referências Bibliográficas

1. Baggott, J. E.; *The Quantum Story: A History in 40 Moments*, PBK Oxford University Press: Oxford, 2013.
2. Gavroglou, K.; Simões, A.; *Neither Physics nor Chemistry: A History of Quantum Chemistry*, MIT Press: Cambridge, 2012.
3. Magnasco, V.; *Methods of Molecular Quantum Mechanics: An Introduction to Electronic Molecular Structure*, Wiley: New York, 2009.
4. Lázaro, S. R.; Ribeiro, R. A. P.; Lacerda, L. H. da S.; *Teoria do Funcional da Densidade e Propriedades dos Materiais*, Editora Crv: Curitiba, 2022.
5. Canuto, S.; *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*, LF Editorial: São Paulo, 2003.
6. EERE Publication and Product Library. *Technology vision 2020: The US Chemical Industry*, 1996. [Link]
7. Cramer, C. J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2a. ed., Wiley: Hoboken, 2004.
8. Morgon, N. H.; Coutinho, K., orgs.; *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, LF Editorial: São Paulo, 2007.
9. Leach, A. R.; *Molecular Modelling: Principles and Applications*, 2. ed., Pearson/Prentice Hall: Harlow, 2009.
10. Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*, 3a. ed., Wiley: Hoboken, 2017.
11. Lin, H.; *QM/MM Methods*, American Chemical Society: Washington, 2024.
12. Warshel, A.; Levitt, M.; Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of lysozyme. *Journal of molecular biology* **1976**, 103, 227. [Crossref]
13. Karplus, M.; Development of Multiscale Models for Complex Chemical Systems: From $\text{H}+\text{H}_2$ to Biomolecules (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53, 9992. [Crossref]
14. Levitt, M.; Birth and Future of Multiscale Modeling for Macromolecular Systems (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53, 10006. [Crossref]
15. Srinivasan, S. G.; van Duin, A. C. T.; Molecular-Dynamics-Based Study of the Collisions of Hyperthermal Atomic Oxygen with Graphene Using the ReaxFF Reactive Force Field. *Journal of Physical Chemistry A* **2011**, 115, 13269. [Crossref]
16. Senn, H. M.; Thiel, W.; QM/MM Methods for Biomolecular Systems. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 1198. [Crossref]
17. Tzeliou, C. E.; Mermigki, M. A.; Tzeli, D.; Review on the QM/MM Methodologies and Their Application to Metalloproteins. *Molecules* **2022**, 27, 2660. [Crossref]
18. Sherwood, P.; De Vries, A. H.; Guest, M. F.; Schreckenbach, G.; Catlow, C. R. A.; French, S. A.; Sokol, A. A.; Bromley, S. T.; Thiel, W.; Turner, A. J.; Billeter, S.; Terstegen, F.; Thiel, S.; Kendrick, J.; Rogers, S. C.; Casci, J.; Watson, M.; King, F.; Karlsen, E.; Sjøvoll, M.; Fahmi, A.; Schäfer, A.; Lennartz, C.; QUASI: A General Purpose Implementation of the QM/MM Approach and its Application to Problems in Catalysis. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2003**, 632, 1. [Crossref]
19. Bramley, G. A.; Beynon, O. T.; Stishenko, P. V.; Logsdail, A. J.; The Application of QM/MM Simulations in Heterogeneous Catalysis. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2023**, 25, 6562. [Crossref]
20. Nastase, S. A. F.; O'Malley, A. J.; Catlow, C. R. A.; Logsdail, A. J.; Computational QM/MM Investigation of the Adsorption of MTH Active species in H-Y and H-ZSM-5. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2019**, 21, 2639. [Crossref]
21. Zhang, X.; Lu, G.; Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methodology for Metals Based on Orbital-free Density Functional Theory. *Physical Review B* **2007**, 76, 245111. [Crossref]
22. Hofer, T. S.; Tirlir, A. O.; Combining 2D-Periodic Quantum Chemistry with Molecular Force Fields: A Novel QM/MM Procedure for the Treatment of Solid-State Surfaces and

- Interfaces. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2015**, *11*, 5873. [Crossref]
23. Huber, L.; Grabowski, B.; Militzer, M.; Neugebauer, J.; Rottler, J.; A QM/MM Approach for Low-Symmetry Defects in Metals. *Computational Materials Science* **2016**, *118*, 259. [Crossref]
 24. Gołębowski, J. R.; Kermode, J. R.; Haynes, P. D.; Mostofi, A. A. Atomistic QM/MM Simulations of the Strength of Covalent Interfaces in Carbon Nanotube–Polymer Composites. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2020**, *22*, 12007. [Crossref]
 25. Vreven, T.; Byun, K. S.; Komáromi, I.; Dapprich, S.; Montgomery, J. A.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. Combining Quantum Mechanics Methods with Molecular Mechanics Methods in ONIOM. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, *2*, 815. [Crossref]
 26. Chung, L. W.; Sameera, W.; Ramezani, R.; Page, A. J.; Hatanaka, M.; Petrova, G. P.; Harris, T. V.; Li, X.; Ke, Z.; Liu, F.; Li, H.-B.; Ding, L.; Morokuma, K.; The ONIOM method and its applications. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 5678. [Crossref]
 27. Chung, L. W.; Hirao, H.; Li, X.; Morokuma, K.; The ONIOM Method: its Foundation and Applications to Metalloenzymes and Photobiology. *WIREs Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 327. [Crossref]
 28. Suh, D.; Thodika, A. R. A.; Kim, S.; Nam, K.; Im, W.; CHARMM-GUI QM/MM Interfacer for a Quantum Mechanical and Molecular Mechanical (QM/MM) Simulation Setup: 1. Semiempirical Methods. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2024**, *20*, 5337. [Crossref]
 29. Cruzeiro, V. W. D.; Manathunga, M.; Merz, K. M.; Götz, A. W.; Open-Source Multi-GPU-Accelerated QM/MM Simulations with AMBER and QUICK. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2021**, *61*, 2109. [Crossref]
 30. Abraham, M.; Alekseenko, A.; Andrews, B.; Basov, V.; Bauer, P.; Bird, H.; Briand, E.; Brown, A.; Doijade, M.; Fiorin, G.; Fleischmann, S.; Gorelov, S.; Gouaillardet, G.; Gray, A.; Irrgang, M. E.; Jalalypour, F.; Johansson, P.; Kutzner, C.; Łazarski, G.; Lemkul, J. A.; Lundborg, M.; Merz, P.; Miletić, V.; Morozov, D.; Müllender, L.; Nabet, J.; Páll, S.; Pasquadibisceglie, A.; Pellegrino, M.; Piasentin, N.; Rapetti, D.; Sadiq, M. U.; Santuz, H.; Schulz, R.; Shirts, M.; Shugayeva, T.; Shvetsov, A.; Turner, P.; Villa, A.; Wingbermühle, S.; Hess, B.; Lindahl, E.; *GROMACS 2025.4 Manual*, 2025. [Link]
 31. Maseras, F.; Morokuma, K.; IMOMM: A New Integrated *ab initio* + Molecular Mechanics Geometry Optimization Scheme of Equilibrium Structures and Transition States. *Journal of Computational Chemistry* **1995**, *16*, 1170. [Crossref]
 32. Groenhof, G.; Em *Biomolecular Simulations*; Monticelli, L.; Salonen, E., eds.; Humana Press: Totowa, 2013. [Crossref]
 33. Stewart, J. J. P.; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling* **2007**, *13*, 1173. [Crossref]
 34. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; Development and Use of Quantum Mechanical Molecular Models. 76. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 3902. [Crossref]
 35. Ponder, J. W.; Case, D. A.; Force Fields for Protein Simulations. *Advances in Protein Chemistry* **2003**, *66*, 27. [Crossref]
 36. Brooks, B. R.; Brooks, C. L.; Mackerell, A. D.; Nilsson, L.; Petrella, R. J.; Roux, B.; Won, Y.; Archontis, G.; Bartels, C.; Boresch, S.; Caffisch, A.; Caves, L.; Cui, Q.; Dinner, A. R.; Feig, M.; Fischer, S.; Gao, J.; Hodoseck, M.; Im, W.; Kuczera, K.; Lazaridis, T.; Ma, J.; Ovchinnikov, V.; Paci, E.; Pastor, R. W.; Post, C. B.; Pu, J. Z.; Schaefer, M.; Tidor, B.; Venable, R. M.; Woodcock, H. L.; Wu, X.; Yang, W.; York, D. M.; Karplus, M.; CHARMM: The Biomolecular Simulation Program. *Journal of Computational Chemistry* **2009**, *30*, 1545. [Crossref]
 37. Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M.; UFF, A Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 10024. [Crossref]
 38. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; *Gaussian 09, revision D.01* Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.
 39. Barca, G. M. J.; Bertoni, C.; Carrington, L.; Datta, D.; De Silva, N.; Deustua, J. E.; Fedorov, D. G.; Gour, J. R.; Gunina, A. O.; Guidez, E.; Harville, T.; Irle, S.; Ivanic, J.; Kowalski, K.; Leang, S. S.; Li, H.; Li, W.; Lutz, J. J.; Magoulas, I.; Mato, J.; Mironov, V.; Nakata, H.; Pham, B. Q.; Piecuch, P.; Poole, D.; Pruitt, S. R.; Rendell, A. P.; Roskop, L. B.; Ruedenberg, K.; Sattasathuchana, T.; Schmidt, M. W.; Shen, J.; Slipchenko, L.; Sosonkina, M.; Sundriyal, V.; Tiwari, A.; Galvez Vallejo, J. L.; Westheimer, B.; Wloch, M.; Xu, P.; Zahariev, F.; Gordon, M. S.; Recent Developments in the General Atomic and Molecular Electronic Structure System. *The Journal of Chemical Physics* **2020**, *152*, 154102. [Crossref]
 40. Aprà, E.; Bylaska, E. J.; De Jong, W. A.; Govind, N.; Kowalski, K.; Straatsma, T. P.; Valiev, M.; Van Dam, H. J. J.; Alexeev, Y.; Anchell, J.; Anisimov, V.; Aquino, F. W.; Atta-Fynn, R.; Autschbach, J.; Bauman, N. P.; Becca, J. C.; Bernholdt, D. E.; Bhaskaran-Nair, K.; Bogatko, S.; Borowski, P.; Boschen, J.; Brabec, J.; Bruner, A.; Cauët, E.; Chen, Y.; Chuev, G. N.; Cramer, C. J.; Daily, J.; Deegan, M. J. O.; Dunning, T. H.; Dupuis, M.; Dyall, K. G.; Fann, G. I.; Fischer, S. A.; Fonari, A.; Früchtl, H.; Gagliardi, L.; Garza, J.; Gawande, N.; Ghosh, S.; Glaesemann, K.; Götz, A. W.; Hammond, J.; Helms, V.; Hermes, E. D.; Hirao, K.; Hirata, S.;

- Jacquelin, M.; Jensen, L.; Johnson, B. G.; Jónsson, H.; Kendall, R. A.; Klemm, M.; Kobayashi, R.; Konkov, V.; Krishnamoorthy, S.; Krishnan, M.; Lin, Z.; Lins, R. D.; Littlefield, R. J.; Logsdail, A. J.; Lopata, K.; Ma, W.; Marenich, A. V.; Martin Del Campo, J.; Mejia-Rodriguez, D.; Moore, J. E.; Mullin, J. M.; Nakajima, T.; Nascimento, D. R.; Nichols, J. A.; Nichols, P. J.; Nieplocha, J.; Otero-de-la-Roza, A.; Palmer, B.; Panyala, A.; Pirojsirikul, T.; Peng, B.; Peverati, R.; Pittner, J.; Pollack, L.; Richard, R. M.; Sadayappan, P.; Schatz, G. C.; Shelton, W. A.; Silverstein, D. W.; Smith, D. M. A.; Soares, T. A.; Song, D.; Swart, M.; Taylor, H. L.; Thomas, G. S.; Tipparaju, V.; Truhlar, D. G.; Tsemekhman, K.; Van Voorhis, T.; Vázquez-Mayagoitia, Á.; Verma, P.; Villa, O.; Vishnu, A.; Vogiatzis, K. D.; Wang, D.; Weare, J. H.; Williamson, M. J.; Windus, T. L.; Woliński, K.; Wong, A. T.; Wu, Q.; Yang, C.; Yu, Q.; Zacharias, M.; Zhang, Z.; Zhao, Y.; Harrison, R. J.; NWChem: Past, Present, and Future. *The Journal of Chemical Physics* **2020**, *152*, 184102. [Crossref]
41. Plett, C.; Katbashev, A.; Ehlert, S.; Grimme, S.; Bursch, M.; ONIOM Meets XTB: Efficient, Accurate, and Robust Multi-Layer Simulations Across the Periodic Table. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2023**, *25*, 17860. [Crossref]
42. Neese, F.; The ORCA Program System. *WIREs Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 73. [Crossref]
43. Neese, F.; Software Update: The ORCA Program System-Version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science* **2022**, *12*, e1606. [Crossref]
44. Morokuma, K.; ONIOM and its Applications to Material Chemistry and Catalyses. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2003**, *24*, 797. [Crossref]
45. Mancuso, J. L.; Mroz, A. M.; Le, K. N.; Hendon, C. H.; Electronic Structure Modeling of Metal–Organic Frameworks. *Chemical Review* **2020**, *120*, 8641. [Crossref]
46. Meroueh, S. O.; Fisher, J. F.; Schlegel, H. B.; Mobashery, S.; Ab Initio QM/MM Study of Class A β -Lactamase Acylation: Dual Participation of Glu166 and Lys73 in a Concerted Base Promotion of Ser70. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 15397. [Crossref]
47. Matsui, T.; Shigeta, Y.; Hirao, K.; Multiple Proton-Transfer Reactions in DNA Base Pairs by Coordination of Pt Complex. *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, *111*, 1176. [Crossref]
48. Altun, A.; Yokoyama, S.; Morokuma, K.; Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Studies on Spectral Tuning Mechanisms of Visual Pigments and Other Photoactive Proteins. *Photochem & Photobiology* **2008**, *84*, 845. [Crossref]
49. Banáš, P.; Jurečka, P.; Walter, N. G.; Šponer, J.; Otyepka, M.; Theoretical Studies of RNA Catalysis: Hybrid QM/MM Methods and their Comparison with MD and QM. *Methods* **2009**, *49*, 202. [Crossref]
50. Brás, N. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J.; QM/MM Studies on the β -Galactosidase Catalytic Mechanism: Hydrolysis and Transglycosylation Reactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2010**, *6*, 421. [Crossref]
51. Gesto, D. S.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J.; Unraveling the Enigmatic Mechanism of L-Asparaginase II with QM/QM Calculations. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 7146. [Crossref]
52. Yan, Z.; Li, X.; Chung, L. W.; Multiscale Quantum Refinement Approaches for Metalloproteins. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2021**, *17*, 3783. [Crossref]
53. Breck, D. W.; *Zeolite Molecular Sieves: Structure, Chemistry, and Use*, Wiley: New York, 1974.
54. Corma, A.; Inorganic Solid Acids and Their Use in Acid-Catalyzed Hydrocarbon Reactions. *Chemical Review* **1995**, *95*, 559. [Crossref]
55. Haw, J. F.; Nicholas, J. B.; Xu, T.; Beck, L. W.; Ferguson, D. B.; Physical Organic Chemistry of Solid Acids: Lessons from in Situ NMR and Theoretical Chemistry. *Accounts of Chemical Research* **1996**, *29*, 259. [Crossref]
56. Kazanskii, V.; The nature of adsorbed carbenium ions as active intermediates in catalysis by solid acids. *Accounts of chemical research* **1991**, *24*, 379. [Crossref]
57. Collins, S. J.; Omalley, P. J.; A Theoretical Description for the Monomolecular Cracking of CC Bonds Over Acidic Zeolites. *Journal of Catalysis* **1995**, *153*, 94. [Crossref]
58. Kazansky, V.; Senchenya, I.; Frash, M.; Van Santen, R.; A Quantum-Chemical Study of Adsorbed Nonclassical Carbonium Ions as Active Intermediates in Catalytic Transformations of Paraffins. I. Protolytic cracking of ethane on high silica zeolites. *Catalysis Letters* **1994**, *27*, 345. [Crossref]
59. Kazansky, V.; Frash, M.; Van Santen, R.; A Quantum-Chemical Study of Adsorbed Nonclassical Carbonium Ions as Active intermediates in Catalytic Transformations of Paraffins. II. Protolytic Hehydrogenation and Hydrogen-Deuterium Hetero-Isotope Exchange of Paraffins on High-Silica Zeolites. *Catalysis Letters* **1994**, *28*, 211. [Crossref]
60. Collins, S. J.; O'Malley, P. J.; The Mechanism of Alkane Activation over Zeolite Brønsted Acid Sites. A Density-Functional Study. *Chemical Physics Letters* **1995**, *246*, 555. [Crossref]
61. Kazansky, V.; Frash, M.; Van Santen, R.; Quantumchemical Study of the Isobutane Cracking on Zeolites. *Applied Catalysis A: General* **1996**, *146*, 225. [Crossref]
62. Blaszkowski, S.; Van Santen, R.; Density Functional Theory Calculations of the Activation of Methanol by a Brønsted Zeolitic Proton. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 11728. [Crossref]
63. Zicovich-Wilson, C.; Viruela, P.; Corma, A.; Formation of Surface Methoxy Groups on H-zeolites from Methanol. A Quantum Chemical Study. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 13224. [Crossref]
64. Viruela-Martin, P.; Zicovich-Wilson, C.; Corma, A.; Ab Initio Molecular Orbital Calculations of the Protonation of Propylene and Isobutene by Acidic Hydroxyl Groups of Isomorphously Substituted Zeolites. *The Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 13713. [Crossref]
65. Cygan, R. T.; Greathouse, J. A.; Kalinichev, A. G.; Advances in Clayff Molecular Simulation of Layered and Nanoporous Materials and Their Aqueous Interfaces. *The Journal of Physical Chemistry C* **2021**, *125*, 17573. [Crossref]
66. Sanders, M. J.; Leslie, M.; Catlow, C. R. A.; Interatomic Potentials for SiO₂. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**, 1271. [Crossref]

67. Hill, J.-R.; Sauer, J. Molecular Mechanics Potential for Silica and Zeolite Catalysts Based on ab Initio Calculations. 2. Aluminosilicates. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 9536. [Crossref]
68. Dewar, M. J. S.; Thiel, W.; Ground States of Molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 4899. [Crossref]
69. Stewart, J. J. P.; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods VI: More Modifications to the NDDO Approximations and Re-optimization of Parameters. *Journal of Molecular Modeling* **2013**, *19*, 1. [Crossref]
70. Adamo, C.; Barone, V.; Toward Reliable Density Functional Methods Without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *The Journal of Chemical Physics* **1999**, *110*, 6158. [Crossref]
71. Rosenbach Jr, N.; dos Santos, A. P.; Franco, M.; Mota, C. J. A.; The tert-Butyl Cation on Zeolite Y: A Theoretical and Experimental Study. *Chemical Physics Letters* **2010**, *485*, 124. [Crossref]
72. Rosenbach Jr, N.; Chagas, H. C.; Mota, C. J. A.; $C_4H_7^+$ System on Zeolite Y: The Relative Stability Among Ionic Carbocations and Covalent Alkoxides. *Chemistry Select* **2024**, *9*, e202402734. [Crossref]
73. Correa, R. J.; Mota, C. J. A.; Effect of the Compensating Cation on the Adsorption of t-Butylchloride on Zeolite Y. *Applied Catalysis A: General* **2003**, *255*, 255. [Crossref]
74. Rosenbach, N.; Mota, C. J. A.; A DFT Study of SN_2 and E_2 Reactions of Butylhalides on Zeolite Y: The Effect of the Leaving Group. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2005**, *731*, 157. [Crossref]
75. Rosenbach Jr, N.; Mota, C. J. A.; Carbocation Inside the Cage: A periodical DFT Study on the Interaction of the $C_4H_7^+$ System with Alkali Metal Ion-Exchanged Zeolite Y. *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry* **2020**, *ii*, 102. [Crossref]
76. Lazo, N. D.; Richardson, B. R.; Schettler, P. D.; White, J. L.; Munson, E. J.; Haw, J. F.; In Situ Variable-Temperature MAS Carbon-13 NMR Study of the Reactions of Isobutylene in Zeolites HY and HZSM-5. *The Journal of Physical Chemistry* **1991**, *95*, 9420. [Crossref]
77. Bedrov, D.; Smith, G. D.; van Duin, A. C. T.; Reactions of Singly-Reduced Ethylene Carbonate in Lithium Battery Electrolytes: A Molecular Dynamics Simulation Study Using the ReaxFF. *Journal of Physical Chemistry A* **2012**, *116*, 2978. [Crossref]
78. Ishikawa, H.; Yoda, E.; Kondo, J. N.; Wakabayashi, F.; Domen, K.; Stable Dimerized Alkoxy Species of 2-methylpropene on Mordenite Zeolite Studied by FT-IR. *The Journal of Physical Chemistry B* **1999**, *103*, 5681. [Crossref]
79. Kondo, J. N.; Wakabayashi, F.; Domen, K.; IR Study of Reaction of 2-butene Adsorbed on Deuterated ZSM-5 and Mordenite. *Catalysis letters* **1998**, *53*, 215. [Crossref]
80. Corrêa, R. J.; Mota, C. J. A.; SN_2 , E_2 Reactions of Butylchlorides on NaY zeolite: A Potential Method for Studying the Formation and Reactivity of Alkoxy Species on the Zeolite Surface. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2002**, *4*, 4268. [Crossref]
81. Boronat, M.; Viruela, P.; Corma, A.; Reaction Intermediates in Acid Catalysis by Zeolites: Prediction of the Relative Tendency to Form Alkoxides or Carbocations as a Function of Hydrocarbon Nature and Active Site Structure. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 3300. [Crossref]
82. Rozanska, X.; van Santen, R. A.; Demuth, T.; Hutschka, F.; Hafner, J.; A Periodic DFT Study of Isobutene Chemisorption in Proton-Exchanged Zeolites: Dependence of Reactivity on the Zeolite Framework Structure. *The Journal of Physical Chemistry B* **2003**, *107*, 1309. [Crossref]
83. Borges, D. D.; Devautour-Vinot, S.; Jobic, H.; Ollivier, J.; Nouar, F.; Semino, R.; Devic, T.; Serre, C.; Paesani, F.; Maurin, G.; Proton Transport in a Highly Conductive Porous Zirconium-Based Metal-Organic Framework: Molecular Insight. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 3919. [Crossref]
84. Roberts, J. D.; Mazur, R. H.; Small-Ring Compounds. IV. Interconversion Reactions of Cyclobutyl, Cyclopropylcarbinyl and Allylcarbinyl Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73*, 2509. [Crossref]
85. Mazur, R. H.; White, W. N.; Semenow, D. A.; Lee, C. C.; Silver, M. S.; Roberts, J. D.; Small-Ring Compounds. XXIII. The Nature of the Intermediates in Carbonium Ion-type Interconversion Reactions of Cyclopropylcarbinyl, Cyclobutyl and Allylcarbinyl Derivatives Ia. *Journal of the American Chemical Society* **1959**, *81*, 4390. [Crossref]
86. Olah, G. A.; Kelly, D. P.; Jeuell, C.; Porter, R.; Stable Carbonium Ions. XCVIII. The Nonclassical Cyclopropyl-Carbinyl Cation. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 2544. [Crossref]
87. Staral, J. S.; Yavari, I.; Roberts, J. D.; Prakash, G. S.; Donovan, D. J.; Olah, G. A.; Low-Temperature Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Investigation of $C_4H_7^+$. Evidence for an Equilibrium Involving the Nonclassical Bicyclobutonium Ion and the Bisected Cyclopropylcarbinyl Cation. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 8016. [Crossref]
88. Saunders, M.; Siehl, H. U.; Deuterium Isotope Effects on the Cyclobutyl-Cyclopropylcarbinyl Cation. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 6868. [Crossref]
89. Koch, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J.; The $C_4H_7^+$ Cation. A Theoretical Investigation. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 7325. [Crossref]
90. Saunders, M.; Laidig, K. E.; Wiberg, K. B.; Schleyer, P. v. R.; Structures, Energies, and Modes of Interconversion of $C_4H_7^+$ Ions. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 7652. [Crossref]
91. Casanova, J.; Kent, D. R.; Goddard, W. A.; Roberts, J. D.; Quantum-Mechanical Calculations of the Stabilities of Fluxional Isomers of $C_4H_7^+$ in Solution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2003**, *100*, 15. [Crossref]
92. Franco, M.; Rosenbach, N.; Ferreira, G. B.; Guerra, A. C. O.; Kover, W. B.; Turci, C. C.; Mota, C. J. A.; Rearrangement, Nucleophilic Substitution, and Halogen Switch Reactions of Alkyl Halides over NaY Zeolite: Formation of the Bicyclobutonium Cation Inside the Zeolite Cavity. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 1592. [Crossref]
93. Unpublished Results. **s. d.**